

COOK®
MEDICAL

CE
0123



EN
6
 BG
9
 CS
13
 DA
17
 DE
21
 EL
25
 ES
29
 ET
32
 FR
36
 HR
40
 HU
43
 IT
47
 LT
51
 LV
55
 NL
58
 NO
62
 PL
66
 PT
69
 RO
73
 SK
77
 SL
80
 SV
84
 TR
88

Zilver® PTX® Drug-Eluting Peripheral Stent

Instructions for Use

Периферен стент Zilver® PTX®, освобождаващ лекарство
 Инструкции за употреба

Periferni stent Zilver® PTX® uvolňující léčivo
 Návod k použití

Zilver® PTX® medicínafgivende perifer stent
 Brugsanvisning

Zilver® PTX® medikamentenbeschichteter peripherer Stent
 Gebrauchsanweisung

Περιφερική ενδοπρόσθεση έκλυσης φαρμάκου Zilver® PTX®
 Οδηγίες χρήσης

Stent periférico liberador de fármaco Zilver® PTX®
 Instrucciones de uso

Ravimit eritav perifeerne stent Zilver® PTX®
 Kasutusjuhend

Endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver® PTX®
 Mode d'emploi

Periferni stent koji izlučuje lijek Zilver® PTX®
 Upute za uporabu

Zilver® PTX® gyógyszerkibocsátó perifériás sztent
 Használati utasítás

Stent periferico a eluizione di farmaco Zilver® PTX®
 Istruzioni per l'uso

Vaistus išskiriamas periferinis stentas „Zilver® PTX®“
 Naudojimo instrukcija

Zilver® PTX® zāles izdalošs perifēro asinsvadu stents
 Lietošanas instrukcija

Zilver® PTX® drug-eluting perifere stent
 Gebruiksaanwijzing

Zilver® PTX® medikamentavgivende perifer stent
 Bruksanvisning

Uwalniający lek stent Zilver® PTX® do naczyń obwodowych
 Instrukcja użycia

Stent periférico com eluição de fármaco Zilver® PTX®
 Instruções de utilização

Stent periferic cu eluție medicamentoasă Zilver® PTX®
 Instrucțiuni de utilizare

Periférny stent Zilver® PTX® uvolňující liek
 Návod na použitie

Periferni stent za eluiranje zdravila Zilver® PTX®
 Navodila za uporabo

Zilver® PTX® läkemedelseluerande perifer stent
 Bruksanvisning

Zilver® PTX® ilaç Salımlı Periferel Stent
 Kullanma Talimatı

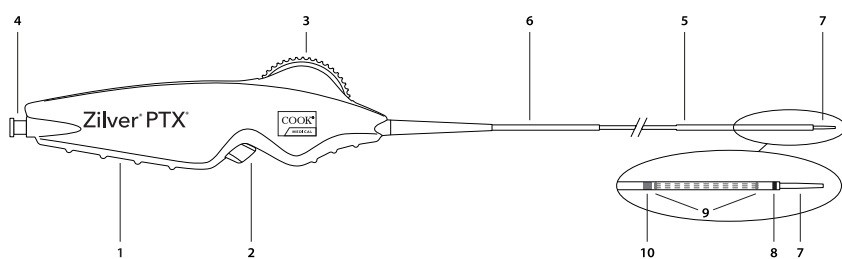


Fig. 1

EN 1. Ergonomic thumbwheel operated handle

2. Safety lock
3. Thumbwheel
4. Luer hub (flushing port)
5. Retraction sheath
6. Stability sheath
7. Tip of delivery system inner catheter
8. Radiopaque marker band on retraction sheath
9. Gold radiopaque markers on stent
10. Stent stop

BG 1. Ергономична дръжка, задвижвана с дисков регулатор

2. Обезопасяваща ключалка
3. Дисков регулатор
4. Лuer втулка (вход за промиване)
5. Защитна обвивка за изтегляне
6. Защитна обвивка за стабилност
7. Връх на вътрешния катетър на системата за доставяне
8. Лента на рентген положителния маркер върху защитната обвивка за изтегляне
9. Златни рентген положителни маркери върху стента
10. Ограничител на стента

CS 1. Ergonomická rukojeť ovládaná kolečkem

2. Bezpečnostní západka
3. Kolečko
4. Ústí typu Luer (proplachovací port)
5. Vyjímací sheath
6. Stabilizační sheath
7. Hrot vnitřního katetru aplikačního systému
8. Rentgenkontrastní značící proužek na vyjímací sheathu
9. Zlaté rentgenkontrastní značky na stentu
10. Zarážka stentu

DA 1. Ergonomisk fingerhjulsstyret håndtag

2. Sikkerhedslås
3. Fingerhjul
4. Luer-muffe (skylleport)
5. Retractionssheath
6. Stabilitetssheath
7. Spidsen af indføringssystemets indre kateter
8. Røntgenfast markørband på retractionssheathen
9. Røntgenfaste guldmærker på stenten
10. Stent-stop

DE 1. Ergonomischer, daumenradgesteuerter Griff

2. Sicherheitssperre
3. Daumenrad
4. Luer-Ansatz (Spülanschluss)
5. Retractionsschleuse
6. Stabilisierungsschleuse
7. Spitze des Platzierungssystem-Innenkatheters
8. Röntgenmarker-Band auf Retractionsschleuse
9. Röntgendichte Goldmarker auf Stent
10. Stent-Endmarkierung

EL 1. Εργονομική λαβή χειριζόμενη με χειροκοχλία

2. Ασφάλεια
3. Χειροκοχλίας
4. Ομφαλός Luer (θύρα έκπλυσης)
5. Θηκάρι απόσυρσης
6. Θηκάρι σταθεροποίησης
7. Άκρο του εσωτερικού καθετήρα του συστήματος τοποθέτησης
8. Ταινία ακτινοσκοπικού δείκτη στο θηκάρι απόσυρσης
9. Χρυσοί ακτινοσκοπικοί δείκτες στην ενδοπρόσθεση
10. Ανασχετικό ενδοπρόσθεσης

ES 1. Mango ergonómico controlado mediante rueda de accionamiento con el pulgar

2. Seguro
3. Rueda de accionamiento con el pulgar
4. Conector Luer (orificio de lavado)
5. Vaina de retracción
6. Vaina estabilizadora
7. Punta del catéter interior del sistema de implantación
8. Banda marcadora radiopaca de la vaina de retracción
9. Marcadores radiopacos de oro del stent
10. Tope del stent

ET 1. Ergonoomiline sõrmkettaga käepide

2. Kaitselukk
3. Sõrmketas
4. Lueri muhv (loputusport)
5. Sissetõmbeümbris
6. Stabiliseeriv ümbris
7. Paigaldussüsteemi sisemise kateetri ots
8. Röntgenkontrastne markerriba sissetõmbeümbrisel
9. Kuldsed röntgenkontrastsed markerid stendil
10. Stendi peatus

FR 1. Poignée ergonomique activée par une molette

2. Bouton de sécurité
3. Molette
4. Embout Luer (orifice de rinçage)
5. Gaine rétractable
6. Gaine de stabilité
7. Extrémité du cathéter interne du système de largage
8. Anneau avec marqueur radio-opaque sur la gaine rétractable
9. Marqueurs-or radio-opaques sur l'endoprothèse
10. Ligne d'arrêt de l'endoprothèse

HR 1. Ergonomska drška regulirana kotačićem

2. Element za zaključavanje
3. Kotačić
4. Luer-čvorište (otvor za ispiranje)
5. Uvodnica za izvlačenje
6. Uvodnica za stabilnost
7. Vrh unutarnjeg katetera sustava za postavljanje
8. Traka rendgenski vidljivog markera na uvodnici za izvlačenje
9. Zlatni rendgenski vidljivi markeri na stentu
10. Graničnik stenta

HU 1. Ergonomikus, hüvelykujjal forgatható gombbal működtethető fogantyú

2. Biztosítózár
3. Hüvelykujjal forgatható gomb
4. Luer-kónusz (öblítő nyílás)
5. Visszahúzó hüvely
6. Stabilizáláhüvely
7. A bejuttatórendszer belső katéterének csúcsa
8. Visszahúzó hüvelyen található sugárfogó markersáv
9. Arany sugárfogó markerek a sztenten
10. Szent kibújtatási végpontját jelző marker

- IT**
1. Impugnatura ergonomica con rotella
 2. Blocco di sicurezza
 3. Rotella
 4. Raccordo Luer (raccordo per il lavaggio)
 5. Guaina di retrazione
 6. Guaina di stabilità
 7. Punta del catetere interno del sistema di inserimento
 8. Marker radiopaco a banda della guaina di retrazione
 9. Marker radiopachi d'oro dello stent
 10. Arresto dello stent
- LT**
1. Ergonomiška rankena, valdoma nykščiū sukamu ratuku
 2. Apsauginis fiksatorius
 3. Nykščiū sukamas ratukas
 4. Luerio jungtis (praplovimo anga)
 5. Įtraukimo vamzdelis
 6. Stabilizavimo vamzdelis
 7. Įstūmimo sistemos vidinio kateterio galiukas
 8. Rentgenokontrastinio žymeklio juostelė ant įtraukimo vamzdelio
 9. Stento auksiniai rentgenokontrastiniai žymekliai
 10. Stento sustojimo žymeklis
- LV**
1. Ergonomisks rokturis ar ikškratu
 2. Drošības bloķētājs
 3. Ikšķrats
 4. Galviņa ar Luer tipa savienojumu (skalošanas pieslēgvietā)
 5. Atvilkšanas apvalks
 6. Stabilitātes apvalks
 7. Ievadišanas sistēmas iekšējā katetra gals
 8. Starojumu necaurļaidīga marķiera mala uz atvilkšanas apvalka
 9. Starojumu necaurļaidīgi zelta marķieri uz stenta
 10. Stenta aizturis
- NL**
1. Ergonomische handgreep bediend met duimwiel
 2. Veiligheidsvergrendeling
 3. Duimwiel
 4. Luer-aansluiting (spoelport)
 5. Retractiesheath
 6. Stabiliteitshyath
 7. Tip van binnenste katheter van plaatsingssysteem
 8. Radiopake markeringsband op retractiesheath
 9. Gouden radiopake markeringen op stent
 10. Stentstop
- NO**
1. Ergonomisk tommelskruebetjent håndtak
 2. Sikkerhetslås
 3. Tommelskrue
 4. Luer-muffe (skylleåpning)
 5. Tilbaketrekkingshylse
 6. Stabilitetshylse
 7. Spissen på innføringssystemets indre kateter
 8. Radioopakt markørbånd på tilbaketrekkingshylse
 9. Radioopake gullmarkører på stenten
 10. Stentstopp
- PL**
1. Ergonomiczny uchwyt sterowany pokrętłem
 2. Blokada zabezpieczająca
 3. Pokrętło
 4. Złączka Luer (port do płukania)
 5. Koszulka do wycofywania
 6. Koszulka stabilizująca
 7. Końcówka cewnika wewnętrznego systemu podawania
 8. Opaska znacznika cieniodajnego na koszulce do wycofywania
 9. Złote znaczniki cieniodajne na stencie
 10. Ogranicznik stentu
- PT**
1. Punho ergonómico operado pelo botão rotativo
 2. Dispositivo de segurança
 3. Botão rotativo
 4. Conector Luer (orifício de irrigação)
 5. Bainha de retração
 6. Bainha de estabilização
 7. Ponta do cateter interno do sistema de colocação
 8. Banda do marcador radiopaco na bainha de retração
 9. Marcadores radiopacos de ouro no stent
 10. Batente do stent
- RO**
1. Mâner ergonomic acționat de rotiță
 2. Închizător de siguranță
 3. Rotiță
 4. Ambou Luer (orificiu de spălare)
 5. Teacă de retragere
 6. Teacă de stabilitate
 7. Vârful cateterului interior al sistemului de portaj
 8. Banda radioopacă cu rol de marker de pe teaca de retragere
 9. Markerii radioopaci din aur pe stent
 10. Opritor stent
- SK**
1. Ergonomická, kolieskom ovládaná rúčka
 2. Bezpečnostná poistka
 3. Koliesko
 4. Luerové hrdlo (preplachovací port)
 5. Vťahovacie puzdro
 6. Stabilizačné puzdro
 7. Hrot vnútorného katétra aplikačného systému
 8. Rádioopakný značkovací pruh na vťahovacom puzdre
 9. Zlaté rádioopakné značky na stente
 10. Zarážka stentu
- SL**
1. Ergonomsko držalo, ki se upravlja prek palčnega kolesca
 2. Varnostni zaklep
 3. Palčno kolesce
 4. Pesto Luer (vhod za izpiranje)
 5. Retrakcijski tulec
 6. Stabilnostni tulec
 7. Konica notranjega katetra uvajalnega sistema
 8. Oznaka radioneprepustnega označevalca na retrakcijskem tulcu
 9. Zlati radioneprepustni označevalci na stentu
 10. Zaustavitvev stenta
- SV**
1. Ergonomiskt handtag som hanteras via ett tumhjul
 2. Säkerhetslås
 3. Tumhjul
 4. Luer-anslutning (spolport)
 5. Tillbakaföringshylsa
 6. Stabilitetshylsa
 7. Spetsen på införingssystemets innerkateter
 8. Röntgentätt markeringsband på tillbakaföringshylsan
 9. Röntgentäta markeringar i guld på stenten
 10. Stentstopp
- TR**
1. Ayar düğmesi ile çalıştırılan ergonomik tutma kolu
 2. Güvenlik kilidi
 3. Ayar Düğmesi
 4. Luer göbeği (sıvı geçirme portu)
 5. Retraksiyon kılıfı
 6. Stabilitite kılıfı
 7. İletme sistemi iç kateterinin ucu
 8. Retraksiyon kılıfındaki radyopak işaret bandı
 9. Stent üzerindeki altın rengi radyopak işaretler
 10. Stent durdur

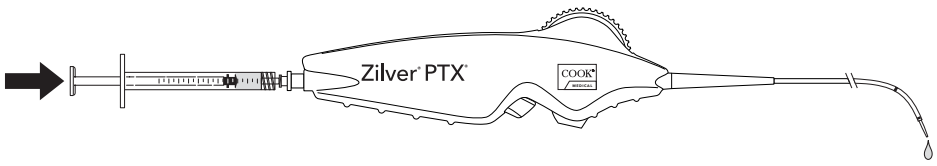


Fig. 2

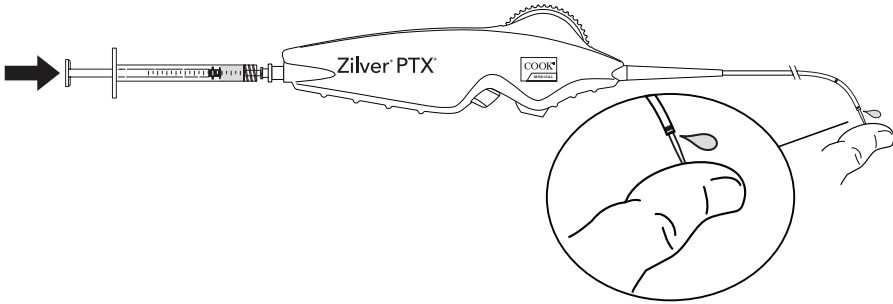


Fig. 3

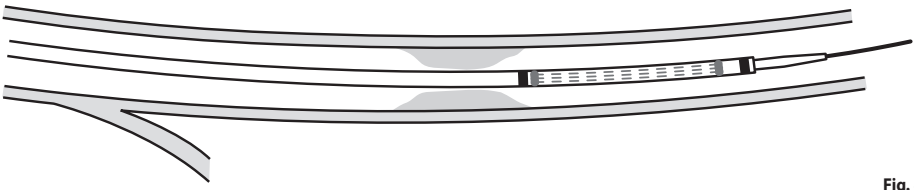


Fig. 4

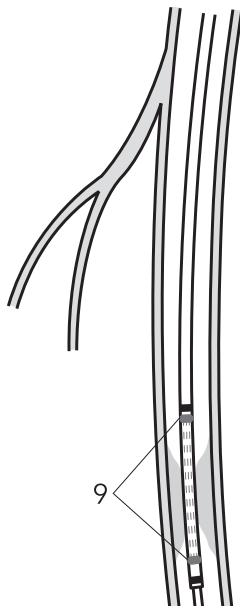


Fig. 5

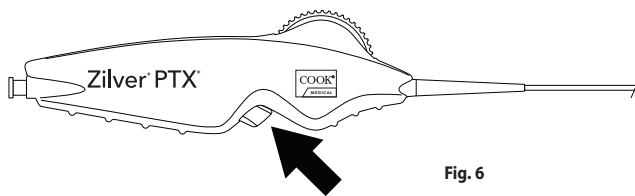


Fig. 6

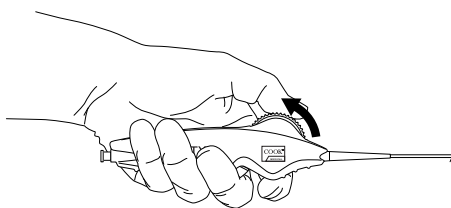


Fig. 7

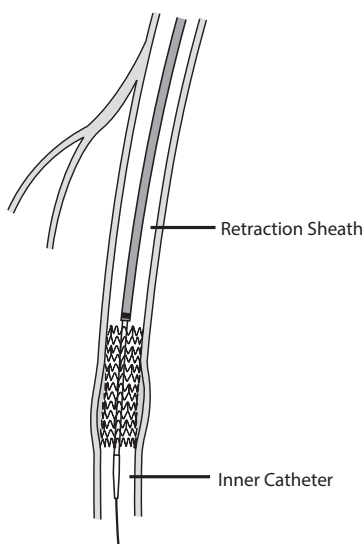


Fig. 8

EN	Retraction Sheath	EN	Inner Catheter
BG	Зашитна обвивка за изтегляне	BG	Вътрешен катетър
CS	Vyjímací sheath	CS	Vnitřní katetr
DA	Retraktionssheath	DA	Indre kateter
DE	Retraktionsschleuse	DE	Innenkatheter
EL	Θηκάρι απόσυρσης	EL	Εσωτερικός καθετήρας
ES	Vaina de retracción	ES	Catéter interior
ET	Sissetõmbeümbris	ET	Sisemine kateeter
FR	Gaine rétractable	FR	Cathéter interne
HR	Uvodnica za izvlačenje	HR	Unutarnji kateter
HU	Visszahúzó hüvely	HU	Belső katéter
IT	Guaina di retrazione	IT	Catetere interno
LT	Ištraukimo vamzdelis	LT	Vidinis kateteris
LV	Atvilkšanas apvalks	LV	Iekšējais katetrs
NL	Retractiesheath	NL	Binnenste katheter
NO	Tilbaketrekingshylse	NO	Indre kateter
PL	Koszulka do wycofywania	PL	Cewnik wewnętrzný
PT	Bainha de retração	PT	Cateter interno
RO	Teacă de retragere	RO	Cateter intern
SK	Vŕahovacie puzdro	SK	Vnútroňý katéter
SL	Retrakcijski tulec	SL	Notranji kateter
SV	Tillbakaföringshylsa	SV	Innerkateter
TR	Retraksiyon Kılıfı	TR	İç Kateter

ZILVER® PTX® DRUG-ELUTING PERIPHERAL STENT

DEVICE DESCRIPTION

The Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent is a self-expanding stent made of nickel titanium alloy (nitinol) and coated with the drug paclitaxel. Gold markers at each end of the stent ensure visibility under fluoroscopy. The stent is a flexible, slotted tube which is preloaded in a 2.1 mm (6 French) delivery system. Stent deployment is controlled by rotating the thumbwheel on the handle of the delivery system.

Table 1: Zilver PTX Drug Eluting Peripheral Stent and Delivery System features overview

Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent	
Available stent lengths	40, 60, 80, 100, 120, 140 mm
Available stent diameters	5, 6, 7, 8 mm
Stent material	Nickel Titanium alloy (Nitinol) with Gold Markers
Drug coating	Paclitaxel
Delivery System	
Available delivery system lengths	80, 125 cm
Wire guide compatibility	0.89 mm (0.035 inch)
Delivery System Outer Diameter	2.1 mm (6 Fr)
Introducer sheath	6 Fr (minimum ID of 2.1 mm)

Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stents are coated with paclitaxel API (active pharmaceutical ingredient) using a proprietary process. No excipients, polymers, carriers, binding agents, other materials, or other device modifications are involved.

Paclitaxel may be extracted from the bark, branches, needles of the yew tree or paclitaxel may be produced via plant cell fermentation using a dedicated plant cell strain. In both cases, paclitaxel is purified and concentrated by column chromatography, crystallization and recrystallization.

Performance Characteristics

The function and key features of the device are described below.

Delivery System - the function of the delivery system is to advance the stent through a 6 Fr introducer sheath, over a pre-positioned 0.035 inch wire guide to its intended location. It maintains the position of the stent during deployment.

The delivery system has the following features (Fig.1):

- Delivery system lengths of 80 cm or 125 cm for approach to the target location.
- Tip of Delivery System
 - Atraumatic - the tip is designed to be atraumatic to the anatomy.
 - Flexible - the tip is designed to be flexible during introduction and withdrawal from the body.
- Radiopacity - the distal marker band enables fluoroscopic visibility of delivery system.
- Retraction Sheath - the stent is deployed by controlled withdrawal of the retraction sheath using the thumbwheel. The stent stop holds stent position as the sheath withdraws proximally to reveal the stent.
- Stability sheath - provides flexible support and protection for the retraction sheath and the inner catheter during device introduction and withdrawal.
- Thumbwheel - enables single-handed, step-by-step deployment of the stent. It does not enable recapture of the stent.
- Safety lock - prevents thumbwheel rotation prior to intended stent deployment. It must be disengaged to initiate deployment at the target location.
- Luer Hub - enables attachment of a syringe to flush the wire guide lumen and stent location inside the delivery system, prior to introduction to the body. The Hub allows the wire guide to exit proximally during introduction.

Stent - the stent is designed to impart an outward radial force upon the inner lumen of the vessel, establishing patency in the stented region. It is coated in the drug paclitaxel. Table 3 presents the stent sizes and the nominal total quantity of paclitaxel on each stent based on the established dose density of 3 µg/mm².

The Zilver PTX stent has the following features:

- The stent is manufactured from nickel titanium alloy (nitinol) enabling it to self-expand at body temperature upon deployment.
- Radiopacity - gold markers at each end of the stent provide visibility under fluoroscopy.
- Paclitaxel (PTX) drug coating on the stent reduces restenosis by inhibiting smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia post deployment.
- The stent is a flexible slotted tube that is designed to provide support while maintaining flexibility in the vessel upon deployment.
- The stent is intended for permanent implant.

Device Compatibility

- 0.89 mm (0.035 inch) wire guide
- 6 French introducer sheath with a minimum ID of 2.1 mm
- Syringe
- Dilatation balloons. For pre- and post- dilatation, an appropriately sized balloon catheter is recommended
- Saline or Heparinized Saline
- Contrast media*

* Note: The outer part of the delivery system is compatible with contrast media. The device is not to be flushed using contrast media. (refer to Precautions section)

Qualitative and Quantitative Information

Each stent is composed of nickel titanium alloy (nitinol), gold markers and paclitaxel drug.

Table 2: Qualitative and quantitative information

Qualitative Information Device Material		Quantitative Information Weight (g)
Nickel Titanium alloy (Nitinol)	Stent	Up to 0.50
Gold	Gold Markers	Up to 0.0080
Paclitaxel	Drug	See below

Table 3 presents the stent sizes and the nominal total quantity of paclitaxel on each stent based on the established dose density of 3 µg/mm².

Table 3: Stent sizes and paclitaxel total quantity

Stent size (diameter x length, mm)	6 Fr
	Total paclitaxel (µg/stent)
5 x 40	383
6 x 40	383
7 x 40	383
8 x 40	356
5 x 60	552
6 x 60	552
7 x 60	552
8 x 60	579
5 x 80	722
6 x 80	722
7 x 80	722
8 x 80	757
5 x 100	934
6 x 100	934
7 x 100	934
8 x 100	935
5 x 120	1103
6 x 120	1103
7 x 120	1103
8 x 120	1112
5 x 140	1273
6 x 140	1273
7 x 140	1273

Patient Population

Adult patients with symptomatic vascular disease of the above-the-knee femoropopliteal arteries.

Intended User

Use of this device is restricted to a trained healthcare professional. This product is intended for use by physicians trained and experienced in diagnostic and interventional vascular techniques. Standard techniques for interventional vascular procedures should be employed.

Contact with Body Tissue

This device has contact with body tissue and blood, in line with its intended use.

Operating Principles

The Zilver PTX device is placed over a prepositioned wire guide and advanced through an introducer sheath, to the target location. Radiopaque marker bands at the distal end of the delivery system provide visibility under fluoroscopy during introduction and deployment of the stent.

Hand-loading of the stent is not possible. Once in position, stent deployment is controlled by rotating the thumbwheel on the handle of the delivery system. Post deployment, the stent is designed to impart an outward radial force upon the inner lumen of the vessel, establishing patency in the stented region. The stent is designed to provide support as well as maintain flexibility in the vessel upon deployment.

Paclitaxel (PTX) drug coating reduces restenosis by inhibiting smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia post deployment.

INTENDED USE

The Zilver® PTX® Drug-Eluting Peripheral Stent is intended to improve luminal patency by imparting an outward radial force on the inner wall of the above-the-knee femoropopliteal arteries.

INDICATIONS FOR USE

The Zilver® PTX® Drug-Eluting Peripheral Stent is indicated for the treatment of *de novo* or restenotic symptomatic lesions in native vascular disease of the above-the-knee femoropopliteal arteries having reference vessel diameter from 4 mm to 7 mm.

To avoid involvement of the common femoral artery, the proximal end of the stent should be placed at least 1 cm below the origin of the superficial femoral artery. To avoid involvement of the below-the-knee popliteal artery, the distal end of the stent should be placed above the plane of the femoral epicondyles.

CLINICAL BENEFITS

- Improves luminal patency (blood flow) through the above-the-knee femoropopliteal arteries
- Reduces reinterventions
- Improves patient's quality of life

CONTRAINDICATIONS

- Stenosis that cannot be dilated to permit passage of the introducer sheath.
- Stenting of an arterial vessel where leakage from the artery could be exacerbated by placement of a stent.
- Patients who cannot receive appropriate antiplatelet and/or anti-coagulant therapy.

WARNINGS

- **A signal for increased risk of late mortality has been identified following the use of paclitaxel-coated balloons and paclitaxel-eluting stents for femoropopliteal arterial disease beginning approximately 2-3 years post-treatment compared with the use of non-drug coated devices. There is uncertainty regarding the magnitude and mechanism for the increased late mortality risk, including the impact of repeat paclitaxel-coated device exposure. Physicians should discuss this late mortality signal and the benefits and risks of available treatment options with their patients.**
- Persons with allergic reactions to nickel titanium alloy (nitinol) may suffer an allergic reaction to this implant.
- Persons allergic to paclitaxel or structurally-related compounds may suffer an allergic reaction to this implant.
- Do not implant stents with a total drug quantity greater than 3 mg of Paclitaxel. The safety and effectiveness of implanting multiple Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stents with a total maximum drug quantity of up to 3 mg paclitaxel (i.e., a total stented length of 320 mm) has been established in clinical studies.^{1,2,3,4} A total drug dose of 3 mg paclitaxel is also not associated with genotoxic or reproductive toxicological effects; although adverse genotoxic or reproductive toxicological effects have been reported for much higher paclitaxel doses more than 20 times the maximum allowed in treatment with the Zilver PTX Drug-Eluting Stent.^{5,6} The safety margin for Zilver PTX Drug-Eluting Stent was further verified in animal studies which demonstrated no systemic or regional effects after placement of Zilver PTX Drug-Eluting Stents with paclitaxel dose densities up to four times the nominal level (i.e., 12 µg/mm² instead of the nominal 3 µg/mm²), or after placement of Zilver PTX Drug-Eluting stents with more than three times the total maximum clinical dose (i.e., 10.5 mg instead of the clinical maximum of 3 mg).
- This single use device is not designed for re-use. Attempts to reprocess, re-sterilize, and/or to re-use may lead to contamination with biological or chemical agents and/or mechanical integrity failure of device.
- Visually inspect the integrity of the sterile packaging. Do not use if the sterile packaging is damaged or unintentionally opened before use.
- Visually inspect the device with particular attention to kinks, bends and breaks. If an abnormality is detected that would prohibit proper working condition, do not use. Please notify Cook Medical for a return authorization.
- Flow restrictions remaining after stent deployment (e.g., residual proximal or distal stenosis or dissection, or poor distal outflow) may increase the risk of stent thrombosis. Inflow and outflow should be assessed at procedure completion and additional measures considered (e.g., additional PTA, adjunctive stenting, or distal bypass) if necessary to maintain good inflow and outflow.
- The stent is intended for permanent implant.
- It is not recommended that women who are pregnant or intending to become pregnant in the next 12 months, or men intending to father children in the next 9 months receive a Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent as the reproductive and genotoxic effects on human subjects are unknown. Breastfeeding should be avoided for 6 months after product implantation as there is a potential for adverse reaction in nursing infants from paclitaxel exposure.

PRECAUTIONS

Prior to use

- Use of this device is restricted to a trained healthcare professional.
- This product is intended for use by physicians trained and experienced in diagnostic and interventional vascular techniques. Standard techniques for interventional vascular procedures should be employed.
- Device not indicated for use in the treatment of in-stent restenosis.
- Do not store above 25°C (77°F), excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F). Store in a dark, dry, cool place. Avoid extended exposure to light. Device is to be protected from moisture.
- Caution should be exercised when administering paclitaxel concomitantly with known substrates or inhibitors of the cytochrome P450 isoenzymes CYP2C8 and CYP3A4.
- Antiplatelet/anticoagulant therapy should be administered during and after the procedure according to institutional standard of care.
- If multiple stents are to be placed in an overlapping fashion, they should be of similar composition (i.e. nickel titanium alloy (nitinol)).



- This symbol on the label indicates that components of the delivery system contain cobalt (Co) at a level above 0.1% w/w, which is a substance that is toxic to reproduction and a carcinogen (Class 1B). However, the components of the delivery system contain cobalt as a cobalt alloy (or stainless-steel alloy containing cobalt), which does not cause an increased risk of cancer or adverse reproductive effect according to current scientific evidence.

Device handling

- Manipulation of the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent requires fluoroscopic control.
- Do not expose the delivery system to organic solvents (e.g., alcohol).
- Do not use power injection systems with the delivery system.
- Do not flush the device with contrast media.
- Do not try to remove the stent from the introducer system before use.
- A 0.89 mm (0.035 inch) wire guide should be used during tracking, deployment, and removal to ensure adequate support of the system. If hydrophilic wire guides are used, they must be kept fully activated. Using a smaller diameter wire guide may ultimately result in partial deployment of the stent. Possible outcomes of partial deployment are
 - Prolonged procedure (e.g. additional exposure to radiation/contrast)
 - Additional stent required
 - Secondary intervention (e.g. vessel incision)
- If resistance is met during advancement of the delivery system, do not force passage. Remove the delivery system and replace with a new device. Continuing to force passage may ultimately cause partial deployment of the stent. Possible outcomes of partial deployment are
 - Prolonged procedure (e.g. additional exposure to radiation/contrast)
 - Additional stent required
 - Secondary intervention (e.g. vessel incision)
- Do not torque the delivery system during introduction or deployment. Torquing the device may lead to difficulty or inability to deploy and/or move device over the wire guide.

1. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Zeller T, Roubin GS, Burket MW, Khatib Y, Snyder SA, Ragheb AO, White JK, Machan LS; Zilver PTX Investigators. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4:495-504. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962324.

2. Dake MD, Scheinert D, Tepe G, Tessarek J, Fanelli F, Bosiers M, Ruhlmann C, Kaveladze Z, Lottes AE, Ragheb AO, Zeller T; Zilver PTX Single-Arm Study Investigators. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther.* 2011;18:613-623. doi: 10.1583/11-3560.1.

3. Yokoi H, Ohki T, Kichikawa K, Nakamura M, Komori K, Nanto S, O'Leary EE, Lottes AE, Snyder SA, Dake MD. Zilver PTX post-market surveillance study of paclitaxel-eluting stents for treating femoropopliteal artery disease in Japan: 12-month results. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2016;9:271-277. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.035.

4. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Machan LS, Snyder SA, O'Leary EE, Ragheb AO, Zeller T. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation.* 2016;133:1472-1483. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900.

5. Tinwell H and Ashby J. Genetic toxicity and potential carcinogenicity of taxol. *Carcinogenesis* 1994; 15 (8): 1499-1501.

6. Physician's Desk Reference, 52nd edition, Medical Economics Inc, 1998, pp 762-766.

- Ensure that the red safety lock is not inadvertently depressed before stent deployment is desired.

Stent Placement

- Prior to disengaging the device safety lock ensure the distal end of the stability sheath is inside the introducer sheath. Failure to do so may result in stent damage and/or stent compression upon deployment.
- If high resistance is felt when beginning deployment, do not force deployment. Carefully withdraw the delivery system without deploying the stent and replace with a new device.
- Once the stent has apposed the vessel wall repositioning of the stent is not recommended. The stent retraction sheath cannot be re-advanced nor can the stent be recaptured following the start of stent deployment.

Device removal

- Following stent deployment, if resistance is met during the withdrawal of the delivery system, carefully remove the delivery system and wire guide together as a unit.
- If resistance is still encountered during removal of the delivery system and wire guide as a unit, remove the wire guide, delivery system and introducer sheath together as a unit.

Post procedure

- Periodic evaluation of the device is recommended during the indwell period.
- Damage/dislodgement of a placed stent may occur with additional procedures.

MRI SAFETY INFORMATION



This symbol means the device is MR conditional.

A patient with a Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent may be safely scanned under the following conditions. Failure to follow these conditions may result in injury to the patient.

- Nominal value(s) of Static Magnetic Field: 1.5 T or 3 T
- Maximum Spatial Field Gradient: 24 T/m (2400 gauss/cm)
- RF Excitation: Circularly Polarized (CP)
- RF Transmit Coil Type: Whole body transmit coil, Head RF transmit-receive coil
- Maximum Whole Body SAR: 2.0 W/kg (Normal Operating Mode)
- Limits on Scan Duration: 2.0 W/kg whole body average SAR for 15 minutes of continuous RF (a sequence or back to back series/scan without breaks)
- MR Image Artifact: The presence of this implant may produce an image artifact of 15 mm.

If information about a specific parameter is not included, there are no conditions associated with that parameter.

POTENTIAL ADVERSE EVENTS

Potential adverse events that may occur include the following: • allergic reaction to anticoagulant and/or antithrombotic therapy or contrast medium • allergic reaction to nickel titanium alloy (nitinol) • atheroembolization (Blue Toe Syndrome) • arterial aneurysm • arterial rupture • arterial thrombosis • arteriovenous fistula • death • dissection • embolism • fever • hematoma/hemorrhage • hypersensitivity reactions • infection • infection/abscess formation at access site • ischemia requiring intervention (bypass or amputation of toe, foot or leg) • occlusion • pain/discomfort • pseudoaneurysm formation • renal failure • restenosis of the stented artery • stent embolization • stent malapposition • stent migration • stent strut fracture • vessel perforation or rupture • vessel spasm • worsened claudication/rest pain.

Although systemic effects are not anticipated, refer to the Physicians' Desk Reference for more information on the potential adverse events observed with paclitaxel. Potential adverse events, not described in the above source, may be unique to the paclitaxel drug coating: • allergic/immunologic reaction to the drug coating • alopecia • anemia • blood product transfusion • gastrointestinal symptoms • hematologic dyscrasia (including leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia) • hepatic enzyme changes • histologic changes in vessel wall, including inflammation, cellular damage, or necrosis • myalgia/arthralgia • myelosuppression • peripheral neuropathy.

HOW SUPPLIED

Supplied sterilized by ethylene oxide. The outer foil pouch is non sterile and protects the contents from light and moisture. The inner pouch is the sterile barrier and is a peel open package. Following sterilization, the pouch is further packaged into a box.

This device is accompanied by an implant card that should be given to the patient after it has been completed by the healthcare professional.

LATE MORTALITY SIGNAL FOR PACLITAXEL-COATED DEVICES

A meta-analysis of randomized controlled trials published in December 2018 by Katsanos et al.⁷ identified an increased risk of late mortality at 2 years and beyond for paclitaxel-coated balloons and paclitaxel-eluting stents used to treat femoropopliteal arterial disease.

In response to these data, the FDA performed a patient-level meta-analysis of long-term follow-up data from the pivotal premarket randomized trials of paclitaxel-coated devices used to treat femoropopliteal disease using available clinical data through May 2019. The meta-analysis also showed a late mortality signal in study subjects treated with paclitaxel-coated devices compared to patients treated with uncoated devices. Specifically, in the 3 randomized trials with a total of 1090 patients and available 5-year data, the crude mortality rate was 19.8% (range 15.9%–23.4%) in patients treated with paclitaxel-coated devices compared to 12.7% (range 11.2%–14.0%) in subjects treated with uncoated devices. The relative risk for increased mortality at 5 years was 1.57 (95% confidence interval 1.16–2.13), which corresponds to a 57% relative increase in mortality in patients treated with paclitaxel-coated devices.

As presented at the June 2019 FDA Advisory Committee Meeting, an independent meta-analysis of similar patient-level data provided by VIVA Physicians, a vascular medicine organization, reported similar findings with a hazard ratio of 1.38 (95% confidence interval 1.06–1.80). Additional analyses have been conducted and are underway that are specifically designed to assess the relationship of mortality to paclitaxel-coated devices. The presence and magnitude of the late mortality risk should be interpreted with caution because of multiple limitations in the available data, including wide confidence intervals due to a small sample size, pooling of studies of different paclitaxel-coated devices that were not intended to be combined, substantial amounts of missing study data, no clear evidence of a paclitaxel dose effect on mortality, and no identified pathophysiologic mechanism for the late deaths.

Paclitaxel-coated balloons and stents improve blood flow to the legs and decrease the likelihood of repeat procedures to reopen blocked blood vessels compared to uncoated devices. The benefits of paclitaxel-coated devices (e.g., reduced reinterventions) should be considered in individual patients along with potential risks (e.g., late mortality).

In the Zilver PTX randomized clinical study,⁸ Kaplan Meier mortality estimates at 2, 3 and 5 years are 5.4% (95% confidence interval 3.0%–7.9%), 10.3% (7.0%–13.6%) and 19.1% (14.2%–24.1%), respectively, for all patients treated with the Zilver PTX treatment device and 5.7% (1.8%–9.5%), 10.7% (5.6%–15.9%) and 17.1% (10.0%–24.2%), respectively, for patients treated only with the PTA/BMS control device ($P = 0.60$). Publications of large observational studies have not identified an increased risk of mortality with the Zilver PTX DES; Secemsky et al.⁹ reported comparable mortality rates through 4 years for DES and BMS in claudicants ($P = 0.55$) and CLI patients ($P = 0.52$); Freisinger et al.¹⁰ reported a hazard ratio of 1.01 (95% confidence interval 0.83–1.23) at 5 years for DES vs. BMS; Katsuki et al.¹¹ reported a hazard ratio of 0.89 (95% confidence interval 0.66–1.19) at 5 years for DES vs. non-paclitaxel devices.

DRUG INTERACTIONS

Because systemic levels of paclitaxel post stent placement in clinical trials were extremely low and rapidly cleared ($C_{max} < 10$ ng/mL; < 1 ng/mL after 8 hours), possible interactions of paclitaxel with concomitantly administered medications are unlikely to be detectable.

The metabolism of paclitaxel is catalyzed by CYP2C8 and CYP3A4 which are cytochrome P450 isoenzymes.

Formal drug interaction studies have not been conducted with the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent. In the absence of formal clinical drug interaction studies, caution should be exercised when administering paclitaxel concomitantly with known substrates or inhibitors of the cytochrome P450 isoenzymes CYP2C8 and CYP3A4.

PRODUCT RECOMMENDATIONS

Illustrations

Multiple Stent Placement

If placements of multiple stents are required in a patient, to cover the length of the lesion, the following recommendations should be considered:

- In relation to the lesion site, the distal area of narrowing should be stented first, followed by the proximal locations (i.e., a second stent should be placed proximally to the previously placed stent).
- Stents placed in tandem must overlap to allow for complete coverage of the lesion.
- If multiple stents are to be placed in an overlapping fashion, they should be of similar composition (i.e. nickel titanium alloy (nitinol)).
- Do not implant more than a total maximum drug quantity of 3 mg paclitaxel (i.e., a total stented length of 320 mm).

Stent Sizing

- Determine the proper stent size after complete diagnostic evaluation. The stent deployment must be performed under fluoroscopic control. Measure the length of the target lesion to determine the length of the stent required. Allow for the proximal and distal aspects of the stent to cover the entire target area.

Note: The Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent is designed not to shorten upon deployment.

- The stent is recommended for use in above-the-knee femoropopliteal arteries having reference vessel diameter from 4 mm to 7 mm.
- Measure the diameter of the reference vessel (proximal and distal to the lesion) and use the LARGEST reference diameter as your basis for choosing the appropriate stent size.
- The stent size should be selected so that the unconstrained stent diameter is at least 1 mm larger than the reference vessel diameter and no more than 2 mm larger than the reference vessel diameter.

7. Katsanos K, et al. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e011245.

8. Dake MD, et al. Paclitaxel-coated Zilver PTX Drug-Eluting Stent treatment does not result in increased long-term all-cause mortality compared to uncoated devices. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019; <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02324-4>

9. Secemsky EM, et al. Drug-eluting stent implantation and long-term survival following peripheral artery revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2636–2638.

10. Freisinger E, et al. Mortality after use of paclitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *Eur Heart J.* 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz2698.

11. Katsuki T, et al. Mortality risk following application of a paclitaxel-coated stent in femoropopliteal lesions. *J Endovasc Ther.* 2019; doi:10.1177/1526602819870309

Introduction of the Stent

1. Visually inspect the integrity of the sterile packaging. Do not use if the sterile packaging is damaged or unintentionally opened before use.
2. Visually inspect the device with particular attention to kinks, bends and breaks. If an abnormality is detected that would prohibit proper working condition, do not use. Please notify Cook Medical for a return authorization.
3. Gain access to the site using a 6 French sheath with a minimum I.D. of 2.1 mm.
4. To ensure adequate support of the system, introduce a 0.89 mm (0.035 inch) wire guide. If hydrophilic wire guides are used, they must be kept fully activated.
5. Pre-dilatation before stent placement is optional and at the discretion of the physician.
6. Prior to advancing the system over the wire and introducing the system into the body use a syringe to flush the device wire guide lumen and stent with saline or heparinized saline through the hub of the device. Do not flush the device with contrast media.
Flush the wire lumen until a few drops of saline exit the tip of the device (**Figure 2**). Next, gently place a finger over the device end hole and flush again until a few drops of saline can be seen exiting between the end of the sheath and device tip (**Figure 3**).
7. Under fluoroscopy, advance the delivery system over the 0.89 mm (0.035 inch) wire guide through the introducer sheath until the distal gold radiopaque markers on the stent are beyond the target lesion site (**Figure 4**).
Note: If resistance is met during advancement of the delivery system do not force passage. Remove the delivery system and replace with a new device.
Note: Ensure the distal end of the stability sheath is inside the introducer sheath.
Caution: Torquing the device may lead to difficulty or inability to deploy and/or move device over the wire guide.

Alignment and Deployment of the Stent

1. Under fluoroscopy, pull the delivery system back until there is no slack in the delivery system and the radiopaque markers on the stent are aligned with the lesion (**Figure 5**).
2. Disengage the device safety lock by gently depressing the red safety button in the direction indicated in **Figure 6**.
3. Initiate stent deployment by slowly rotating the device thumbwheel in the direction shown in **Figure 7**.
Note: If high resistance is felt on the thumbwheel prior to stent deployment, do not force deployment. Carefully withdraw the stent system without deploying the stent.
4. Rotating the thumbwheel will withdraw the retraction sheath from over the stent.
Note: Visually confirm that the radiopaque stent markers are still aligned with the desired position. Reposition if necessary.
Note: Stent deployment will begin once the distal radiopaque stent markers have advanced beyond the sheath marker band (Refer to **Figure 1** for sheath and stent marker identification). Once the stent has apposed the vessel wall repositioning of the stent is not recommended. Recapture or re-sheathing of the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent is not possible because the stent retraction sheath cannot be re-advanced. Refer to the **Multiple Stent Placement** section of these Instructions for Use for information on missed lesions.
5. Full deployment of the stent length will occur when the distal end of the retraction sheath has been retracted past the proximal radiopaque markers of the stent (**Figure 8**).

Post Stent Deployment

1. Under fluoroscopy, withdraw the entire delivery system as one unit, over the wire guide, into the introducer sheath and out of the body. Remove the delivery system from the wire guide.
Note: Following stent deployment, if resistance is met during the withdrawal of the delivery system, carefully remove the delivery system and wire guide together as a unit.
If resistance is still encountered during removal of the delivery system and wire guide as a unit, remove the wire guide, delivery system and introducer sheath together as a unit.
2. Perform an arterial angiogram to verify full deployment of the device. If incomplete expansion exists within the stent at any point along the lesion, post-deployment balloon dilatation (standard PTA) can be performed at the discretion of the physician.
Note: Flow restrictions remaining after stent deployment (e.g., residual proximal or distal stenosis or dissection, or poor distal outflow) may increase the risk of stent thrombosis. Inflow and outflow should be assessed at procedure completion and additional measures considered (e.g., additional PTA, adjunctive stenting, or distal bypass) if necessary to maintain good inflow and outflow.
3. Remove the wire guide and introducer sheath from the patient.
4. Close the entry wound as appropriate.
5. Dispose in accordance with institutional guidelines.

REFERENCES

These instructions for use are based on experience from physicians and (or) their published literature. Refer to your local Cook sales representative for information on available literature.

DISPOSAL OF DEVICES

This device may be contaminated with potentially infectious substances of human origin and should be coiled for disposal in accordance with institutional guidelines.

PATIENT COUNSELLING INFORMATION

Please inform the patient as necessary of the relevant warnings, precautions, contraindications, measures to be taken and limitations of use that the patient should be aware of.

When available, the EUDAMED website (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>), along with the BUDI for this product (0827002CIRL202011054026AM), can be used to locate the Summary of Safety and Clinical Performance (SSCP) for this product.

Patient-facing information may be accessed at cookmedical.eu/patient-implant-information.

SERIOUS INCIDENT REPORTING

If any serious incident has occurred in relation to the device this should be reported to Cook Medical and the competent authority of the country where the device was used.

БЪЛГАРСКИ

ПЕРИФЕРЕН СТЕНТ ZILVER® PTX®, ОСВОБОЖДАВАЩ ЛЕКАРСТВО

ОПИСАНИЕ НА ИЗДЕЛИЕТО

Периферният стент Zilver PTX, освобождаващо лекарство, е саморазширяващ се стент, изработен от никел-титанова сплав (нитинол) и с покритие, съдържащо лекарството паклитаксел. Златните маркери във всеки край на стента осигуряват видимост при флуороскопия. Стентът е гъвкава тръба с прорези, която е предварително заредена в 2,1 mm (6 Fr) система за доставяне. Разгъването на стента се контролира чрез завъртане на дисковия регулатор върху дръжката на системата за доставяне.

Таблица 1: Общ преглед на характеристиките на периферния стент Zilver PTX, освобождаващо лекарство, и системата за доставяне

Периферен стент Zilver PTX, освобождаващо лекарство	
Налични дължини на стента	40, 60, 80, 100, 120, 140 mm
Налични диаметри на стента	5, 6, 7, 8 mm
Материал на стента	Никел-титанова сплав (нитинол) със златни маркери
Лекарствено покритие	Паклитаксел
Система за доставяне	
Налични дължини на системата за доставяне	80, 125 cm
Съвместимост с телени водачи	0,89 mm (0,035 inch)
Външен диаметър на системата за доставяне	2,1 mm (6 Fr)
Интродюсерно дезиле	6 Fr (минимален ID от 2,1 mm)

Периферните стентове Zilver PTX, освобождаващи лекарство, са покрити с паклитаксел като API (активна фармацевтична съставка) при използване на патентован процес. Не са включени експлиенти, полимери, носители, свързващи агенти, други материали или други модификации на изделието. Паклитаксел може да бъде извлечен от кората, клоните, иглите на тисовото дърво или да бъде произведен чрез ферментация на растителни клетки, като се използва специален щам на растителни клетки. И в двата случая паклитаксел се пречиства и концентрира чрез колонна хроматография, кристализация и рекристализация.

Работни характеристики

Функцията и основните характеристики на изделието са описани по-долу.

Система за доставяне – функцията на системата за доставяне е да придвижи стента през интродюсерно дезиле 6 Fr върху предварително позициониран телен водач 0,035 inch до предвиденото му място. Тя поддържа позицията на стента по време на разгъването.

Системата за доставяне има следните характеристики (фиг.1):

- Дължини на системата за доставяне от 80 cm или 125 cm за подход към целевата локация.
- Връх на системата за доставяне
 - Атраматичен – връхът е проектиран да бъде атраматичен за анатомията.
 - Гъвкав – връхът е проектиран да бъде гъвкав по време на въвеждане и изтегляне от тялото.
- Рентгеноконтрастност – дисталната маркерна лента позволява флуороскопска видимост на системата за доставяне.
- Защитна обвивка за изтегляне – стентът се разгъва чрез контролирано изтегляне на защитната обвивка за изтегляне с помощта на дисковия регулатор. Ограничителят на стента задържа позицията на стента, докато обвивката се изтегля проксимално, за да се разкрие стентът.
- Защитна обвивка за стабилност – осигурява гъвкаво подпомагане и защита за защитната обвивка за изтегляне и вътрешния катетър по време на въвеждане и изваждане на изделието.
- Дисков регулатор – позволява разгъване на стента с една ръка, стъпка по стъпка. Не позволява изтегляне обратно на стента.

- Обезопасяваща ключалка – предотвратява въртенето на дисковия регулатор преди предвиденото разгъване на стента. Тя трябва да бъде изключена, за да започне разгъването в таргетната локация.
- Луер втулка – позволява прикрепване на спринцовка за промиване на лумена на водача и местоположението на стента вътре в системата за доставяне, преди въвеждане в тялото. Втулката позволява на теления водач да излезе проксимално по време на въвеждането.

Стент – стентът е проектиран да предава насочена навън радиална сила върху вътрешния лумен на съда, осигурявайки проходимост на стентираната област. Той е покрит с лекарство паклитаксел. В таблица 3 са дадени размерите на стента и номиналното общо количество паклитаксел върху всеки стент на базата на установената плътност на дозата 3 µg/mm².

Стентът Zilver PTX има следните характеристики:

- Стентът е произведен от никел-титанова сплав (нитинол), което му позволява да се саморазширява при телесна температура при разгъване.
- Рентгеноконтрастност – златните маркери във всеки край на стента осигуряват видимост при флуороскопия.
- Лекарственото покритие от паклитаксел (PTX) върху стента намалява рестенозата чрез инхибиране на пролиферацията на гладкомускулните клетки и неоптималната хиперплазия след разгъването.
- Стентът представлява гъвкава тръбичка със слотове, която е проектирана така, че при разгъване да осигурява опора, запазвайки същевременно гъвкавостта в кръвоносния съд.
- Стентът е предназначен за постоянен имплант.

Съвместимост на изделието

- Телен водач 0,89 mm (0,035 inch)
- Интродюсерно дезиле 6 Fr с минимален ID от 2,1 mm
- Спринцовка
- Дилатационни балони. За предварително и последващо дилатиране се препоръчва балонен катетър с подходящ размер
- Физиологичен разтвор или хепаринизиран физиологичен разтвор
- Контрастни средства*

* Забележка: Външната част на системата за доставяне е съвместима с контрастни средства. Изделието не трябва да се промива с контрастни средства (вижте раздела „Предпазни мерки“).

Информация за качество и количество

Всеки стент е съставен от никел-титанова сплав (нитинол), златни маркери и лекарство паклитаксел.

Таблица 2: Информация за качество и количество

Информация за качество Материал в изделието		Информация за количество Тегло (g)
Никел-титанова сплав (нитинол)	Стент	До 0,50
Злато	Златни маркери	До 0,0080
Паклитаксел	Лекарство	Вижте по-долу

В таблица 3 са дадени размерите на стента и номиналното общо количество паклитаксел върху всеки стент на базата на установената плътност на дозата 3 µg/mm².

Таблица 3: Размери на стента и общо количество паклитаксел

Размер на стента (диаметър x дължина, mm)	6 Fr	
	Общо количество паклитаксел (µg/стент)	
5 x 40	383	
6 x 40	383	
7 x 40	383	
8 x 40	356	
5 x 60	552	
6 x 60	552	
7 x 60	552	
8 x 60	579	
5 x 80	722	
6 x 80	722	
7 x 80	722	
8 x 80	757	
5 x 100	934	
6 x 100	934	
7 x 100	934	
8 x 100	935	
5 x 120	1103	
6 x 120	1103	
7 x 120	1103	
8 x 120	1112	
5 x 140	1273	
6 x 140	1273	
7 x 140	1273	

Пациентска популация

Възрастни пациенти със симптоматично съдово заболяване на феморопопитеалните артерии над нивото на коляното.

Предвиден потребител

Това изделие може да се използва само от обучен медицински специалист. Продуктът е предназначен за употреба от лекари, които са обучени и имат опит в диагностичните и интервенционните съдови техники. Трябва да се прилагат стандартни техники за интервенционни съдови процедури.

Контакт с телесни тъкани

Това изделие има контакт с телесна тъкан и кръв в съответствие с предназначението му.

Принципи на работа

Изделието Zilver PTX се поставя върху предварително поставен телен водач и се придвижва през интродюсерно дезиле до таргетната локация. Рентген положителните маркерни ленти в дисталния край на системата за доставяне осигуряват видимост при флуороскопия по време на въвеждане и разгъване на стента.

Не е възможно стентът да се зареди ръчно. Веднъж поставен в позиция, разгъването на стента се контролира чрез завъртане на дисковия регулатор върху дръжката на системата за доставяне. След разгъване стентът е проектиран да предава насочена навън радиална сила върху вътрешния лумен на съда, осигурявайки проходимост на стентираната област. Стентът е проектиран да осигурява подпомагане, както и да поддържа гъвкавостта на съда при разгъване. Лекарственото покритие от паклитаксел (PTX) намалява рестенозата чрез инхибиране на пролиферацията на гладкомускулните клетки и неоптималната хиперплазия след разгъването.

ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ

Периферният стент Zilver® PTX®, освобождаващ лекарство, е предназначен да подобри проходимостта на лумена чрез придаване на външна радиална сила върху вътрешната стена на феморопопитеалните артерии над нивото на коляното.

ПОКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Периферният стент Zilver® PTX®, освобождаващ лекарство, е показан за лечението на *de novo* или рестенотични симптоматични лезии при нативно съдово заболяване на феморопопитеалните артерии над нивото на коляното с референтен съдов диаметър от 4 mm до 7 mm.

За да се избегне ангажиране на общата феморална артерия, проксималният край на стента трябва да се постави най-малко на 1 cm под началото на повърхностната феморална артерия. За да се избегне ангажиране на поплитеалната артерия под нивото на коляното, дисталният край на стента трябва да се постави над равнината на феморалните епикондили.

КЛИНИЧНИ ПОЛЗИ

- Подобрява луминалната проходимост (кръвотока) през феморопопитеалните артерии над нивото на коляното
- Намалява повторните интервенции
- Подобрява качеството на живот на пациента

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Стенози, които не могат да бъдат дилатирани, за да позволят преминаване на интродюсерното дезиле.
- Стентирание на артериален съд, където артериалният кръвоизлив може да бъде обострен при поставяне на стент.
- Пациенти, които не могат да получат подходяща антиагрегантна и/или антикоагулантна терапия.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

- **Установен е сигнал за повишен риск от смъртност на по-късен етап след употреба на балони с покритие от паклитаксел и стентове, освобождаващи паклитаксел, при заболяване на фемороподлътеалната артерия, възникваща приблизително 2-3 години след лечението, в сравнение с употребата на изделия без лекарство покритие. Има неяснота относно степента и механизма на повишения риск от смъртност на по-късен етап, включително влиянието на многократната експозиция на изделие с покритие от паклитаксел. Лекарите трябва да обсъдят този сигнал за смъртност на по-късен етап и ползите и рисковете от наличните възможности за лечение при техните пациенти.**
- Лица с алергични реакции към никел-титанова сплав (нитинол) могат да развият алергична реакция към този имплант.
- Лица, алергични към паклитаксел или структурно свързани съединения, могат да развият алергична реакция към този имплант.
- Не имплантирайте стентове с общо лекарствено количество, по-голямо от 3 mg паклитаксел. Безопасността и ефективността на имплантирането на няколко периферни стента Zilver PTX, освобождаващи лекарство, с общо максимално количество лекарство до 3 mg паклитаксел (т.е. обща дължина на стента 320 mm) са установени в клинични проучвания.^{1,2,3,4} Общата лекарствена доза от 3 mg паклитаксел също не е свързана с генотоксични или репродуктивни токсикологични ефекти; въпреки че са докладвани неблагоприятни генотоксични или репродуктивни токсикологични ефекти за много по-високи дози паклитаксел повече от 20 пъти над максимално допустимите при лечение със стент Zilver PTX, освобождаващ лекарство.^{5,6} Маржът на безопасност за стент Zilver PTX, освобождаващ лекарство, е допълнително потвърден в проучвания върху животни, които не показват системни или регионални ефекти след поставяне на стент Zilver PTX, освобождаващ лекарство, с пълнота на дозата паклитаксел до четири пъти над номиналното ниво (т.е. 12 µg/mm² вместо номиналните 3 µg/mm²), или след поставяне на стентове Zilver PTX, освобождаващи лекарство, с повече от три пъти общата максимална клинична доза (т.е. 10,5 mg вместо клиничния максимум от 3 mg).
- Това изделие за еднократна употреба не е проектирано за повторно използване. Опитите за повторна обработка, стерилизация и/или употреба могат да доведат до контаминация с биологични или химични агенти и/или нарушаване на механичната цялост на изделието.
- Визуално проверете цялостта на стерилната опаковка. Да не се използва, ако стерилната опаковка е повредена или непреднамерено е отворена преди употреба.
- Проверете визуално изделието, като обърнете специално внимание за наличие на прегъвания, огъвания и счупвания. Да не се използва, ако се открие аномалия, която би нарушила нормалното работно състояние. За да получите разрешение за връщане, моля, уведомете Cook Medical.
- Ограничения на потока, останали след разгъване на стента (напр. остатъчна проксимална или дистална стеноза или дисекция, или лош дистален изходящ кръвоток) може да повишат риска от стент-тромбоза. Входящият и изходящият кръвоток трябва да бъдат оценени при завършване на процедурата и трябва да се обсъдят допълнителни мерки (напр. допълнителна РТА, допълнително стентирание или дистален байпас), ако това е необходимо за поддържане на добър входящ или изходящ кръвоток.
- Стентът е предназначен за постоянен имплант.
- Не се препоръчва жени, които са бременни или възнамеряват да забременеят през следващите 12 месеца, или мъже, които възнамеряват да имат деца през следващите 9 месеца, да получават периферен стент Zilver PTX, освобождаващ лекарство, тъй като репродуктивните и генотоксичните ефекти върху хората са неизвестни. Кърменето трябва да се избягва в продължение на 6 месеца след имплантирането на продукта, тъй като има потенциал за нежелана реакция при кърмачета от експозиция на паклитаксел.

ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

Преди употреба

- Това изделие може да се използва само от обучен медицински специалист.
- Продуктът е предназначен за употреба от лекари, които са обучени и имат опит в диагностичните и интервенционалните съдови техники. Трябва да се прилагат стандартни техники за интервенционални съдови процедури.
- Изделието не е показано за употреба при лечение на рестеноза в стента.
- Да не се съхранява над 25 °C (77 °F), позволени отклонения от 15 °C до 30 °C (59 °F до 86 °F). Да се съхранява на тъмно, сухо и прохладно място. Да се избягва продължителното излагане на светлина. Изделието трябва да се пази от влага.
- Необходимо е повишено внимание при приложение на паклитаксел съпътстващо с известни субстрати или инхибитори на цитохром P450 изоензимите CYP2C8 и CYP3A4.
- По време на процедурата и след нея следва да се прилага антитромбоцитно или антикоагулантно лечение в съответствие със стандартите на лечебното заведение.
- Ако трябва да се поставят няколко стента, които се припокриват, те трябва да бъдат с подобен състав (т.е. никел-титанова сплав (нитинол)).



Символът на етикета показва, че компонентите на системата за доставяне съдържат кобалт (Co) с концентрация над 0,1% w/w, представляващ вещество, което е токсично за репродуктивните функции и канцероген (Клас 1B). Въпреки това компонентите на системата за доставяне съдържат кобалт под формата на кобалтова сплав, която не причинява повишен риск от рак или нежелан ефект върху репродуктивните функции според актуалните научни данни.

Боравене с изделието

- Манипулирането с периферния стент Zilver PTX, освобождаващ лекарство, изисква флуороскопски контрол.
- Не излагайте системата за доставяне на въздействието на органични разтворители (напр. алкохол).
- Не използвайте механизирани системи за инжектиране със системата за доставяне.
- Не промивайте изделието с контрастни средства.
- Не се опитвайте да изваждате стента от въвеждащата система преди употреба.
- По време на придвижване, разгъване и изваждане трябва да се използва телен водач 0,89 mm (0,035 inch), за да се осигури адекватна опора на системата. Ако се използват хидрофилни телени водачи, покритието им трябва да се поддържа напълно активирано (овлажнено). Употребата на по-малък диаметър телен водач може евентуално да доведе до частично разгъване на стента. Възможните последици от частичното разгъване са
 - Удължена процедура (напр. допълнително излагане на лъчение/контраст)
 - Нужда от допълнителен стент
 - Вторична интервенция (напр. инцизия на съд)
- Ако при придвижването на системата за доставяне напред се срещне съпротивление, не я придвижвайте насила. Извадете системата за доставяне и я заменете с ново изделие. Ако продължите да я придвижвате насила, това може евентуално да причини частично разгъване на стента. Възможните последици от частичното разгъване са
 - Удължена процедура (напр. допълнително излагане на лъчение/контраст)
 - Нужда от допълнителен стент
 - Вторична интервенция (напр. инцизия на съд)
- Не усуквайте системата за доставяне по време на въвеждането или разгъването. Усукването на изделието може да затрудни или да направи невъзможно разгъването и/или придвижването му над теления водач.
- Уверете се, че червената обезопасяваща ключалка не е натисната по невнимание, преди исканото разгъване на стента.

Поставяне на стента

- Преди да освободите обезопасяващата ключалка на изделието, уверете се, че дисталният край на защитната обвивка за стабилност е в интродюсерното дезиле. В противен случай това може да доведе до повреда на стента и/или компресия на стента при разгъване.
- Ако усетите голямо съпротивление при започване на разгъването, не го насилвайте. Внимателно изтеглете системата за доставяне, без да разгъвате стента, и го сменете с ново изделие.
- След установяване на позиция на стента спрямо съдовата стена не се препоръчва повторно позициониране на стента. След започване на разгъването на стента защитната обвивка за изтегляне на стента не може да бъде придвижвана повторно напред, нито пък стентът може да бъде изтеглен обратно.

Премахване на изделието

- След разгъване на стента, ако по време на изтеглянето на системата за доставяне се срещне съпротивление, внимателно извадете системата за доставяне и теления водач заедно, като едно цяло.
- Ако все още има съпротивление при изваждането на системата за доставяне и теления водач като едно цяло, извадете теления водач, системата за доставяне и интродюсерното дезиле като едно цяло.

Процедура след поставяне

- Препоръчва се периодична оценка на изделието по време на периода на престой.
- При допълнителни процедури може да възникне повреда/отместване на поставен стент.

1. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Zeller T, Roubin GS, Burket MW, Khatib Y, Snyder SA, Ragheb AO, White JK, Machan LS; Zilver PTX Investigators. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4:495-504. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962324.

2. Dake MD, Scheiner D, Tepe G, Tessarek J, Fanelli F, Bosiers M, Ruhlmann C, Kaveladze Z, Lottes AE, Ragheb AO, Zeller T; Zilver PTX Single-Arm Study Investigators. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther.* 2011;18:613-623. doi: 10.1583/11-3560.1.

3. Yokoi H, Ohki T, Kichikawa K, Nakamura M, Komori K, Nanto S, O'Leary EE, Lottes AE, Snyder SA, Dake MD. Zilver PTX post-market surveillance study of paclitaxel-eluting stents for treating femoropopliteal artery disease in Japan: 12-month results. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2016;9:271-277. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.035.

4. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Machan LS, Snyder SA, O'Leary EE, Ragheb AO, Zeller T. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation.* 2016;133:1472-1483. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900.

5. Tinwell H and Ashby J. Genetic toxicity and potential carcinogenicity of taxol. *Carcinogenesis* 1994; 15 (8): 1499-1501.

6. Physician's Desk Reference, 52nd edition, Medical Economics Inc, 1998, pp 762-766.

ИНФОРМАЦИЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТ ПРИ УПОТРЕБА СА ЯМР



Този символ означава, че изделието е съвместимо с МР среда при определени условия.

Пациент с периферен стент Zilver PTX, освобождаващ лекарство, може безопасно да бъде сканиран при условията по-долу. Неспазването на тези условия може да доведе до нараняване на пациента.

- Номинална(и) стойност(и) на статичното магнитно поле: 1,5 Т или 3 Т
- Поле с максимален пространствен градиент: 24 Т/м (2400 gauss/cm)
- Радиочестотно възбуждане: кръгово поляризирано (СР)
- Тип RF предавателна спирала: предавателна спирала за цяло тяло, RF приемно-предавателна спирала за глава
- Максимална специфична скорост на абсорбция за цяло тяло (SAR): 2,0 W/kg (нормален режим на работа)
- Ограничения за продължителността на сканиране: 2,0 W/kg средна SAR за цяло тяло за 15 минути непрекъсната радиочестота (последователност или последователна серия/сканиране без прекъсвания)
- Артефакт в изображението от МР: Присъствието на този имплант може да даде артефакт от 15 mm.

Ако информацията за конкретен параметър не е включена, няма условия, свързани с този параметър.

ПОТЕНЦИАЛНИ НЕЖЕЛАНИ СЪБИТИЯ

Възможните нежелани събития, които може да възникнат, включват следните: • алергична реакция към антикоагулантната и/или антитромботичната терапия или онтрастно вещество • алергична реакция към никел-титаниева сплав (нитинол) • атероемболизация (синдром на синия палец на крака) • артериална аневризма • артериална руптура • артериална тромбоза • артериовенозна фистула • смърт • дисекция • емболия • повишена температура • хематом/кръвоизлив • реакции на свръхчувствителност • инфекция • инфекция/формирани абсцес на мястото за достъп • исхемия, налагаща интервенция (байпас или ампутация на пръст на крака, стъпало или крак) • оклузия • болка/дискомфорт • формиране на псевдоаневризма • бърбична недостатъчност • рестеноза на стентираната артерия • емболизация на стента • малапозиция на стента • миграция на стента • фрактура на стратовете на стента • перфорация или руптура на съда • съдов спазъм • влошено клаудикацио/болка в покой.

Въпреки че не се очакват системни ефекти, консултирайте се с Physicians' Desk Reference за повече информация относно възможните нежелани събития, наблюдавани при приложението на паклитаксел. Възможните нежелани събития, които не са описани в горепосочения източник, може да са единствени по рода си за лекарственото покритие от паклитаксел: • алергична/имунологична реакция към лекарственото покритие • алопеция • анемия • преливане на кръвни продукти • стомашно-чревни симптоми • кръвна дискразия (включително левкопения, неутропения, тромбоцитопения) • промени в чернодробните ензими • хистологични промени в съдовата стена, включително възпаление, клетъчно увреждане или некроза • миалгия/артралгия • миелосупресия • периферна невропатия.

КАК СЕ ДОСТАВА

Доставя се стерилизирано с етиленов оксид. Външната торбичка от фолио е нестерилна и предпазва съдържанието от светлина и влага. Вътрешната торбичка е стерилната бариера и е опаковка, която се отваря с обелване. След стерилизация торбичката е опакована допълнително в кутия.

Това изделие е придружено с карта за импланта, която трябва да се даде на пациента, след като се попълни от медицинския специалист.

СИГНАЛ ЗА СМЪРТНОСТ НА ПО-КЪСЕН ЕТАП ПРИ ПРИЛОЖЕНИЕ НА ИЗДЕЛИЯ С ПОКРИТИЕ ОТ ПАКЛИТАКСЕЛ

При мета-анализ на рандомизирани, контролирани проучвания, публикуван през месец декември 2018 г. от Katsanos et al⁷, е установен повишен риск от смъртност на по-късен етап, на 2-рата година и по-късно, при приложението на балони с покритие от паклитаксел и стентове, освобождаващи паклитаксел, за лечение на заболяване на фемороподиалната артерия.

В отговор на тези данни Агенцията по храните и лекарствата (FDA) е направила мета-анализ на ниво пациент на данните от дългосрочното проследяване при основните рандомизирани изпитвания преди пускането на пазара на изделия с покритие от паклитаксел, използвани за лечение на заболяване на фемороподиалната артерия, като са използвани наличните клинични данни до месец май 2019 г. Мета-анализът също показва сигнал за смъртност на по-късен етап при участници в проучванията, лекувани с изделия с покритие с паклитаксел, в сравнение с пациенти, лекувани с изделия без покритие. По-специално, в 3-те рандомизирани проучвания с общо 1090 пациенти и налични 5-годишни данни, грубо изчислената честота на смъртност е 19,8% (интервал 15,9% – 23,4%) при пациенти, лекувани с изделия с покритие от паклитаксел, в сравнение с 12,7% (интервал 11,2% – 14,0%) при участници, лекувани с изделия без покритие. Относителният риск за повишена смъртност на 5-тата година е 1,57 (95% доверителен интервал 1,16 – 2,13), което съответства на относително повишение с 57% на смъртността при пациенти, лекувани с изделия с покритие от паклитаксел.

Както е представено на заседание на Консултативния комитет на FDA през юни 2019 г., при независим мета-анализ на подобни данни на ниво пациент, предоставени от VIVA Physicians, организация по съдова медицина, се съобщава за подобни открития с коефициент на риска 1,38 (95% доверителен интервал 1,06 – 1,80). Проведени са и все още се провеждат допълнителни анализи, които са специално предназначени за оценка на връзката на смъртността с изделията с покритие от паклитаксел. Наличието и степента на риска от смъртност на по-късен етап трябва да се интерпретират внимателно поради множество ограничения при наличните данни, включително широки доверителни интервали вследствие на малък размер на извадките, обединяване на данни от проучвания на различни изделия с покритие от паклитаксел, които не са били предвидени да бъдат комбинирани, значителен обем липсващи данни от проучванията, неясни доказателства за ефекта на дозата на паклитаксел върху смъртността и неустановен патофизиологичен механизъм при смъртните случаи на по-късен етап.

Балоните и стентовете с покритие от паклитаксел подобряват кръвотока към краката и понижават вероятността от процедури за повторно отваряне на запушени кръвоносни съдове, в сравнение с изделията без покритие. Ползите от изделията с покритие от паклитаксел (напр. редуцирани реинтервенции) трябва да се имат предвид при отделните пациенти, заедно с потенциалните рискове (напр. смъртност на по-късен етап).

В рандомизираното клинично проучване на Zilver PTX⁸ оценките на смъртността по Kaplan Meier на 2-рата, 3-тата и 5-тата година са съответно 5,4% (95% доверителен интервал 3,0% – 7,9%), 10,3% (7,0% – 13,6%) и 19,1% (14,2% – 24,1%) при всички пациенти, лекувани с лечебното изделие Zilver PTX и съответно 5,7% (1,8% – 9,5%), 10,7% (5,6% – 15,9%) и 17,1% (10,0% – 24,2%) при пациентите, лекувани само с контролно изделие за PTA/непокрит метален стент (BMS) (P = 0,60). Публикациите за големи наблюдателни проучвания не показват повишен риск от смъртност при приложението на освобождаващото лекарство стент Zilver PTX; Secemsky et al.⁹ съобщават за сравними честоти на смъртност до 4-тата година при приложението на освобождаващото лекарство стент (DES) и BMS при пациенти с клаудикация (P = 0,55) и пациенти с критична исхемия на крайниците (P = 0,52); Freisinger et al.¹⁰ съобщават за коефициент на риска 1,01 (95% доверителен интервал 0,83 – 1,23) на 5-тата година при приложението на DES спрямо BMS; Katsuki et al.¹¹ съобщават за коефициент на риска 0,89 (95% доверителен интервал 0,66 – 1,19) на 5-тата година при приложението на DES спрямо изделия без покритие от паклитаксел.

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Тъй като системният нива на паклитаксел след поставяне на стент в клинични проучвания са изключително ниски и бързо изчиствани (C_{max} < 10 ng/mL; < 1 ng/mL след 8 часа), е малко вероятно да бъдат открити възможни взаимодействия на паклитаксел със съпътстващо прилагани лекарства.

Метаболизъм на паклитаксел се катализира от CYP2C8 и CYP3A4, които са изоензими на цитохром P450.

Не са провеждани официални проучвания за лекарствени взаимодействия с периферния стент Zilver PTX, освобождаващ лекарство. При липсата на официални клинични проучвания за лекарствени взаимодействия е необходимо повишено внимание при приложението на паклитаксел съпътстващо с известни субстрати или инхибитори на цитохром P450 изоензимите CYP2C8 и CYP3A4.

ПРЕПОРЪКИ ЗА ПРОДУКТА

Илюстрации

Поставяне на повече от един стент

Ако при даден пациент се налага поставяне на няколко стента, за да се покрие дължината на лезията, трябва да се вземат предвид следните препоръки:

- По отношение мястото на лезията, най-напред трябва да се стентира дисталната част на стеснението, а след това проксималните локации (т.е. втори стент трябва да се постави проксимално от поставения преди това стент).
- Стентове, поставени един зад друг, трябва да се припокриват, за да може лезията да се покрие напълно.
- Ако трябва да се поставят няколко стента, които се припокриват, те трябва да бъдат с подобен състав (т.е. никел-титанова сплав (нитинол)).
- Не имплантирайте повече от 3 mg общо максимално количество лекарство паклитаксел (т.е. обща стентирана дължина от 320 mm).

Определяне на размера на стента

• Определете подходящия размер на стента след пълна диагностична оценка. Разгъването на стента трябва да се извършва под флуороскопски контрол. Измерете дължината на целевата лезия, за да определите необходимата дължина на стента. Имайте предвид, че проксималната и дисталната част на стента трябва да покриват цялата целева област.

Забележка: Периферният стент Zilver PTX, освобождаващ лекарство, е проектиран така, че да не се скъпява при разгъване.

- Стентът се препоръчва за употреба във фемороподиалните артерии над нивото на коляното на коляното с референтен съдов диаметър от 4 mm до 7 mm.
- Измерете диаметъра на референтния съд (проксимално и дистално на лезията) и използвайте НАЙ-ГОЛЕМИЯ референтен диаметър като база за избор на Ви на подходящия размер на стента.
- Размерът на стента трябва да се избере така, че диаметърът на неразгнатия стент да е с най-малко 1 mm по-голям от референтния съдов диаметър и с не повече от 2 mm по-голям от референтния съдов диаметър.

Въвеждане на стента

1. Визуално проверете целостта на стерилната опаковка. Да не се използва, ако стерилната опаковка е повредена или непреднамерено е отворена преди употреба.
2. Проверете визуално изделието, като обърнете специално внимание за наличие на прегъвания, огъвания и счупвания. Да не се използва, ако се открие аномалия, която би нарушила нормалното работно състояние. За да получите разрешение за връщане, моля, уведомете Cook Medical.

7. Katsanos K, et al. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e011245.

8. Dake MD, et al. Paclitaxel-coated Zilver PTX Drug-Eluting Stent treatment does not result in increased long-term all-cause mortality compared to uncoated devices. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019; <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02324-4>

9. Secemsky EM, et al. Drug-eluting stent implantation and long-term survival following peripheral artery revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2636-2638.

10. Freisinger E, et al. Mortality after use of paclitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *Eur Heart J.* 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz698.

11. Katsuki T, et al. Mortality risk following application of a paclitaxel-coated stent in femoropopliteal lesions. *J Endovasc Ther.* 2019; doi:10.1177/1526602819870309

- Осигурете достъп до мястото, като използвате защитна обвивка 6 Fr с вътрешен диаметър минимум 2,1 mm.
 - За да гарантирате адекватна опора на системата, въведете телен водач 0,89 mm (0,035 inch). Ако се използва хидрофилни телени водачи, покритието им трябва да се поддържа напълно активирано (овлажнено).
 - Предварителната дилатация преди поставяне на стента е по избор и по лекарска преценка.
 - Преди придвижването на системата напред над теления водач и въвеждането на системата в тялото използвайте спринцовка, за да промиете лумена на теления водач на изделието и стента с физиологичен разтвор или хепаринизиран физиологичен разтвор през втулката на изделието. Не промивайте изделието с контрастни средства.
- Промийте лумена на теления водач, докато няколко капки физиологичен разтвор излязат от върха на изделието (**фигура 2**). След това леко поставете пръст върху отвора в края на изделието и промийте отново, докато се видят няколко капки физиологичен разтвор да излизат между края на защитната обвивка и върха на изделието (**фигура 3**).
- Под флуороскопски контрол придвижете системата за доставяне напред над теления водач 0,89 mm (0,035 inch) през интродюсерното дезиле, докато дисталните златни рентген положителни маркери върху стента преминат от другата страна на целевата лезия (**фигура 4**).
Забележка: Ако при придвижването на системата за доставяне напред се срещне съпротивление, не я придвижвайте насилно. Извадете системата за доставяне и я заменете с ново изделие.
 - Забележка:** Уверете се, че дисталният край на защитната обвивка за стабилност е в интродюсерното дезиле.
- Внимание:** Усукването на изделието може да затрудни или да направи невъзможно разгъването и/или придвижването му над теления водач.

Подравняване и разгъване на стента

- Под флуороскопски контрол издържайте назад системата за доставяне, докато се изопне и рентген положителните маркери върху стента се подравнят с лезията (**фигура 5**).
- Освободете обезопасяващата ключалка на изделието, като натиснете леко червения обезопасяващ бутон в показаната на **фигура 6** посока.
- Започнете разгъването, като бавно завъртите дисковия регулатор на изделието в показаната на **фигура 7** посока.
Забележка: Ако усетите високо съпротивление върху дисковия регулатор преди разгъването на стента, не го разгъвайте насилно. Внимателно изтеглете системата на стента, без да разгъвате стента.
- При завъртането на дисковия регулатор защитната обвивка за изтегляне ще се изтегли над стента.
Забележка: Потвърдете визуално, че рентген положителните маркери на стента са все още подравнени с желаната позиция. Позиционирайте отново, ако е необходимо.
- Забележка:** Разгъването на стента ще започне след като дисталните рентген положителни маркери на стента преминат отвъд лентата на маркера на защитната обвивка (вижте **фигура 1** за идентифициране на маркерите на защитната обвивка и стента). След установяване на апозиция на стента спрямо съдовата стена не се препоръчва повторно позициониране на стента. Не е възможно изтегляне обратно или повторно вкарване в защитната обвивка на периферния стент Zilver PTX, освобождаващ лекарство, тъй като защитната обвивка за изтегляне на стента не може да бъде придвижвана напред отново. Прочетете раздела **Поставяне на повече от един стент** в настоящите инструкции за употреба за информация относно пропуснати лезии.
- Пълно разгъване на дължината на стента настъпва, когато дисталният край на защитната обвивка за изтегляне е издържан над проксималните рентген положителни маркери на стента (**фигура 8**).

След разгъване на стента

- Под флуороскопски контрол, изтеглете напълно система за доставяне, като едно цяло, над теления водач, в интродюсерното дезиле и навън от тялото. Свалете системата за доставяне от теления водач.
Забележка: След разгъване на стента, ако по време на изтеглянето на системата за доставяне се срещне съпротивление, внимателно извадете системата за доставяне и теления водач заедно, като едно цяло. Ако все още има съпротивление при изваждането на системата за доставяне и теления водач като едно цяло, извадете теления водач, системата за доставяне и интродюсерното дезиле като едно цяло.
- Направете артериална ангиограма, за да потвърдите пълното разгъване на изделието. Ако има непълно разширяване на стента в която и да е точка по дължината на лезията, след разгъването може да се направи балонна дилатация (стандартна РТА) по лекарска преценка.
Забележка: Ограничения на потока, останали след разгъване на стента (напр. остатъчна проксимална или дистална стеноза или дисекция, или лош дистален изходящ кръвоток) може да повишат риска от стент-тромбоза. Входящият и изходящият кръвоток трябва да бъдат оценени при завършване на процедурата и трябва да се обсъдят допълнителни мерки (напр. допълнителна РТА, допълнително стентирание или дистален байпас), ако това е необходимо за поддръжане на добър входящ или изходящ кръвоток.
- Извадете теления водач и интродюсерното дезиле от пациента.
- Затворете входната рана по подходящ начин.
- Изхвърляйте в съответствие с указанията на болничното заведение.

ЛИТЕРАТУРА

Тези инструкции за употреба са базирани на опита на лекарите и (или) на техните публикации. Консултирайте се с местния търговски представител на Cook за информация относно наличната литература.

ИЗХВЪРЛЯНЕ НА ИЗДЕЛИЯТА

Това изделие може да бъде контаминирано с потенциално инфекциозни вещества от човешки произход и трябва да бъде навито на спирала за изхвърляне в съответствие с указанията на здравното заведение.

ИНФОРМАЦИЯ ЗА СЪВЕТВАНЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ

Моля, информирайте пациента, ако е необходимо, за съответните предупреждения, предпазни мерки, противопоказания, мерки, които трябва да се вземат, и ограничения за употреба, за които пациентът трябва да знае.

Когато е наличен, уебсайтът на EUDAMED (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>), заедно с BUDI за този продукт (0827002CIRL2020111054026AM), може да се използва за намиране на Резюме за безопасността и клиничното действие (SSCP) за този продукт.

Можете да получите достъп до информация за пациента на адрес cookmedical.eu/patient-implant-information.

ДОКЛАДВАНЕ НА СЕРИОЗЕН ИНЦИДЕНТ

Докладвайте всеки сериозен инцидент, възникнал във връзка с това изделие, на Cook Medical и на компетентния орган на държавата, където се използва изделието.

ČESKY

PERIFERNÍ STENT ZILVER® PTX® UVOLŇUJÍCÍ LÉČIVO

POPIS PROSTŘEDKU

Periferní stent Zilver PTX uvolňující léčivo je samoexpandující stent vyrobený ze slitiny niklu a titanu (nitinol) a potažený léčivem paclitaxel. Zlaté značky na obou koncích stentu zajišťují jeho viditelnost pod skiaskopii. Stent je pružná, štěrbínová trubička, která je předinstalovaná v aplikačním systému o velikosti 2,1 mm (6 Fr). Rozvinutí stentu se ovládá otáčením kolečka na rukojeti aplikačního systému.

Tabulka 1: Přehled charakteristik periferního stentu Zilver PTX uvolňujícího léčiva a aplikačního systému

Periferní stent Zilver PTX uvolňující léčivo	
Dostupné délky stentu	40, 60, 80, 100, 120, 140 mm
Dostupné průměry stentu	5, 6, 7, 8 mm
Materiál stentu	Slitina niklu a titanu (nitinol) se zlatými značkami
Lékový povlak	Paclitaxel
Aplikační systém	
Dostupné délky aplikačního systému	80, 125 cm
Kompatibilita s vodicím drátem	0,89 mm (0,035 inch)
Vnější průměr aplikačního systému	2,1 mm (6 Fr)
Zaváděcí sheath	6 Fr (minimální vnitřní průměr 2,1 mm)

Periferní stenty Zilver PTX uvolňující léčivo jsou potaženy aktivní farmaceutickou látkou (API) paclitaxelem pomocí patentovaného procesu. Nejsou použity žádné pomocné látky, polymery, nosiče, pojiva, jiné materiály ani jiné úpravy prostředků.

Paclitaxel lze extrahovat z kůry, větví a jehličí tisu nebo ho lze vyrobit fermentací rostlinných buněk pomocí speciálního kmene rostlinných buněk. V obou případech se paclitaxel purifikuje a koncentruje pomocí sloupcové chromatografie, krystalizace a rekrystalizace.

Výkonnostní charakteristiky

Níže jsou popsány funkce a klíčové charakteristiky prostředku.

Aplikační systém – Úkolem aplikačního systému je zavést stent na určené místo skrz zaváděcí sheath o velikosti 6 Fr po předem umístěném vodicím drátu o velikosti 0,035 inch. Aplikační systém udržuje polohu stentu při jeho rozvinutí.

Aplikační systém má následující charakteristiky (obr. 1):

- Délka aplikačního systému 80 cm nebo 125 cm, aby dosáhl cílového místa.
- Hrot aplikačního systému
 - Atraumatický – Hrot je navržen tak, aby byl atraumatický vůči anatomickým prvkům.
 - Flexibilní – Hrot je navržen tak, aby byl při zavádění a vyjímání z těla flexibilní.
- Rentgenkontrastní – Dálší značící proužek zajišťuje viditelnost aplikačního systému pod skiaskopii.
- Vyjímací sheath – Stent se rozvíjí kontrolovaným vytažením vyjímacího sheathu pomocí ovládacího kolečka. Když se sheath vytahuje proximálně a odkrývá stent, je stent držen na místě zarážkou stentu.
- Stabilizační sheath – Poskytuje flexibilní oporu a ochranu vyjímacího sheathu a vnitřního katetru při zavádění a vyjímání prostředku.
- Kolečko – Umožňuje postupně rozvinout stent jednou rukou. Neumožňuje opětovné zachycení stentu.

- Bezpečnostní západka – Zabraňuje otáčení kolečka před plánovaným rozvinutím stentu. Pro zahájení rozvinování na cílovém místě je nutné ji odjistit.
- Ústí Luer – Umožňuje připojení injekční stříkačky kvůli propláchnutí lumenu na vodič drát a umístění stentu uvnitř aplikačního systému před zavedením do těla. Ústí umožňuje, aby vodič drát při zavádění vycházel ven proximálně.

Stent – Stent je navržen tak, aby působil radiální silou směrem ven na vnitřní lumen cévy a zajistil průchodnost stentované oblasti. Stent je potažený léčivem paclitaxel. V tabulce 3 jsou uvedeny velikosti stentů a nominální celkové množství paclitaxelu na každém stentu na základě stanovené hustoty dávky 3 µg/mm².

Stent Zilver PTX má následující charakteristiky:

- Stent je vyroben ze slitiny niklu a titanu (nitinolu), která umožňuje, aby se stent po rozvinutí sám expandoval při tělesné teplotě.
- Rentgenkontrastnost – Zlaté značky na obou koncích stentu zajišťují jeho viditelnost pod skiaskopii.
- Potah stentu léčivem paclitaxel (PTX) omezuje restenózu tím, že inhibuje proliferaci hladkých svalových buněk a neointimální hyperplazii po rozvinutí stentu.
- Stent je pružná šterbinová trubička, která je navržena tak, aby po rozvinutí vyztužovala cévu a zároveň zůstala pružná.
- Stent je určený jako permanentní implantát.

Kompatibilita prostředku

- Vodič drát o průměru 0,89 mm (0,035 inč)
- Zaváděcí sheath o velikosti 6 Fr s minimálním vnitřním průměrem 2,1 mm
- Stříkačka
- Dilatační balónek. K predilataci a postdilataci se doporučuje použít balónek katetr vhodné velikosti
- Fyziologický roztok nebo heparinovaný fyziologický roztok
- Kontrastní látka*

* Poznámka: Vnější část aplikačního systému je kompatibilní s kontrastní látkou. Prostředek se nesmí proplachovat kontrastní látkou (viz část Bezpečnostní opatření).

Kvalitativní a kvantitativní informace

Každý stent se skládá ze slitiny niklu a titanu (nitinolu), zlatých značek a léčiva paclitaxel.

Tabulka 2: Kvalitativní a kvantitativní informace

Kvalitativní informace Materiál prostředku		Kvantitativní informace Hmotnost (g)
Slitina niklu a titanu (nitinol)	Stent	Až 0,50
Zlato	Zlaté značky	Až 0,0080
Paclitaxel	Léčivo	Viz níže

V tabulce 3 jsou uvedeny velikosti stentů a nominální celkové množství paclitaxelu na každém stentu na základě stanovené hustoty dávky 3 µg/mm².

Tabulka 3: Velikosti stentů a celkové množství paclitaxelu

Velikost stentu (průměr x délka, mm)	6 Fr
	Celkové množství paclitaxelu (µg/stent)
5 x 40	383
6 x 40	383
7 x 40	383
8 x 40	356
5 x 60	552
6 x 60	552
7 x 60	552
8 x 60	579
5 x 80	722
6 x 80	722
7 x 80	722
8 x 80	757
5 x 100	934
6 x 100	934
7 x 100	934
8 x 100	935
5 x 120	1 103
6 x 120	1 103
7 x 120	1 103
8 x 120	1 112
5 x 140	1 273
6 x 140	1 273
7 x 140	1 273

Populace pacientů

Dospělí pacienti se symptomatickým cévním onemocněním nadkolenních femoropopliteálních tepen.

Určený uživatel

Tento prostředek smí používat pouze vyškolený zdravotnický pracovník. Tento výrobek smí používat pouze lékaři, kteří jsou vyškoleni v použití diagnostických a intervenčních vaskulárních metod a mají s nimi zkušenosti. Je nutno používat standardní metody vaskulární intervence.

Kontakt s tělními tkáněmi

Tento prostředek přichází v souladu se svým určeným použitím do styku s tělesnou tkání a krví.

Principy funkce

Prostředek Zilver PTX se do cílového místa zavádí po předem umístěném vodičím drátu a zavádí se skrz zaváděcí sheath. Rentgenkontrastní značící proužky na distálním konci aplikačního systému zajišťují viditelnost pod skiaskopii během zavádění a rozvinování stentu.

Nasazení stentu manuálně není možné. Když je stent na správném místě, jeho rozvinutí se ovládá otáčením kolečka na rukojeti aplikačního systému. Stent je navržen tak, aby po rozvinutí působil radiální silou směrem ven na vnitřní lumen cévy a zajistil průchodnost stentované oblasti. Stent je navržen tak, aby po rozvinutí vyztužoval cévu a zároveň si zachovával pružnost.

Potah léčivem paclitaxel (PTX) omezuje restenózu tím, že inhibuje proliferaci hladkých svalových buněk a neointimální hyperplazii po rozvinutí stentu.

URČENÉ POUŽITÍ

Periferní stent Zilver® PTX® uvolňující léčivo je určen k tomu, aby zlepšoval lumenální průchodnost tím, že působí radiální silou směrem ven na vnitřní stěnu nadkolenních femoropopliteálních tepen.

INDIKACE PRO POUŽITÍ

Periferní stent Zilver® PTX® uvolňující léčivo je indikován k léčbě *de novo* nebo restenotických symptomatických lézí při onemocněním nativních nadkolenních femoropopliteálních tepen s referenčním průměrem cévy v rozsahu od 4 mm do 7 mm.

Aby nedošlo k zasažení společné stehenní tepny, proximální konec stentu by měl být umístěn nejméně 1 cm pod odstupem vnější stehenní tepny. Aby nedošlo k zasažení podkolenní tepny v oblasti pod kolenem, distální konec stentu by měl být umístěn nad rovinou epikondylů femuru.

KLINICKÉ PŘÍNOSY

- Zlepšuje lumenální průchodnost (průtok krve) nadkolenních femoropopliteálních tepen
- Snižuje potřebu reintervencí
- Zlepšuje kvalitu života pacienta

KONTRAINDIKACE

- Stenózy, které nemohou být dilatovány natolik, aby umožnily průchod zaváděcího sheathu.
- Stentování tepny, kde by v důsledku umístění stentu mohlo dojít ke zhoršení úniku krve z tepny.
- Pacienti, kterým nelze nasadit vhodnou protidestičkovou a/nebo antikoagulační léčbu.


VAROVÁNÍ

- Po použití balónků potažených paclitaxelem a stentů uvolňujících paclitaxel na femoropopliteální arteriální onemocnění byl zjištěn nárůst zvýšeného rizika pozdní úmrtnosti v porovnání s prostředky, které nejsou potaženy léčivem. Zvýšené riziko pozdní úmrtnosti začíná přibližně 2–3 roky po léčbě. Rozsah a mechanismus zvýšeného rizika pozdní úmrtnosti, včetně vlivu opakované expozice prostředkům potaženým paclitaxelem, jsou nejisté. Lékaři by se sými pacienty měli probrat tento náznak pozdní úmrtnosti a přínosy a rizika dostupných možností léčby.
- U osob s alergickými reakcemi na slitinu niklu a titanu (nitinol) se mohou objevit alergické reakce na tento implantát.
- U osob s alergickými reakcemi na paclitaxel nebo sloučeniny s podobnou strukturou se mohou objevit alergické reakce na tento implantát.

- Neimplantujte stenty s celkovým množstvím léčiva vyšším než 3 mg paclitaxelu. Bezpečnost a účinnost implantace více periferních stentů Zilver PTX uvolňující léčivo s celkovým maximálním množstvím léčiva až 3 mg paclitaxelu (tj. celková stentovaná délka 320 mm) byly prokázány v klinických studiích.^{1,2,3,4} Celková dávka 3 mg léčiva paclitaxel také není spojena s genotoxickými ani reprodukčními toxikologickými účinky, ačkoli u mnohem vyšších dávek paclitaxelu, které jsou více než 20násobek maximální povolené dávky při léčbě stentem Zilver PTX uvolňujícím léčivo, byly hlášeny nežádoucí genotoxické nebo reprodukční toxikologické účinky.^{5,6} Bezpečnostní rozpětí pro stent Zilver PTX uvolňující léčivo bylo dále ověřeno ve studiích na zvířatech, které neprokázaly žádné systémové ani lokální účinky po zavedení stentů Zilver PTX uvolňujících léčivo s hustotou dávky paclitaxelu až čtyřikrát vyšší, než je nominální hodnota (tj. 12 µg/mm² namísto nominálních 3 µg/mm²) nebo po umístění stentů Zilver PTX uvolňujících léčivo s více než trojnásobek celkové maximální klinické dávky (tj. 10,5 mg namísto klinického maxima 3 mg).
- Tento prostředek na jedno použití není určen k opakovanému použití. Pokusy o obnovu, resterilizaci a/nebo opakované použití mohou vést ke kontaminaci biologickými nebo chemickými látkami a/nebo mechanickému selhání celistvosti prostředku.
- Vizually zkontrolujte neporušenost sterilního obalu. Pokud je sterilní obal poškozený nebo pokud byl před použitím neúmyslně otevřen, prostředek nepoužívejte.
- Proveďte vizuální kontrolu prostředku a věnujte přitom pozornost zejména tomu, zda není zasoučkován, zohýbaný nebo prasklý. Pokud objevíte anomálie, která by bránila správné funkci, prostředek nepoužívejte. Požádejte společnost Cook Medical o autorizaci pro vrácení prostředku.
- Omezení průtoku přetrvávající po rozvinutí stentu (např. reziduální proximální nebo distální stenóza nebo disekce či špatný distální odtok) může zvýšit riziko trombózy stentu. Po dokončení zákroku je nutné zhodnotit vtok a odtok a zvážit další opatření (např. další PTA, pomocné stentování nebo distální bypass), pokud je to nutné pro udržení dobrého vtoku a odtoku.
- Stent je určený jako permanentní implantát.
- Nedoporučuje se, aby byl periferní stent Zilver PTX uvolňující léčivo implantován ženám, které jsou těhotné nebo hodlají otěhotnět v následujících 12 měsících, ani mužům, kteří hodlají zplodit dítě v následujících 9 měsících, protože reprodukční a genotoxické účinky na lidské subjekty nejsou známy. Ženy by neměly 6 měsíců po implantaci produktu kojit, protože existuje možnost nežádoucích reakcí u kojených dětí v důsledku kontaktu s paclitaxelem.

BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ

Před použitím

- Tento prostředek smí používat pouze vyškolený zdravotnický pracovník.
- Tento výrobek směřuje používat pouze lékaři, kteří jsou vyškoleni v použití diagnostických a intervenčních vaskulárních metod a mají s nimi zkušenosti. Je nutné používat standardní metody vaskulární intervence.
- Prostředek není indikován k použití při léčbě restenózy ve stentu.
- Neskladujte při teplotě vyšší než 25 °C (77 °F), výkyvy jsou možné od 15 °C do 30 °C (59 °F až 86 °F). Skladujte na tmavém, suchém a chladném místě. Zamezte dlouhodobému vystavení světlu. Prostředek je třeba chránit před vlhkostí.
- Je třeba dbát opatrnosti při podávání paclitaxelu společně se známými substráty nebo inhibitory isoenzymů CYP2C8 a CYP3A4 cytochromu P450.
- V průběhu výkonu a po jeho dokončení je třeba podávat protidestičkovou/antikoagulační léčbu podle standardního protokolu zdravotnického zařízení.
- Pokud má být zavedeno více překrývajících se stentů, měly by mít podobné složení (tj. slitina niklu a titanu (nitinol)).
-  Tento symbol na označení indikuje, že komponenty aplikačního systému obsahují více než 0,1 % hmotnosti kobaltu (Co), což je látka toxická pro reprodukci a karcinogen (třída 1B). Komponenty aplikačního systému však obsahují kobalt ve formě slitiny kobaltu (nebo slitiny nerezové oceli obsahující kobalt), což podle současných vědeckých důkazů nezpůsobuje zvýšené riziko rakoviny ani nepříznivý dopad na reprodukci.

Manipulace s prostředkem

- Manipulace s periferním stentem Zilver PTX uvolňujícím léčivo vyžaduje skiaskopické navádění.
- Nevystavujte aplikační systém organickým rozpouštědly (např. alkoholu).
- S aplikačním systémem nepoužívejte tlakové injekční systémy.
- Neproplachujte prostředek kontrastní látkou.
- Nepokoušejte se vyjmout stent ze zaváděcího systému před jeho použitím.
- Pro zajištění adekvátní podpory systému je nutné použít vodící drát o průměru 0,89 mm (0,035 inch) k manévrování, rozvinutí a vyjmutí prostředku. Pokud používáte hydrofilní vodící drát, musíte je udržovat plně aktivované. Použití vodícího drátu s menším průměrem může vést až k částečnému rozvinutí stentu. Možné následky částečného rozvinutí jsou:
 - Prodloužení zákroku (např. další vystavení ozáření nebo kontrastní látky)
 - Potřeba dalšího stentu
 - Sekundární zákrok (např. incize cévy)
- Pokud při zasouvání aplikačního systému narazíte na odpor, neposunujte prostředek násilím. Vyjměte aplikační systém a vyměňte ho za nový prostředek. Pokud budete posunovat prostředek násilím, může dojít až k částečnému rozvinutí stentu. Možné následky částečného rozvinutí jsou:
 - Prodloužení zákroku (např. další vystavení ozáření nebo kontrastní látky)
 - Potřeba dalšího stentu
 - Sekundární zákrok (např. incize cévy)
- Při zavázání ani při rozvíjení stentu nekruťte s aplikačním systémem. Pokud s prostředkem budete kroutit, může to mít za následek obtížné rozvinutí nebo nemožnost rozvinutí a/nebo obtížný pohyb prostředku po vodícím drátu nebo nemožnost jeho pohybu po vodícím drátu.
- Dávejte pozor, abyste omylem nestiskli červenou bezpečnostní západku dřívě, než budete chtít rozvinout stent.

Umístění stentu

- Než uvolníte bezpečnostní západku prostředku, musí být distální konec stabilizačního sheathu uvnitř zaváděcího sheathu. Pokud tomu tak není, může dojít k poškození stentu a/nebo stlačení stentu po rozvinutí.
- Pokud na začátku rozvinování pocítujete silný odpor, nerozvinujte prostředek silou. Opatrně vyjměte aplikační systém, aniž byste stent rozvinuli, a nahradte ho novým prostředkem.
- Jakkmile stent přilnul k cévní stěně, nedoporučuje se úprava jeho polohy. Po započítí rozvíjení stentu nelze vyjímací sheath stentu nasunout zpět ani není možné stent znovu zachytit.

Vyjmutí prostředku

- Pokud po rozvinutí stentu narazíte během vytažování aplikačního systému na odpor, opatrně vytáhněte aplikační systém a vodící drát jako jeden celek.
- Pokud vytažujete aplikační systém a vodící drát jako jeden celek a stále pocítujete odpor, vyjměte vodící drát, aplikační systém a zaváděcí sheath společně jako jeden celek.

Po výkonu

- Když je prostředek zavedený, doporučuje se ho pravidelně kontrolovat.
- Při dalších zákrocích může dojít k poškození/uvolnění zavedeného stentu.

INFORMACE O BEZPEČNOSTI PŘI VYŠETŘENÍ MRI



Tento symbol znamená, že prostředek je podmíněně bezpečný při vyšetření MRI (MR Conditional).

Pacienta s periferním stentem Zilver PTX uvolňujícím léčivo lze bezpečně skenovat za následujících podmínek. Nedodržení těchto podmínek může mít za následek zranění pacienta.

- Nominální hodnoty statického magnetického pole: 1,5 T nebo 3 T
- Maximální prostorový gradient magnetického pole: 24 T/m (2 400 gauss/cm)
- VF excitace: kruhově polarizovaná (CP)
- Typ vysílací VF cívký: celotělová vysílací cívka, hlavová vysílací-přijímací VF cívka
- Maximální celotělový SAR: 2,0 W/kg (normální provozní režim)
- Omezení délky skenování: SAR přepočtený na celé tělo 2,0 W/kg po 15 minut nepřetržitého VF skenování (sekvence skenů nebo série po sobě následujících skenů bez přestávek)
- Artefakt obrazu na MR: Přítomnost tohoto implantátu může způsobit artefakt obrazu o velikosti 15 mm.

Pokud nejsou uvedeny informace o konkrétním parametru, nejsou s tímto parametrem spojeny žádné podmínky.

1. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Zeller T, Roubin GS, Burket MW, Khatib Y, Snyder SA, Ragheb AO, White JK, Machan LS; Zilver PTX Investigators. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4:495-504. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962324.
2. Dake MD, Scheiner D, Tepe G, Tessarek J, Fanelli F, Bosiers M, Ruhlmann C, Kaveladze Z, Lottes AE, Ragheb AO, Zeller T; Zilver PTX Single-Arm Study Investigators. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther.* 2011;18:613-623. doi: 10.1583/11-3560.1.
3. Yokoi H, Ohki T, Kichikawa K, Nakamura M, Komori K, Nanto S, O'Leary EE, Lottes AE, Snyder SA, Dake MD. Zilver PTX post-market surveillance study of paclitaxel-eluting stents for treating femoropopliteal artery disease in Japan: 12-month results. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2016;9:271-277. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.035.
4. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Machan LS, Snyder SA, O'Leary EE, Ragheb AO, Zeller T. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation.* 2016;133:1472-1483. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900.
5. Tinwell H and Ashby J. Genetic toxicity and potential carcinogenicity of taxol. *Carcinogenesis* 1994; 15 (8): 1499-1501.
6. Physician's Desk Reference, 52nd edition, Medical Economics Inc, 1998, pp 762-766.

POTENCIÁLNÍ NEPŘÍZIVNÉ UDÁLOSTI

K potenciálním nepříznivým událostem, které mohou nastat, patří následující: • alergická reakce na antikoagulační a/nebo protidestičkovou léčbu nebo na kontrastní látku • alergická reakce na slitinu niklu a titanu (nitinol) • ateroembolizace (Blue Toe Syndrome) • arteriální aneuryzma • prtržení tepny • arteriální trombóza • arteriovenózní píštěl • úmrtí • disekce • embolie • horečky • horečky • hematom/krvácení • hypersenzitivní reakce • infekce • vznik infekce nebo abscesu v přístupovém místě • ischemie, která vyžaduje intervenci (bypass nebo amputaci prstů na nohou, chodidla nebo dolní končetiny) • okluze • bolest/nepohodlí • vznik pseudoaneuryzmatu • selhání ledvin • restenóza stentované tepny • embolizace stentu • maloplicace stentu • migrace stentu • zlomení výztuži stentu • perforace nebo ruptura cévy • spasmus cévy • zhoršení klaudikace / klidové bolesti.

Ačkoliv se neočekávají systémové účinky, ověřte si v lékopisu Physicians' Desk Reference další informace o možných nepříznivých událostech pozorovaných v souvislosti s paclitaxelem. Potenciální nepříznivé události, které nejsou popsány ve zdroji uvedeném výše, mohou být specifické pro potažené léčivém paclitaxel: • alergická nebo imunologická reakce na lékový povlak • alopecie • anémie • transfuze krevních produktů • gastrointestinální příznaky • hematologická dyskrázie (včetně leukopenie, neutropenie, trombocytopenie) • změny jaterních enzymů • histologické změny cévní stěny, včetně zánětu, poškození buněk nebo nekrózy • bolesti svalů nebo kloubů • myelosuprese • periferní neuropatie.

STAV PŘI DODÁNÍ

Dodáváno sterilizované ethylenoxidem. Vnější fóliový sáček není sterilní a chrání obsah před světlem a vlhkostí. Vnitřní sáček tvoří sterilní bariéru a jedná se o odtrhovací obal. Po sterilizaci se sáček dále zabalí do krabíčky.

K prostředku je přiložena karta s informacemi o implantátu, kterou zdravotnický pracovník vyplní a předá pacientovi.

NÁZNAK POZDNÍ ÚMRTNOSTI U PROSTŘEDKŮ POTAŽENÝCH PACLITAXELEM

Metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií, kterou v prosinci roku 2018 publikovali Katsanos et al.⁷, zjistila zvýšené riziko pozdní úmrtlosti po 2 a více letech v souvislosti s balonky potaženými paclitaxelem a stenty uvolňujícími paclitaxel při použití k léčbě femoropopliteálních arteriálních onemocnění.

V reakci na tyto údaje provedl úřad FDA metaanalýzu dlouhodobých kontrolních údajů na úrovni pacientů z pivotních randomizovaných studií před uvedením prostředků potažených paclitaxelem na trh používaných k léčbě femoropopliteálních onemocnění z klinických údajů dostupných do května roku 2019. I tato metaanalýza prokázala náznak pozdní úmrtlosti u studovaných subjektů léčených prostředky potaženými paclitaxelem v porovnání s pacienty léčenými prostředky bez povlaku. Konkrétně byla ve 3 randomizovaných studiích s celkovým počtem 1 090 pacientů a dostupnými údaji po 5 letech hrubá úmrtlost 19,8 % (rozmezí 15,9 %–23,4 %) u pacientů léčených prostředky potaženými paclitaxelem oproti 12,7 % (rozmezí 11,2 %–14,0 %) u subjektů léčených prostředky bez povlaku. Relativní riziko zvýšené úmrtlosti po 5 letech bylo 1,57 (1,16–2,13 na 95% intervalu spolehlivosti), což odpovídá 57% relativnímu zvýšení úmrtlosti u pacientů léčených prostředky potaženými paclitaxelem.

Jak bylo prezentováno na schůzi posudkové komise FDA v červnu 2019, nezávislá metaanalýza podobných údajů na úrovni pacientů dodaná organizací VIVA Physicians, která se zaměřuje na vaskulární medicínu, uvedla podobné závěry s mírou rizika 1,38 (1,06–1,80 na 95% intervalu spolehlivosti). Byly provedeny a právě probíhají další analýzy, které jsou specificky navrženy k vyhodnocení vztahu mezi úmrtlosti a prostředky potaženými paclitaxelem. Přítomnost a rozsah rizika pozdní úmrtlosti je třeba interpretovat obezřetně vzhledem k množství omezení v dostupných datech, včetně širokých intervalů spolehlivosti způsobených malým vzorkem, slučování studií s různými prostředky potaženými paclitaxelem, které nebyly určeny k tomu, aby byly slučeny, podstatnému množství chybějících dat ze studií, nepřítomnosti jasného důkazu o vlivu dávky paclitaxelu na úmrtlost a nepřítomnosti identifikovaného patofyziologického mechanismu pozdních úmrtí.

V porovnání s prostředky bez povlaku zlepšují balonky a stenty potažené paclitaxelem průtok krve do nohou a snižují pravděpodobnost opakovaných zákroků prováděných pro opětovné zpřůchodnění upcpaných cév. Přínosy prostředků potažených paclitaxelem (např. snížení množství opakovaných zákroků) je nutné zvážit u jednotlivých pacientů společně s potenciálními riziky (např. pozdní úmrtlosti).

V randomizované klinické studii prostředků Zilver PTX[®] je Kaplan-Meierův odhad úmrtlosti po 2 letech 5,4 % (3,0 %–7,9 % na 95% intervalu spolehlivosti), po 3 letech 10,3 % (7,0 %–13,6 %) a po 5 letech 19,1 % (14,2 %–24,1 %) u všech pacientů léčených terapeutickým prostředkem Zilver PTX a 5,7 % (1,8 %–9,5 %) po 2 letech, 10,7 % (5,6 %–15,9 %) po 3 letech a 17,1 % (10,0 %–24,2 %) po 5 letech u pacientů léčených pouze kontrolním prostředkem pro perkutánní transluminální angioplastiku nebo holým kovovým stentem ($P = 0,60$). Publikace rozsáhlých pozorovacích studií nezjistily zvýšené riziko úmrtlosti se stentem Zilver PTX uvolňujícím léčivo. Semcemy et al.⁹ uvádějí srovnatelné míry úmrtlosti během 4 let mezi stentem uvolňujícím léčivo a holým kovovým stentem u pacientů s klaudikací ($P = 0,55$) a pacientů s CLI ($P = 0,52$). Freisinger et al.¹⁰ uvádějí míru rizika 1,01 (0,83–1,23 na 95% intervalu spolehlivosti) po 5 letech pro stent uvolňující léčivo oproti holému kovovému stentu. Katsuki et al.¹¹ uvádějí míru rizika 0,89 (0,66–1,19 na 95% intervalu spolehlivosti) po 5 letech pro stent uvolňující léčivo oproti prostředkům bez obsahu paclitaxelu.

INTERAKCE S LÉKY

Vzhledem k tomu, že systémové hladiny paclitaxelu po zavedení stentu v klinických studiích byly extrémně nízké a rychle se vylučovaly ($C_{max} < 10$ ng/mL; < 1 ng/mL po 8 hodinách), je nepravděpodobné, že by byly zřetelné možné interakce paclitaxelu se současně podávanými léky. Metabolismus paclitaxelu je katalyzován CYP2C8 a CYP3A4, což jsou izoenzymy cytochromu P450.

S periferním stentem Zilver PTX uvolňujícím léčivo nebyly provedeny formální studie zaměřené na interakci s léky. Při absenci formálních klinických studií o interakcích s léky je třeba dbát opatrnosti při podávání paclitaxelu společně se známými substráty nebo inhibitory isoenzymů CYP2C8 a CYP3A4 cytochromu P450.

DOPORUČENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝROBKU

Ilustrace

Umístění několika stentů

Pokud je u pacienta k pokrytí celé léze nutno zavést několik stentů, musí být uvažena následující doporučení:

- V závislosti na místě léze se musí nejdříve stentovat distální oblast zúžení a poté proximální oblasti (tj. druhý stent se má umístit proximálně k již umístěnému prvnímu stentu).
- Stenty umístěné za sebou se musí překrývat, aby zajistily úplné překrytí léze.
- Pokud má být zavedeno více překrývajících se stentů, měly by mít podobné složení (tj. slitina niklu a titanu (nitinol)).
- Neimplantujte více než celkové maximální množství 3 mg léčiva paclitaxel (tj. celková stentovaná délka 320 mm).

Výběr velikost stentu

- Po kompletním diagnostickém zhodnocení zvolte správnou velikost stentu. Rozvinutí stentu je nutno provádět při skioskopické kontrole. Změřte délku cílové léze, a tak určete požadovanou délku stentu. Distální a proximální konce stentu musí pokrývat celou cílovou oblast.
- **Poznámka:** Periferní stent Zilver PTX uvolňující léčivo je navržen tak, aby se po rozvinutí nezkrátil.
- Stent se doporučuje používat ve femoropopliteálních tepnách v oblasti nad kolémem, které mají referenční průměr cévy od 4 mm do 7 mm.
- Změřte referenční průměr cévy (proximálně a distálně od léze) a použijte NEJVĚTŠÍ referenční průměr jako základ pro zvolení vhodné velikosti stentu.
- Velikost stentu je třeba vybrat tak, aby byl průměr nestlačeného stentu nejméně o 1 mm větší, než je referenční průměr cévy, a maximálně o 2 mm větší, než je referenční průměr cévy.

Zavedení stentu

1. Vizually zkontrolujte neporušenost sterilního obalu. Pokud je sterilní obal poškozený nebo pokud byl před použitím neúmyslně otevřen, prostředek nepoužívejte.
2. Proveďte vizuální kontrolu prostředku a věnujte přitom pozornost zejména tomu, zda není zasmýkovaný, zohybaný nebo prasklý. Pokud objevíte anomálie, která by bránila správné funkci, prostředek nepoužívejte. Požádejte společnost Cook Medical o autorizaci pro vrácení prostředku.
3. Získejte přístup do oblasti pomocí sheathu o velikosti 6 Fr s vnitřním průměrem minimálně 2,1 mm.
4. Pro zajištění adekvátní podpory systému zaveďte vodící drát o průměru 0,89 mm (0,035 inch). Pokud používáte hydrofilní vodící dráty, musíte je udržovat plně aktivované.
5. Dilatace před umístěním stentu je nepovinná a je na uvážení lékaře.
6. Před posunutím systému po drátu a zavedením systému do těla propláchněte stříkačkou lumen na vodící drát a stent fyziologickým roztokem nebo heparinovaným fyziologickým roztokem skrz ústí prostředku. Neproplachujte prostředek kontrastní látkou. Proplachujte lumen na drát, dokud z hrotu prostředku nevyteče několik kapek fyziologického roztoku (**obrázek 2**). Poté opatrně položte prst přes výstupní otvor prostředku a opět ho proplachujte, dokud neuvídíte, že z místa mezi koncem sheathu a hrotem prostředku vyteklo několik kapek fyziologického roztoku (**obrázek 3**).
7. Pod skioskopickou kontrolou posunujte aplikační systém po vodícím drátu o průměru 0,89 mm (0,035 inch) skrz zaváděcí sheath, dokud se distální zlaté rentgenkontrastní značky na stentu nedostanou za místo cílové léze (**obrázek 4**).
- **Poznámka:** Pokud při zasouvání aplikačního systému narazíte na odpor, neposunujte prostředek násilím. Vyměňte aplikační systém a vyměřte ho za nový prostředek.
- **Poznámka:** Distální konec stabilizačního sheathu musí být uvnitř zaváděcího sheathu.
- **Pozor:** Pokud s prostředkem budete kroutit, může to mít za následek obtížné rozvinutí nebo nemožnost rozvinutí a/nebo obtížný pohyb prostředku po vodícím drátu nebo nemožnost jeho pohybu po vodícím drátu.

Zarovnání a rozvinutí stentu

1. Pod skioskopickou kontrolou stáhnete aplikační systém zpět tak, aby aplikační systém nebyl provedený a rentgenkontrastní značky na stentu byly zarovnaný s lézí (**obrázek 5**).
2. Jemným stisknutím červeného bezpečnostního tlačítka ve směru zobrazeném na **obrázku 6** odjistíte bezpečnostní západku prostředku.
3. Pomalým otáčením kolečka prostředku ve směru zobrazeném na **obrázku 7** zahajete rozvinutí stentu.
- **Poznámka:** Pokud před rozvinutím stentu cítíte na kolečku silný odpor, nerovzvíjejte stent násilím. Opatrně vytáhnete systém stentu, aniž byste stent rozvinuli.
4. Otáčením kolečka dojde ke stažení vyjmáčícího sheathu ze stentu.
- **Poznámka:** Vizually potvrďte, že rentgenkontrastní značky stentu jsou stále zarovnané na požadované pozici. Pokud je to nutné, prostředek přemístěte.
- **Poznámka:** Rozvinutí stentu začne, jakmile se distální rentgenkontrastní značky stentu posunou za značící proužek sheathu (identifikace značek sheathu a stentu najdete na **obrázku 1**). Jakmile stent přilíhne k cévní stěně, nedoporučuje se úprava jeho polohy. Periferní stent Zilver PTX uvolňující léčivo není možné opětovně zachytit ani znovu zavést do sheathu, protože vyjmáčící sheath stentu nelze nasounout zpět. Informace o nešetěných lézích nalezené v části **Umístění několika stentů** v tomto návodu k použití.
5. K plnému rozvinutí celé délky stentu dojde po stažení distálního konce vyjmáčícího sheathu za proximální rentgenkontrastní značky stentu (**obrázek 8**).

7. Katsanos K, et al. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e011245.

8. Dake MD, et al. Paclitaxel-coated Zilver PTX Drug-Eluting Stent treatment does not result in increased long-term all-cause mortality compared to uncoated devices. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019; <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02324-4>

9. Semcemy EM, et al. Drug-eluting stent implantation and long-term survival following peripheral artery revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2636–2638.

10. Freisinger E, et al. Mortality after use of paclitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *Eur Heart J.* 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz698.

11. Katsuki I, et al. Mortality risk following application of a paclitaxel-coated stent in femoropopliteal lesions. *J Endovasc Ther.* 2019; doi:10.1177/1526602819870309

Po rozvinutí stentu

- Pod skiaskopickou kontrolou vytáhněte celý aplikační systém jako jeden celek po vodícím drátu, do zaváděcího sheathu a ven z těla. Odstraňte aplikační systém z vodícího drátu.
Poznámka: Pokud po rozvinutí stentu narazíte během vytažování aplikačního systému na odpor, opatrně vytáhněte aplikační systém a vodící drát jako jeden celek.
Pokud vytažete aplikační systém a vodící drát jako jeden celek a stále pociťujete odpor, vyjměte vodící drát, aplikační systém a zaváděcí sheath společně jako jeden celek.
- Proveďte angiografii tepen a ověřte, zda je prostředek úplně rozvinutý. Pokud došlo k neúplné expanzi stentu v kterékoli části léze, po rozvinutí je možné podle úvahy lékaře provést následnou balónkovou dilataci (standardní PTA).
Poznámka: Omezení průtoku přetrvávající po rozvinutí stentu (např. reziduální proximální nebo distální stenóza nebo disekce či špatný distální odtok) může zvýšit riziko trombózy stentu. Po dokončení zákroku je nutné zohodnotit vtok a odtok a zvážit další opatření (např. další PTA, pomocné stentování nebo distální bypass), pokud je to nutné pro udržení dobrého vtoku a odtoku.
- Vyjměte vodící drát a zaváděcí sheath z těla pacienta.
- Vhodným způsobem uzavřete vstupní ránu.
- Zlikvidujte prostředek podle předpisů daného zdravotnického zařízení.

LITERATURA

Tento návod k použití je založen na zkušenostech lékařů a (nebo) na jejich publikované odborné literatuře. S otázkami na dostupnou literaturu se obraťte na místního obchodního zástupce společnosti Cook.

LIKVIDACE PROSTŘEDKŮ

Tento prostředek může být kontaminován potenciálně infekčními látkami lidského původu a měl by se likvidovat smotaný a v souladu s pokyny daného zdravotnického zařízení.

PORADENSTVÍ PRO PACIENTY

Podle potřeby informujte pacienta o relevantních varováních, bezpečnostních opatřeních, kontraindikacích, opatřeních, které je třeba podniknout, a o omezeních používání, která by pacient měl znát.

Až bude k dispozici souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci (SSCP) tohoto produktu, bude ho možné vyhledat na webových stránkách databáze EUDAMED (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>) pomocí BUDI tohoto produktu (0827002CIRL202011054026AM).

Informace pro pacienty jsou k dispozici na adrese cookmedical.eu/patient-implant-information.

OZNAMOVÁNÍ ZÁVAŽNÝCH NEŽÁDOUCÍCH PŘÍHOD

Pokud došlo k jakékoli závažné nežádoucí příhodě v souvislosti s tímto prostředkem, je nutné oznámit to společnosti Cook Medical a příslušnému orgánu země, kde byl prostředek použit.

DANSK

ZILVER® PTX® MEDICINAFGIVENDE PERIFER STENT

BESKRIVELSE AF PRODUKTET

Zilver PTX medicinafgivende perifer stent er en selvekspanderende stent fremstillet af nikkel-titaniumlegering (nitinol) og coatet med lægemidlet paclitaxel. Guldmærkerør i begge ender af stenten sikrer visibilitet under gennemlysning. Stenten er et fleksibelt rør med riller, der er forladede i et 2,1 mm (6 Fr) indføringsystem. Stentanlæggelsen styres ved at dreje fingerhjulet på indføringsystemets håndtag.

Tablet 1: Oversigt over Zilver PTX medicinafgivende perifer stent og indføringsystem

Zilver PTX medicinafgivende perifer stent	
Tilgængelige stentlængder	40, 60, 80, 100, 120, 140 mm
Tilgængelige stentdiametre	5, 6, 7, 8 mm
Stentmateriale	Nikkel-titaniumlegering (Nitinol) med guldmærkerør
Lægemiddelcoating	Paclitaxel
Indføringsystem	
Tilgængelige indføringsystemlængder	80, 125 cm
Kompatibilitet med kateterleder	0,89 mm (0,035 inch)
Indføringsystemets udvendige diameter	2,1 mm (6 Fr)
Indføringsheath	6 Fr (minimum indvendig diameter på 2,1 mm)

Zilver PTX medicinafgivende perifer stenter er coatet med paclitaxel API (aktiv farmaceutisk ingrediens) ved anvendelse af en ophavsretligt beskyttet proces. Ingen tilsætningsstoffer, polymerer, bærelere, bindemidler, andre materialer eller andre produktdele er involveret.

Paclitaxel kan ekstraheres fra bark, grene eller nåle fra takstræet, eller det kan produceres ved hjælp af plantecellekultur, der anvender en dedikeret plantecellestamme. I begge tilfælde oprenses og koncentrerer paclitaxel ved søjlekrromatografi, krystallisering og rekrytallisering.

Ydeevnekaraktæristika

Enhedens funktionalitet og vigtigste funktioner beskrives nedenfor.

Indføringsystem - indføringsystemets funktion er at fremføre stenten igennem en 6 Fr indføringsheath over en forud anlagt 0,035 inch kateterleder til den tilsigtede placering. Det opretholder stentens position under anlæggelsen.

Indføringsystemet har de følgende egenskaber (Figur 1):

- Indføringsystemets længder på 80 cm eller 125 cm til adgang til målplaceringen.
- Indføringsystemets spids
 - Atraumatisk - spidsen er designet til at være atraumatisk for anatomien.
 - Fleksibel - spidsen er designet til at være fleksibel under indføring og tilbagetrækning fra kroppen.
- Røntgenfast - det distale markorbånd giver visibilitet under gennemlysning af indføringsystemet.
- Retraktionsheath - stenten anlægges ved kontrolleret tilbagetrækning af retraktionsheathen ved brug af fingerhjulet. Stent-stopet holder stenten på plads, når sheathen trækkes tilbage i proksimal retning for at afsløre stenten.
- Stabilitetsheath - yder fleksibel støtte og beskyttelse for retraktionsheathen og det indre kateter under indføring og tilbagetrækning af produktet.
- Fingerhjul - muliggør trinvis anlæggelse af stenten med én hånd. Muliggør ikke tilbageføring af stenten.
- Sikkerhedslås - forhindrer rotation af fingerhjulet inden den tilsigtede stentanlæggelse. Den skal låses op, inden stenten anlægges på det ønskede sted.
- Luer-muffe - muliggør fastgøring af en sprøjte til at gennemskylle kateterlederrummen og stentplaceringen inde i indføringsystemet inden indføring i kroppen. Muffen tillader, at kateterlederen kan komme ud proksimalt under indføringen.

Stent - stenten er beregnet til at udøve en udadgående radial kraft på karrets indre lumen efter anlæggelsen, hvorved der opnås åbenhed i det stentede område. Den har en lægemiddelcoating bestående af paclitaxel. I Tabel 3 vises stentstørrelserne og den nominelle samlede mængde paclitaxel på hver stent baseret på den fastlagte dosisdensitet på 3 µg/mm².

Zilver PTX stenten har de følgende egenskaber:

- Stenten er fremstillet af en nikkel-titaniumlegering (nitinol), der gør den i stand til at selvekspandere ved kropstemperatur efter anlæggelsen.
- Røntgenfast - guldmærkerør i begge ender af stenten giver visibilitet under gennemlysning.
- En coating af lægemidlet paclitaxel (PTX) på stenten reducerer restenose ved at hæmme celleproliferation i glatte muskler og neointimal hyperplasi efter anlæggelse.
- Stenten er et fleksibelt rør med riller, der er beregnet til at støtte og samtidig opretholde fleksibilitet i karret efter anlæggelse.
- Stenten er beregnet til permanent anlæggelse.

Produktets kompatibilitet

- 0,89 mm (0,035 inch) kateterleder
- 6 Fr indføringsheath med en minimum indvendig diameter på 2,1 mm
- Sprøjte
- Dilatationsballoner. Det anbefales at anvende et ballonkateter af passende størrelse til dilatation før og efter stentanlæggelse
- Saltvand eller hepariniseret saltvandsopløsning
- Kontrastmiddel*

* Bemærk: Indføringsystemets yderside er kompatibel med kontrast. Produktet må ikke gennemskyllendes med kontrast (se afsnittet Forholdsregler).

Kvalitativ og kvantitativ information

Hver stent består af nikkel-titaniumlegering (nitinol), guldmærkerør og paclitaxel-lægemiddel.

Tablet 2: Kvalitativ og kvantitativ information

Kvalitative oplysninger		Kvantitative oplysninger
Materiale		Vægt (g)
Nikkel-titaniumlegering (Nitinol)	Stent	Op til 0,50
Guld	Guldmærkerør	Op til 0,0080
Paclitaxel	Lægemiddel	Se nedenfor

I **Table 3** vises stentstørrelserne og den nominelle samlede mængde paclitaxel på hver stent baseret på den fastlagte dosisdensitet på 3 µg/mm².

Table 3: Stentstørrelser og samlet mængde paclitaxel

Stentstørrelse (diameter x længde, mm)	6 Fr
	Paclitaxel i alt (µg/stent)
5 x 40	383
6 x 40	383
7 x 40	383
8 x 40	356
5 x 60	552
6 x 60	552
7 x 60	552
8 x 60	579
5 x 80	722
6 x 80	722
7 x 80	722
8 x 80	757
5 x 100	934
6 x 100	934
7 x 100	934
8 x 100	935
5 x 120	1.103
6 x 120	1.103
7 x 120	1.103
8 x 120	1.112
5 x 140	1.273
6 x 140	1.273
7 x 140	1.273

Patientpopulation

Voksne patienter med symptomatisk vaskulær sygdom i femoropopliteale arterier over knæet.

Tilsigtet bruger

Dette produkt må udelukkende anvendes af uddannede sundhedspersoner. Produktet er beregnet til brug af læger med uddannelse og erfaring i diagnostiske og interventionelle vaskulære teknikker. Der skal anvendes standardteknikker til interventionelle vaskulære procedurer.

Kontakt med kropsvæv

Produktet er i kontakt med kropsvæv og blod, i overensstemmelse med dets tilsigtede anvendelse.

Funktionsmåder

Zilver PTX-produktet anlægges over en allerede anbragt kateterleder og føres fremad igennem en indføringsheath til målplaceringen. Røntgenfaste markørband i den distale ende af indføringsystemet giver visibilitet under gennemlysning i forbindelse med indføringen og anlæggelsen af stenten.

Det er ikke muligt at lade stenten manuelt. Når stenten er i position, styres stentanlæggelsen ved at dreje fingerhjulet på indføringsystemets håndtag. Efter anlæggelsen er stenten beregnet til at udøve en udadgående radial kraft på karrets indre lumen, hvorved der opnås åbenhed i det stentede område. Stenten er beregnet til at yde støtte, samtidig med at den opretholder karrets fleksibilitet efter anlæggelse.

En coating af lægemidlet paclitaxel (PTX) reducerer restenose ved at hæmme celleproliferation i glatte muskler og neointimal hyperplasi efter anlæggelse.

TILSIGTET ANVENDELSE

Zilver® PTX® medicinafgivende perifer stent er beregnet til at forbedre luminal åbenhed ved at udøve en udadgående radial kraft på den indvendige væg i de femoropopliteale arterier over knæet.

INDIKATIONER

Zilver® PTX® medicinafgivende perifer stent er indiceret til behandling af *de novo* eller restenotiske symptomatiske læsioner ved nativ karsygdom i femoropopliteale arterier over knæet, hvor referencelængden er mellem 4 mm og 7 mm.

Stentens proksimale ende skal placeres mindst 1 cm under oprindelsen af a. femoralis superficialis for at undgå involvering af a. femoralis communis. Stentens distale ende skal placeres over femur-epikondyl planet for at undgå involvering af a. poplitea under knæet.

KLINISKE FORDELE

- Forbedrer luminal åbenhed (blodgennemstrømning) i de femoropopliteale arterier over knæet
- Reducerer reinterventioner
- Forbedrer patientens livskvalitet

KONTRAINDIKATIONER

- Stenose, der ikke kan dilateres, så indføringsheathen kan passere.
- Stenting af et arteriekar, hvor udsivning fra arterien kan forværres af anlæggelse af en stent.
- Patienter, der ikke kan behandles med den passende trombocytæmmende behandling og/eller antikoagulationsbehandling.

ADVARSLER

- **Der er blevet identificeret et signal for øget risiko for sen dødelighed efter brugen af paclitaxel-coatede balloner og paclitaxel-afgivende stenter ved femoropopliteal arteriel sygdom, der begynder ca. 2-3 år efter behandlingen, sammenlignet med brugen af enheder, der ikke er coatede med medicin. Der rådes usikkerhed omkring omfanget af og mekanismen for den øgede risiko for sen dødelighed, herunder virkningen af gentagne eksponeringer for paclitaxel-coatede enheder. Lægerne skal drøfte signalet for sen dødelighed samt fordele og risici ved tilgængelige behandlingsvalg med deres patienter.**
- Personer, der er allergiske over for nikkeltitaniumlegering (nitinol), kan få en allergisk reaktion over for dette implantat.
- Personer, der er allergiske over for paclitaxel eller strukturelt relaterede forbindelser, kan få en allergisk reaktion over for dette implantat.
- Stenter må ikke implanteres, hvis deres samlede mængde lægemiddel overstiger 3 mg Paclitaxel. Sikkerheden og effektiviteten af implantation af flere Zilver PTX medicinafgivende perifer stenter med en samlet maksimal lægemiddelmængde på op til 3 mg paclitaxel (dvs. en samlet stentet længde på 320 mm) er blevet fastlagt i kliniske undersøgelser.^{1,2,3,4} En samlet lægemiddeldosis på 3 mg paclitaxel er heller ikke forbundet med genotoksiske eller reproduktive toksikologiske virkninger, selv om der er rapporteret om genotoksiske eller reproduktive toksikologiske bivirkninger for langt højere doser af paclitaxel, 20 gange mere end den maksimale mængde tilladt i behandlingen med Zilver PTX medicinafgivende stent.^{5,6} Sikkerhedsmargenen for Zilver PTX medicinafgivende stent blev yderligere verificeret i dyreforsøg, som viste, at der ikke var systemiske eller regionale effekter efter anlæggelse af Zilver PTX medicinafgivende stenter med paclitaxel-dosisdensiteter på op til fire gange det nominelle niveau (dvs. 12 µg/mm² i stedet for de nominelle 3 µg/mm²) eller efter anlæggelse af Zilver PTX medicinafgivende stenter med mere end tre gange den samlede maksimale kliniske dosis (dvs. 10,5 mg i stedet for den kliniske maksimale dosis på 3 mg).
- Dette engangsudstyr er ikke beregnet til genbrug. Forsøg på at genbehandle, resterilisere og/eller genanvende produktet kan resultere i kontamination fra biologiske eller kemiske stoffer og/eller mekaniske fejl i produktet.
- Efterse integriteten af den sterile emballage. Produktet må ikke anvendes, hvis den sterile emballage er beskadiget eller uilsigtet er blevet åbnet før brug.
- Efterse produktet med særlig opmærksomhed på knæk, bøjninger og brud. Hvis der registreres noget unormalt, der kan hindre korrekt brug, må produktet ikke anvendes. Underret Cook Medical angående en returneringsgodkendelse.
- Findes der stadig forsnævring efter stentanlæggelsen (f.eks. tilbageværende proksimal eller distal stenose eller dissektion eller dårligt distalt udløb) kan dette øge risikoen for stenttrombose. Indløb og udløb skal vurderes til sidst i indgrebet, og yderligere tiltag skal overvejes (f.eks. yderligere PTA, supplerende stenting eller distal bypass), hvis nødvendigt for at opretholde tilfredsstillende indløb og udløb.
- Stenten er beregnet til permanent anlæggelse.
- Det anbefales ikke at gravide kvinder eller kvinder, der planlægger at blive gravide inden for de næste 12 måneder, eller mænd, der har til hensigt at få børn inden for de næste 9 måneder, behandles med en Zilver PTX medicinafgivende perifer stent, da de reproduktive og genotoksiske virkninger på mennesker er ukendte. Amning bør undgås i 6 måneder efter implantation af produktet, da der er risiko for bivirkninger for ammende spædbørn som følge af eksponering for paclitaxel.

1. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Zeller T, Roubin GS, Burket MW, Khatib Y, Snyder SA, Ragheb AO, White JK, Machan LS; Zilver PTX Investigators. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4:495-504. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962324.

2. Dake MD, Scheinert D, Tepe G, Tessarek J, Fanelli F, Bosiers M, Ruhlmann C, Kaveladze Z, Lottes AE, Ragheb AO, Zeller T; Zilver PTX Single-Arm Study Investigators. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther.* 2011;18:613-623. doi: 10.1583/11-3560.1.

3. Yokoi H, Ohki T, Kichikawa K, Nakamura M, Komori K, Nanto S, O'Leary EE, Lottes AE, Snyder SA, Dake MD. Zilver PTX post-market surveillance study of paclitaxel-eluting stents for treating femoropopliteal artery disease in Japan: 12-month results. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2016;9:271-277. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.035.

4. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Machan LS, Snyder SA, O'Leary EE, Ragheb AO, Zeller T. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation.* 2016;133:1472-1483. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900.

5. Tinwell H and Ashby J. Genetic toxicity and potential carcinogenicity of taxol. *Carcinogenesis* 1994; 15 (8): 1499-1501.

6. Physician's Desk Reference, 52nd edition, Medical Economics Inc, 1998, pp 762-766.

FORHOLDSREGLER

Inden brug

- Brug af dette produkt er begrænset til uddannede sundhedspersoner.
- Produktet er beregnet til brug af læger med uddannelse og erfaring i diagnostiske og interventionelle vaskulære teknikker. Der skal anvendes standardteknikker til interventionelle vaskulære procedurer.
- Produktet er ikke indiceret til brug ved behandling af restenose i stenten.
- Må ikke opbevares ved temperaturer på over 25 °C (77 °F), udsving til 15 °C til 30 °C (59 °F til 86 °F) er tilladt. Opbevares mørkt, tørt og køligt. Undgå eksponering for lys i længere tid. Produktet skal beskyttes mod fugt.
- Der skal udvises forsigtighed ved administration af paclitaxel samtidig med kendte substrater eller hæmmere af cytokrom P450 isoenzymerne CYP2C8 og CYP3A4.
- Der skal gives trombocytæhæmmende behandling eller antikoagulationsbehandling under og efter proceduren i overensstemmelse med institutionens standardbehandling.
- Hvis flere stenter skal anlægges, så de overlapper hinanden, skal de have en tilsvarende sammensætning (dvs. nikkel-titaniumlegering (nitinol)).



Dette symbol på mærkningen angiver, at komponenter i indføringssystemet indeholder kobolt (Co) ved et niveau over 0,1 % v/v, som er et stof, der er kræftfremkaldende og skadeligt for forplantningsevnen (klasse 1B). Komponenterne i indføringssystemet indeholder midlertidigt kobolt i form af en koboltlegering (eller legering af rustfrit stål med kobolt), hvilket ikke er forbundet med en større risiko for kræft eller skadelig virkning for forplantningsevnen i henhold til gældende videnskabelig evidens.

Håndtering af produktet

- Manipulering af Zilver PTX medicinafgivende perifer stent skal ske under gennemlysningsskontrol.
- Indføringssystemet må ikke eksponeres for organiske opløsningsmidler (f.eks. spirit).
- Der må ikke bruges injektionssystemer med høj hastighed sammen med indføringssystemet.
- Produktet må ikke skylles med kontrastmiddel.
- Prøv ikke at fjerne stenten fra indføringssystemet inden anvendelse.
- Der skal bruges en kateterleder på 0,89 mm (0,035 inch) under sporing, anlæggelse og fjernelse for at sikre tilstrækkelig støtte af systemet. Hvis der bruges hydrofile kateterledere, skal de holdes fuldt aktiverede. Brug af en kateterleder med mindre diameter kan i sidste instans resultere i delvis stentanlæggelse. De mulige resultater af delvis anlæggelse er
 - Længerevarende indgreb (f.eks. yderligere eksponering for stråling/kontraststof)
 - Påkrævet brug af en yderligere stent
 - Sekundært indgreb (f.eks. karincision)
- Hvis der mærkes modstand under fremføring af indføringssystemet, må fremføringen ikke forceres. Fjern indføringssystemet, og udskift med et nyt produkt. Fortsat forcering af fremføringen kan i sidste instans forårsage delvis stentanlæggelse. De mulige resultater af delvis anlæggelse er
 - Længerevarende indgreb (f.eks. yderligere eksponering for stråling/kontraststof)
 - Påkrævet brug af en yderligere stent
 - Sekundært indgreb (f.eks. karincision)
- Drej ikke indføringssystemet under indføring eller anlæggelse. Hvis produktet drejes, kan dette føre til besvær med eller manglende evne til at anlægge og/eller bevæge produktet over kateterlederen.
- Sørg for, at den røde sikkerhedslås ikke utilsigtet trykkes ind, før stenten ønskes anlagt.

Stentanlæggelse

- For instrumentets sikkerhedslås frigøres, skal det sikres, at den distale ende af stabilitetsheathen er inde i indføringsheathen. Overholdes dette ikke, kan det forårsage beskadigelse af stenten og/eller stentkompression ved anlæggelse.
- Hvis der mærkes kraftig modstand ved starten af anlæggelsen, må anlæggelsen ikke tvinges. Træk forsigtigt indføringssystemet ud uden at anlægge stenten, og udskift med et nyt produkt.
- Når stenten er sidestillet med karvæggen, fårarøds oplacering af stenten. Stentens retraktionsheath kan ikke fremføres på ny, og stenten kan heller ikke tilbageføres efter start på stentanlæggelse.

Fjernelse af produktet

- Hvis der efter stentanlæggelsen mødes modstand under tilbagetrækningen af indføringssystemet, skal indføringssystemet og kateterlederen forsigtigt fjernes sammen som en enhed.
- Hvis der stadig mødes modstand under fjernelse af indføringssystemet og kateterlederen som en enhed, skal kateterlederen, indføringssystemet og indføringsheathen fjernes sammen som en enhed.

Post-procedure

- Periodisk evaluering af produktet anbefales i løbet af anlæggesperioden.
- Beskadigelse/løsrivelse af en anlagt stent kan forekomme med yderligere procedurer.

SIKKERHEDSOPLYSNINGER FOR MR-SCANNING



Dette symbol betyder, at implantatet er MR Conditional.

En patient med en Zilver PTX medicinafgivende perifer stent kan scannes sikkert under de følgende forhold. Hvis disse forhold ikke følges, kan det føre til patientskade.

- Nominel(le) værdi(er) for statisk magnetfelt: 1,5 T eller 3 T
- Magnetfelt med maksimal rumlig gradient 24 T/m (2400 gauss/cm)
- RF-excitering: Cirkulært polariseret (CP)
- RF-sendespoletype: Helkrops-sendespole, sende/modtage-RF-hovedspole
- Maksimal helkrops-SAR: 2,0 W/kg (normal driftstilstand)
- Grænser for scanningsvarighed: 2,0 W/kg gennemsnitlig helkrops-SAR for 15 minutters kontinuerlig RF (en sekvens eller konsekutive serier/uaforbrudt scanning)
- MR-billedartefakt: Tilstedeværelsen af dette implantat kan producere et billedartefakt på 15 mm.

Hvis der ikke er anført oplysninger om en specifik parameter, er der ingen betingelser forbundet med den pågældende parameter.

POTENTIELLE UØNSKEDE HÆNDELSER

Mulige uønskede hændelser, der kan forekomme, inkluderer følgende: • allergisk reaktion på behandling med trombocytæhæmmende behandling og/eller antikoagulationsbehandling eller kontraststof • allergisk reaktion over for nikkel-titaniumlegering (nitinol) • atheroemboli (blå tå syndrom) • arterielt aneurisme • arteriel ruptur • arteriel trombose • arteriovenøs fistel • død • dissektion • emboli • feber • hæmatom/hæmoragi • hypersensitivitetsreaktioner • infektion • infektion/abscessdannelse ved indføringssted • iskæmi med behov for intervention (bypass eller amputation af tå, fod eller ben) • okklusion • smerter/ubehag • dannelse af pseudoaneurisme • myresvigt • restenose af den stenede arterie • blodprop i stent • dårlig stentapposition • stentmigration • fraktur af stentstiver • karperforation eller -ruptur • karspasme • forværrer claudicatio/smerter i hvile.

Selvom der ikke forventes systemiske virkninger, henvises der alligevel til Physicians' Desk Reference for yderligere oplysninger om potentielle uønskede hændelser, der er blevet observeret med paclitaxel. Potentielle uønskede hændelser, der ikke er beskrevet i ovenstående kilde, kan undeklunde skyldes belægningen med paclitaxel: • allergisk/immunologisk reaktion på lægemiddelcoating • alopeci • anæmi • transfusion af blodprodukt • gastrointestinale symptomer • hæmatologisk dyskrasi (herunder leukopeni, neutropeni, trombocytopeni) • enzymændringer i leveren • histologiske ændringer i karvæggen, herunder inflammation, celledøde eller nekrose • myalgia/arthralgi • myelosuppression • perifer neuropati.

LEVERING

Leveres steriliseret med ethylenoxid. Den ydre foliepose er usteril og beskytter indholdet mod lys og fugt. Den indre pose udgør den sterile barriere og er en peel-open pakning. Efter sterilisering pakkes posen ned i en æske.

Dette produkt ledsages af et implantatkort, der skal udleveres til patienten, efter det er blevet udfyldt af sundhedspersonen.

SIGNAL FOR SEN DØDELIGHED FOR PACLITAXEL-COATEDE PRODUKTER

I en metaanalyse af randomiserede kontrollerede forsøg offentliggjort i december 2018 af Katsanos et al.⁷ blev der identificeret en øget risiko for sen dødelighed efter 2 år og senere for paclitaxel-coatede balloner og paclitaxel-afgivende stenter, der blev brugt til behandling af femoropopliteale arteriel sygdom.

Som følge af disse data udførte FDA en metaanalyse på patientniveau af data fra langtidsopfølgningen fra de vigtige randomiserede forsøg for markedsføringen af paclitaxel-coatede produkter, der blev brugt til behandling af femoropopliteale arteriel sygdom ved brug af tilgængelige kliniske data til og med maj 2019. Metaanalysen viste også et signal for sen dødelighed hos forsøgspersoner behandlet med paclitaxel-coatede produkter sammenlignet med patienter behandlet med produkter, der ikke var coatede. Der var specifikt i de 3 randomiserede forsøg med et samlet antal patienter på 1.090 og tilgængelige data for 5 år en rå dødelighedsrate på 19,8 % (interval 15,9 %–23,4 %) hos patienter behandlet med paclitaxel-coatede produkter sammenlignet med 12,7 % (interval 11,2 %–14,0 %) hos forsøgspersoner behandlet med produkter, der ikke var coatede. Den relative risiko for øget dødelighed efter 5 år var 1,57 (95 % konfidensinterval 1,16–2,13), hvilket svarer til en 57 % relativ stigning i dødelighed hos patienter behandlet med paclitaxel-coatede produkter.

Som fremlagt på FDA-ekspertkomitéens møde i juni 2019 blev der i en uafhængig metaanalyse af lignende data på patientniveau, fra VIVA Physicians, en organisation, der fokuserer på behandlingen af hjertekarsygdomme, rapporteret lignende resultater med et hazardratio på 1,38 (95 % konfidensinterval 1,06–1,80). Der er blev gennemført flere analyser, og der er igangværende analyser, som specifikt har til formål at vurdere forholdet mellem dødelighed og paclitaxel-coatede produkter. Tilstedeværelsen og størrelsen af risikoen for sen dødelighed skal fortolkes med forsigtighed set i lyset af mange utilstrækkeligheder i de tilgængelige data, herunder brede konfidensintervaller grundet en lille prøvestørrelse, sammenlægning af studier af forskellige paclitaxel-coatede produkter, som efter hensigten ikke burde være kombineret, betydelige mængder manglende forsøgsdata, ingen klar evidens for en paclitaxel-dosisvirkning på dødelighed og ingen identificeret patofysiologisk mekanisme for de sene dødsfald.

7. Katsanos K, et al. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e011245.

Paclitaxel-coatede balloner og -stenter giver bedre blodforsyning til benene og mindsker sandsynligheden for gentagne indgreb for at genåbne blokerede blodkar sammenlignet med produkter, der ikke er coatede. Fordelene ved paclitaxel-coatede produkter (f.eks. færre reinterventioner) skal tages i betragtning for den individuelle patient sammen med potentielle risici (f.eks. sen dødelighed).

Det randomiserede kliniske forsøg med Zilver PTX[®] var Kaplan Meier-dødelighedsestimaterne for 2, 3 og 5 år hhv. 5,4 % (95 % konfidensinterval 3,0 %–7,9 %), 10,3 % (7,0 %–13,6 %) og 19,1 % (14,2 %–24,1 %) for alle patienter, som blev behandlet med Zilver PTX-behandlingsproduktet, og hhv. 5,7 % (1,8 %–9,5 %), 10,7 % (5,6 %–15,9 %) og 17,1 % (10,0 %–24,2 %) for patienter, som kun blev behandlet med PTA/BMS-kontrolproduktet (P = 0,60). Offentliggørelser af større observationsundersøgelser har ikke identificeret en øget risiko for dødelighed med Zilver PTX DES. Secemsky et al.⁹ rapporterede tilsvarende dødelighedsrater efter 4 år for DES og BMS hos patienter med claudicatio (P = 0,55) og CLI-patienter (P = 0,52). Freisinger et al.¹⁰ rapporterede et hazardratio på 1,01 (95 % konfidensinterval 0,83–1,23) efter 5 år for DES vs. BMS. Katsuki et al.¹¹ rapporterede et hazardratio på 0,89 (95 % konfidensinterval 0,66–1,19) efter 5 år for DES- vs. ikke-paclitaxel-produkter.

INTERAKTIONER MELLEM LÆGEMIDLER

Da systemiske niveauer af paclitaxel efter stentanlæggelse i kliniske forsøg var ekstremt lave og hurtigt forsvandt (C_{max} <10 ng/mL; <1 ng/mL efter 8 timer), er det usandsynligt, at der detekteres mulige interaktioner mellem paclitaxel og lægemidler administreret samtidigt.

Omsætningen af paclitaxel katalyseres af CYP2C8 og CYP3A4, som er cytokrome P450-isoenzymere.

Der er ikke gennemført formelle undersøgelser af lægemiddelinteraktioner med Zilver PTX medicinafgivende perifer stent. Da der ikke findes formelle kliniske undersøgelser af lægemiddelinteraktioner, skal der udvises forsigtighed ved administration af paclitaxel samtidig med kendte substrater eller hæmmere af cytokrom P450 isoenzymerne CYP2C8 og CYP3A4.

PRODUKTANBEJLEDNING

Illustrationer

Anlæggelse af flere stenter

Hvis det er nødvendigt med anlæggelse af flere stenter hos en patient for at dække læsionens længde, skal følgende anbefalinger overvejes:

- I forhold til læsionsstedet skal det distale område af indsnævringen stentes først, efterfulgt af de proksimale lokaliseringer (dvs. stent nr. to skal placeres proksimal for den tidligere placerede stent).
- Stenter placeret i tandem skal overlappes hinanden for at tillade fuldstændig dækning af læsionen.
- Hvis flere stenter skal anlægges, så de overlapper hinanden, skal de have en tilsvarende sammensætning (dvs. nikkel-titaniumlegering (nitinol)).
- Der må ikke implanteres mere end en samlet maksimum lægemiddelmængde på 3 mg paclitaxel (dvs. en samlet stentet længde på 320 mm).

Størrelsesbestemmelse af stent

- Den korrekte stentstørrelse afgøres efter en fuld diagnostisk evaluering. Stentanlæggelsen skal foretages under gennemlysningsskontrol. Fokuslæsionens længde måles til afgørelse af længden på den påkrævede stent. Det skal tages i betragtning, at stentens proksimale og distale aspekter skal dække hele fokusområdet.
- **Bemærk:** Zilver PTX medicinafgivende perifer stent er konstrueret, så den ikke forkortes under anlæggelsen.
- Stenten anbefales til brug i femoropopliteale arterier over knæet med en referencekardiameter på 4 mm til 7 mm.
- Diametern på referencekarret måles (proksimalt og distalt for læsionen) og den STØRSTE referencediameter bruges som grundlag for valg af den mest hensigtsmæssige stentstørrelse.
- Stentens størrelse skal vælges, så den utvungne stents diameter er mindst 1 mm større og ikke mere end 2 mm større end referencekardiameteren.

Indføring af stenten

1. Efterse integriteten af den sterile emballage. Produktet må ikke anvendes, hvis den sterile emballage er beskadiget eller utilsigtet er blevet åbnet før brug.
 2. Efterse produktet med særlig opmærksomhed på knæk, bøjninger og brud. Hvis der registreres noget unormalt, der kan hindre korrekt brug, må produktet ikke anvendes. Underret Cook Medical angående en returneringsgodkendelse.
 3. Opnå adgang til stedet ved brug af en 6 Fr sheath med en minimum indvendig diameter på 2,1 mm.
 4. For at sikre tilstrækkelig understøttelse af systemet, skal der indføres en 0,89 mm (0,035 inch) kateterleder. Hvis der bruges hydrofile kateterledere, skal de holdes fuldt aktiverede.
 5. Prædilatation inden stentanlæggelse er valgfrit efter lægens vurdering.
 6. Inden systemet fremføres over kateterlederen, og systemet indføres i kroppen, skal der bruges en sprøjte til at skylle produktets kateterledelumen og stenten med saltvand eller hepariniseret saltvand gennem produktets mufte. Produktet må ikke skylles med kontrastmiddel.
- Skyl kateterets lumen, indtil der kommer et par dråber saltvand ud af produktets spids (Figur 2). Anbring nu en finger over huller i enden af produktet, og skyl igen, indtil der kan ses et par dråber saltvand komme ud mellem enden på sheathen og produktets spids (Figur 3).
7. Før indføringsystemet frem under gennemlysning over 0,89 mm (0,035 inch) kateterlederen og gennem indføringsheathen, indtil de distale røntgenfaste guldmærkører på stenten er forbi fokuslæsionen (Figur 4).
- Bemærk:** Hvis der mærkes modstand under fremføring af indføringsystemet, må fremføringen ikke forceres. Fjern indføringsystemet, og udskift med et nyt produkt.
- Bemærk:** Sørg for, at stabilitetssheathens distale ende er inde i indføringsheathen.
- Forsigtig:** Hvis produktet drejes, kan dette føre til besvær med eller manglende evne til at anlægge og/eller bevæge produktet over kateterlederen.

Justering og anlæggelse af stenten

1. Træk indføringsystemet tilbage under gennemlysning, indtil der ikke er noget slæk i indføringsystemet, og de røntgenfaste mærkører på stenten er rettet ind med læsionen (Figur 5).
 2. Frakobl instrumentets sikkerhedslås ved forsigtigt at trykke på den røde sikkerhedsknap i den retning, der er vist i Figur 6.
 3. Begynd stentanlæggelsen ved langsomt at dreje instrumentets fingerhjul i den retning, som er vist i Figur 7.
- Bemærk:** Hvis der mærkes kraftig modstand på fingerhjulet forud for stentanlæggelsen, må anlæggelsen ikke forceres. Træk forsigtigt stentsystemet ud uden at anlægge stenten.
4. Drejning af fingerhjulet vil trække retraktionsheathen tilbage fra stenten.
- Bemærk:** Bekræft visuelt, at de røntgenfaste stentmærkører alle er rettet ind med den ønskede position. Omplacer om nødvendigt.
- Bemærk:** Stentanlæggelsen begynder, når stentens distale røntgenfaste mærkører er ført forbi sheathens markørband (se Figur 1 vedrørende identifikation af sheathens og stentens mærkører). Når stenten er sidestillet med karvæggen, frarådes omplacering af stenten. Tilbageføring eller tilbagetrækning af Zilver PTX medicinafgivende perifer stent i sheathen er ikke mulig, da stentretraktionsheathen ikke kan fremføres igen. Der henvises til afsnittet **Anlæggelse af flere stenter** i denne brugsanvisning for information om oversete læsioner.
5. Der vil ske fuldstændig anlæggelse af stentlængden, når retraktionssheathens distale ende er blevet trukket tilbage forbi stentens proksimale, røntgenfaste mærkører (Figur 8).

Efter stentanlæggelse

1. Træk, under fluoroskopi, hele indføringsystemet tilbage som en enhed, over kateterlederen, ind i indføringsheathen og ud af kroppen. Fjern indføringsystemet fra kateterlederen.
- Bemærk:** Hvis der efter stentanlæggelsen mødes modstand under tilbagetrækningen af indføringsystemet, skal indføringsystemet og kateterlederen forsigtigt fjernes sammen som en enhed.
- Hvis der stadig mødes modstand under fjernelse af indføringsystemet og kateterlederen som en enhed, skal kateterlederen, indføringsystemet og indføringsheathen fjernes sammen som en enhed.
2. Foretag et arterielt angiogram til verificering af, at produktet er fuldstændigt anlagt. Hvis der er ufuldstændig ekspansion inden for stenten på noget punkt langs læsionen, kan der foretages ballondilatation (standard PTA) efter anlæggelsen ifølge lægens egen vurdering.
- Bemærk:** Findes der stadig forsnævninger efter stentanlæggelsen (f.eks. tilbageværende proksimal eller distal stenose eller dissektion eller dårligt distalt udløb) kan dette øge risikoen for stentrombose. Indløb og udløb skal vurderes til sidst i indgrebet, og yderligere tiltag skal overvejes (f.eks. yderligere PTA, supplerende stenting eller distal bypass), hvis nødvendigt for at opretholde tilfredsstillende indløb og udløb.
3. Fjern kateterlederen og indføringsheathen fra patienten.
 4. Luk indgangsåret på passende vis.
 5. Bortskaf i henhold til hospitalets kliniske retningslinjer.

LITTERATUR

Denne brugsanvisning er baseret på lægers erfaring og (eller) lægers publicerede litteratur. Kontakt nærmeste salgsrepræsentant for Cook for at få information om tilgængelig litteratur.

BORTSKAFFELSE AF PRODUKTER

Dette produkt kan være kontamineret med potentielt smitsomme stoffer af human oprindelse og skal emballeres til bortskaffelse i overensstemmelse med hospitalets retningslinjer.

PATIENTRÅDGIVNINGSPERFORMANCE

Informér patienten efter behov om de relevante advarsler, forholdsregler, kontraindikationer og foranstaltninger, der skal tages, og begrænsninger for brug, som patienten skal være bekendt med.

Når den er tilgængelig, kan EUDAMED-webstedet (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>), sammen med det grundlæggende UDI for dette produkt (0827002CIRL202011054026AM), anvendes til at finde sammenfatningen af sikkerhed og klinisk ydeevne (SSCP) for dette produkt.

Patientrettet information kan tilgås på cookmedical.eu/patient-implant-information.

RAPPORTERING AF ALVORLIGE HÆNDELSER

Rapportér enhver alvorlig hændelse, der er opstået i forbindelse med dette produkt, til Cook Medical og til det bemyndigede organ i det land, hvor produktet blev anvendt.

8. Dake MD, et al. Paclitaxel-coated Zilver PTX Drug-Eluting Stent treatment does not result in increased long-term all-cause mortality compared to uncoated devices. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019; <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02324-4>

9. Secemsky EM, et al. Drug-eluting stent implantation and long-term survival following peripheral artery revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73:2636–2638.

10. Freisinger E, et al. Mortality after use of paclitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *Eur Heart J.* 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz698.

11. Katsuki I, et al. Mortality risk following application of a paclitaxel-coated stent in femoropopliteal lesions. *J Endovasc Ther.* 2019; doi:10.1177/1526602819870309

ZILVER® PTX® MEDIKAMENTENBESCHICHTETER PERIPHERER STENT

PRODUKTBESCHREIBUNG

Der Zilver PTX medikamentenbeschichtete periphere Stent ist ein selbstexpandierender Stent aus einer Nickel-Titan-Legierung (Nitinol), der mit dem Wirkstoff Paclitaxel beschichtet ist. Goldmarker an jedem Ende des Stents gewährleisten die Sichtbarkeit unter Durchleuchtung. Der Stent ist ein biegsames, geschlitztes Röhrchen, das in einem Platzierungssystem von 2,1 mm (6 Fr) vorgeladen ist. Die Freisetzung des Stents wird durch Drehen des Daumenrads am Griff des Platzierungssystems gesteuert.

Tabelle 1: Überblick über die Merkmale des Zilver PTX medikamentenbeschichteten peripheren Stents und Platzierungssystems

Zilver PTX medikamentenbeschichteter peripherer Stent	
Erhältliche Stentlängen	40, 60, 80, 100, 120, 140 mm
Erhältliche Stentdurchmesser	5, 6, 7, 8 mm
Stentmaterial	Nickel-Titan-Legierung (Nitinol) mit Goldmarkern
Medikamentenbeschichtung	Paclitaxel
Platzierungssystem	
Erhältliche Platzierungssystemlängen	80, 125 cm
Führungsdraht-Kompatibilität	0,89 mm (0,035 Inch)
Außendurchmesser des Platzierungssystems	2,1 mm (6 Fr)
Einführschleuse	6 Fr (Mindest-ID von 2,1 mm)

Zilver PTX medikamentenbeschichtete periphere Stents werden in einem firmeneigenen Verfahren mit Paclitaxel als API (aktiver pharmazeutischer Inhaltsstoff) beschichtet. Hilfsstoffe, Polymere, Trägerstoffe, Bindemittel, sonstige Materialien oder sonstige Produktmodifikationen sind nicht eingebunden.

Paclitaxel kann entweder aus der Rinde, den Zweigen und Nadeln der Eibe extrahiert oder durch Fermentation von Pflanzenzellen unter Verwendung eines speziellen Pflanzenzellstammes hergestellt werden. In beiden Fällen wird Paclitaxel mittels Säulenchromatographie, Kristallisation und Rekrystallisation gereinigt und konzentriert.

Leistungsmerkmale

Die Funktion und Hauptmerkmale des Produkts sind nachfolgend beschrieben.

Platzierungssystem – die Funktion des Platzierungssystems besteht in dem Vorschieben des Stents durch eine 6-Fr-Einführschleuse über einen zuvor positionierten Führungsdraht mit 0,035 Inch an seine vorgesehene Stelle. Es behält die Position des Stents während der Freisetzung bei.

Das Platzierungssystem weist die folgenden Merkmale auf (Abb. 1):

- Länge des Platzierungssystems 80 cm oder 125 cm für den Zugang zur Zielstelle.
- Spitze des Platzierungssystems
 - Atraumatisch – die Spitze ist so gestaltet, dass sie für die Anatomie atraumatisch ist.
 - Biegsam – die Spitze ist so gestaltet, dass sie während des Einführens und Herausziehens aus dem Körper biegsam ist.
- Röntgensichtbarkeit – das distale Markerband ermöglicht die Sichtbarkeit des Platzierungssystems unter Durchleuchtung.
- Retraktionsschleuse – der Stent wird durch kontrolliertes Zurückziehen der Retraktionsschleuse mit dem Daumenrad freigesetzt. Die Stent-Endmarkierung hält die Stentposition, während die Schleuse proximal zur Freilegung des Stents zurückgezogen wird.
- Stabilisierungsschleuse – bietet flexible Stützung und Schutz der Retraktionsschleuse und des Innenkatheters während des Einführens und Zurückziehens des Produkts.
- Daumenrad – ermöglicht die einhändige, schrittweise Freisetzung des Stents. Es ermöglicht nicht die Rückholung des Stents.
- Sicherheitssperre – verhindert eine Drehung des Daumenrads vor der vorgesehenen Freisetzung des Stents. Sie muss zur Einleitung der Freisetzung an der Zielstelle gelöst werden.
- Luer-Ansatz – ermöglicht die Befestigung einer Spritze zur Spülung des Führungsdrahtlumens und der Stentposition im Platzierungssystem vor der Einführung in den Körper. Der Ansatz ermöglicht während der Einführung das proximale Austreten des Führungsdrahts.

Stent – Der Stent ist so ausgelegt, dass er eine nach außen gerichtete Radialkraft auf das innere Lumen des Gefäßes ausübt und damit in der Stent-Region Patency herstellt. Er ist mit dem Medikament Paclitaxel beschichtet. Tabelle 3 zeigt die Stentgrößen und die nominale Paclitaxel-Gesamtdosis auf jedem Stent, basierend auf der festgelegten Dosisdichte von 3 µg/mm².

Der Zilver PTX Stent weist die folgenden Merkmale auf:

- Der Stent wird aus einer Nickel-Titan-Legierung (Nitinol) hergestellt, sodass er sich nach der Freisetzung bei Körpertemperatur selbst entfalten kann.
- Röntgensichtbarkeit – Goldmarker an jedem Ende des Stents gewährleisten die Sichtbarkeit unter Durchleuchtung.
- Die Medikamentenbeschichtung mit Paclitaxel (PTX) auf dem Stent reduziert nach der Freisetzung eine Restenose durch Hemmung der Proliferation glatter Muskelzellen und neointimaler Hyperplasie.
- Der Stent ist ein biegsames, geschlitztes Röhrchen, das so ausgelegt ist, dass es nach der Freisetzung das Gefäß stützt und gleichzeitig dessen Biegsamkeit erhält.
- Der Stent ist als Dauerimplantat vorgesehen.

Produktkompatibilität

- Führungsdraht der Stärke 0,89 mm (0,035 Inch)
- 6-Fr-Einführschleuse mit einem Mindest-ID von 2,1 mm
- Spritze
- Dilatationsballons. Zur Vor- und Nachdilatation wird ein Ballonkatheter geeigneter Größe empfohlen
- Kochsalzlösung oder heparinisierte Kochsalzlösung
- Kontrastmittel*

* Hinweis: Der Außenteil des Platzierungssystems ist mit Kontrastmitteln kompatibel. Das Produkt darf nicht mit Kontrastmitteln gespült werden (siehe Abschnitt „Vorsichtsmaßnahmen“).

Qualitative und quantitative Informationen

Jeder Stent besteht aus einer Nickel-Titan-Legierung (Nitinol), Goldmarkern und dem Medikament Paclitaxel.

Tabelle 2: Qualitative und quantitative Informationen

Qualitative Angaben Produktmaterial		Quantitative Informationen Gewicht (g)
Nickel-Titan-Legierung (Nitinol)	Stent	Bis zu 0,50
Gold	Goldmarker	Bis zu 0,0080
Paclitaxel	Medikament	Siehe unten

Tabelle 3 zeigt die Stentgrößen und die nominale Paclitaxel-Gesamtdosis auf jedem Stent, basierend auf der festgelegten Dosisdichte von 3 µg/mm².

Tabelle 3: Stentgrößen und Paclitaxel-Gesamtdosis

Stentgröße (Durchmesser x Länge, mm)	6 Fr
	Paclitaxel-Gesamtdosis (µg/Stent)
5 x 40	383
6 x 40	383
7 x 40	383
8 x 40	356
5 x 60	552
6 x 60	552
7 x 60	552
8 x 60	579
5 x 80	722
6 x 80	722
7 x 80	722
8 x 80	757
5 x 100	934
6 x 100	934
7 x 100	934
8 x 100	935
5 x 120	1103
6 x 120	1103
7 x 120	1103
8 x 120	1112

Stentgröße (Durchmesser x Länge, mm)	6 Fr
	Paclitaxel-Gesamtdosis (µg/Stent)
5 x 140	1273
6 x 140	1273
7 x 140	1273

Patientenpopulation

Erwachsene Patienten mit symptomatischer Gefäßerkrankung der A. femoralis bzw. A. poplitea oberhalb des Knies.

Vorgesehene Anwender

Dieses Produkt darf nur von geschulten medizinischen Fachkräften verwendet werden. Das Produkt ist für die Verwendung durch Ärzte bestimmt, die in Diagnose- und Interventionstechniken für Gefäße geschult und erfahren sind. Es sind Standardtechniken für interventionelle Gefäßverfahren anzuwenden.

Kontakt mit Körpergewebe

Entsprechend dem Verwendungszweck kommt dieses Produkt in Kontakt mit Körpergewebe und Blut.

Funktionsprinzipien

Das Zilver® PTX Produkt wird über einen vorab positionierten Führungsdraht platziert und durch eine Einführschleuse zur Zielstelle vorgeschoben. Röntgenmarker-Bänder am distalen Ende des Platzierungssystems ermöglichen während der Einführung und Freisetzung des Stents die Sichtbarkeit unter Durchleuchtung.

Ein manuelles Laden des Stents ist nicht möglich. Befindet sich der Stent in Position, wird seine Freisetzung durch Drehen des Daumenrads am Griff des Platzierungssystems gesteuert. Der Stent ist so ausgelegt, dass er nach der Freisetzung eine nach außen gerichtete Radialkraft auf das innere Lumen des Gefäßes ausübt und damit in der Stent-Region Patency herstellt. Der Stent ist so ausgelegt, dass er nach der Freisetzung das Gefäß stützt und gleichzeitig dessen Biegsamkeit erhält.

Die Medikamentenbeschichtung mit Paclitaxel (PTX) reduziert nach der Freisetzung eine Restenose durch Hemmung der Proliferation glatter Muskelzellen und neointimaler Hyperplasie.

VERWENDUNGSZWECK

Der Zilver® PTX® medikamentenbeschichtete periphere Stent ist für die Verbesserung der luminalen Patency durch Ausübung einer nach außen gerichteten Radialkraft auf die Innenwand der A. femoralis bzw. A. poplitea oberhalb des Knies vorgesehen.

INDIKATIONEN

Der Zilver® PTX® medikamentenbeschichtete periphere Stent ist für die Behandlung von *de novo*- oder restenotischen symptomatischen Läsionen bei nativen Gefäßerkrankungen der A. femoralis bzw. A. poplitea oberhalb des Knies mit einem Referenzgefäßdurchmesser zwischen 4 mm und 7 mm indiziert.

Zur Vermeidung einer Einbeziehung der A. femoralis communis sollte das proximale Ende des Stents mindestens 1 cm unterhalb des Ursprungs der A. femoralis superficialis platziert werden. Zur Vermeidung einer Einbeziehung der A. poplitea unterhalb des Knies sollte das distale Ende des Stents oberhalb der Ebene der Femur-Epikondylen platziert werden.

KLINISCHER NUTZEN

- Erhöht die Patency (den Blutfluss) des Lumens durch die A. femoralis bzw. A. poplitea oberhalb des Knies
- Reduziert Reinterventionen
- Erhöht die Lebensqualität des Patienten

KONTRAINDIKATIONEN

- Stenosen, die nicht so weit dilatiert werden können, dass die Einführschleuse sie passieren kann
- Stenting eines arteriellen Gefäßes, bei dem Leckagen der Arterie durch das Setzen eines Stents verschlimmert werden könnten
- Patienten, bei denen keine entsprechende Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und/oder Antikoagulanzen möglich ist

WARNHINWEISE

- **Nach der Verwendung von mit Paclitaxel beschichteten Ballons und Stents bei Verschlusskrankheit der A. femoralis bzw. A. poplitea ist im Vergleich zu nicht mit Medikamenten beschichteten Produkten ein Signal für ein erhöhtes Risiko für späte Mortalität identifiziert worden, das ungefähr 2 bis 3 Jahre nach der Behandlung einsetzt. Hinsichtlich Ausmaß und Mechanismus des erhöhten Risikos für späte Mortalität, einschließlich der Auswirkungen einer wiederholten Exposition gegenüber mit Paclitaxel beschichteten Produkten, besteht Unsicherheit. Ärzte sollten dieses Signal für späte Mortalität sowie die Vorteile und Risiken der verfügbaren Behandlungsoptionen mit ihren Patienten besprechen.**
- Bei Personen mit Allergie gegen die Nickel-Titan-Legierung (Nitinol) kann es zu einer allergischen Reaktion auf dieses Implantat kommen.
- Bei Personen mit Allergie gegen Paclitaxel oder strukturell verwandten Präparaten kann es zu einer allergischen Reaktion auf dieses Implantat kommen.
- Keine Stents mit einer Gesamtmedikamentendosis von mehr als 3 mg Paclitaxel implantieren. Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Implantation mehrerer Zilver PTX medikamentenbeschichteter peripherer Stents mit einer maximalen Gesamtmedikamentendosis von bis zu 3 mg Paclitaxel (d. h. eine gestentete Gesamtlänge von 320 mm) wurde in klinischen Studien nachgewiesen.^{1,2,3,4} Eine Gesamtmedikamentendosis von 3 mg Paclitaxel ist außerdem nicht mit genotoxischen oder reproduktionstoxischen Wirkungen verbunden, obwohl unerwünschte genotoxische oder reproduktionstoxische Wirkungen bei sehr viel höheren Dosen von Paclitaxel gemeldet wurden, die den bei der Behandlung mit dem Zilver PTX medikamentenbeschichteten Stent erlaubten Maximalgehalt um mehr als das 20-fache überschreiten.^{5,6} Die Sicherheitsgrenze für den Zilver PTX medikamentenbeschichteten Stent wurde außerdem in Tierstudien überprüft, die nach der Platzierung des Zilver PTX medikamentenbeschichteten Stents mit Paclitaxel-Dosisdichten von bis zu dem Vierfachen der Nennmenge (d. h. 12 µg/mm² statt der Nennmenge von 3 µg/mm²) bzw. nach der Platzierung von Zilver PTX medikamentenbeschichteten Stents mit mehr als dem Dreifachen der maximalen klinischen Gesamtmedikamentendosis (d. h. 10,5 mg statt der klinischen Maximalmenge von 3 mg) keine systemischen oder regionalen Wirkungen nachwies.
- Dieses Einmalprodukt ist nicht zur Wiederverwendung bestimmt. Aufbereitungs-, Restilisations- und/oder Wiederverwendungsversuche können zu einer Kontamination mit biologischen oder chemischen Stoffen und/oder zum Verlust der mechanischen Unversehrtheit des Produkts führen.
- Die sterile Verpackung optisch auf Unversehrtheit inspizieren. Nicht verwenden, wenn die sterile Verpackung beschädigt ist oder vor der Verwendung unbeabsichtigt geöffnet wurde.
- Das Produkt optisch inspizieren und besonders auf Knick, Verbiegungen und Bruchstellen achten. Nicht verwenden, falls Unregelmäßigkeiten festgestellt werden, die die einwandfreie Funktion beeinträchtigen würden. Bitte Cook Medical verständigen und eine Rückgabeberechtigung einholen.
- Nach der Stentfreisetzung bestehen bleibende Behinderungen des Flusses (z. B. proximale oder distale Reststenose oder Dissektion, oder schlechter distaler Abfluss) können das Risiko einer Stenthrombose erhöhen. Zufluss und Abfluss sollten zum Abschluss des Verfahrens bewertet werden und, falls erforderlich, sollten weitere Maßnahmen erwogen werden (z. B. zusätzliche PTA, weiteres Setzen von Stents oder distaler Bypass), um einen guten Zu- und Abfluss aufrechtzuerhalten.
- Der Stent ist als Dauerimplantat vorgesehen.
- Es wird davon abgeraten, den Zilver PTX medikamentenbeschichteten peripheren Stent bei Schwangeren oder Patientinnen, die beabsichtigen, innerhalb der nächsten 12 Monate schwanger zu werden, oder bei Männern, die beabsichtigen, innerhalb der nächsten 9 Monate Kinder zu zeugen, einzusetzen, da die Wirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit und die genotoxischen Wirkungen bei menschlichen Prüfungsteilnehmern nicht bekannt sind. Für die Dauer von 6 Monaten nach Implantation des Produkts ist Stillen zu vermeiden, da das Potenzial einer unerwünschten Reaktion bei Säuglingen aufgrund der Belastung durch Paclitaxel besteht.

VORSICHTSMASSNAHMEN

Vor Gebrauch

- Dieses Produkt darf nur von geschulten medizinischen Fachkräften verwendet werden.
- Das Produkt ist für die Verwendung durch Ärzte bestimmt, die in Diagnose- und Interventionstechniken für Gefäße geschult und erfahren sind. Es sind Standardtechniken für interventionelle Gefäßeingriffe anzuwenden.
- Das Produkt ist nicht für die Behandlung einer In-Stent Restenose indiziert.
- Nicht über 25 °C (77 °F) lagern. Abweichungen im Bereich 15 °C bis 30 °C (59 °F bis 86 °F) sind zulässig. An einem dunklen, trockenen, kühlen Ort lagern. Längere Lichteinwirkung vermeiden. Produkt vor Feuchtigkeit schützen.
- Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Paclitaxel mit bekannten Substraten oder Inhibitoren der Isoenzyme CYP2C8 und CYP3A4 des Cytochroms P450 ist Vorsicht geboten.
- Während des Verfahrens und danach ist eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern/Antikoagulanzen gemäß dem Pflegestandard der jeweiligen Einrichtung zu verabreichen.
- Sollen mehrere Stents überlappend platziert werden, müssen sie eine ähnliche Zusammensetzung aufweisen (d. h. eine Nickel-Titan-Legierung (Nitinol)).



Das Symbol auf der Kennzeichnung weist darauf hin, dass Komponenten des Platzierungssystems Kobalt (Co), eine fortpflanzungsfördernde und karzinogene Substanz (Klasse 1B), in einer Konzentration von über 0,1 Gew.-% enthalten. Allerdings enthalten die Komponenten des Platzierungssystems Kobalt als Kobaltlegierung (bzw. kobalthaltige Edelstahllegierung), die nach aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen kein erhöhtes Krebsrisiko oder nachteilige Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit mit sich bringt.

Handhabung des Produkts

- Die Manipulation des Zilver PTX medikamentenbeschichteten peripheren Stents muss unter Durchleuchtungskontrolle erfolgen.

1. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Zeller T, Roubin GS, Burket MW, Khatib Y, Snyder SA, Ragheb AO, White JK, Machan LS; Zilver PTX Investigators. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4:495-504. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962324.
2. Dake MD, Scheinert D, Tepe G, Tessarak J, Fanelli F, Bosiers M, Ruhlmann C, Kaveladze Z, Lottes AE, Ragheb AO, Zeller T; Zilver PTX Single-Arm Study Investigators. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther*. 2011;18:613-623. doi: 10.1583/11-3560.1.
3. Yokoi H, Ohki T, Kichikawa K, Nakamura M, Komori K, Nanto S, O'Leary EE, Lottes AE, Snyder SA, Dake MD. Zilver PTX post-market surveillance study of paclitaxel-eluting stents for treating femoropopliteal artery disease in Japan: 12-month results. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2016;9:271-277. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.035.
4. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Machan LS, Snyder SA, O'Leary EE, Ragheb AO, Zeller T. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation*. 2016;133:1472-1483. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900.
5. Tinwell H and Ashby J. Genetic toxicity and potential carcinogenicity of taxol. *Carcinogenesis* 1994; 15 (8): 1499-1501.
6. Physician's Desk Reference, 52nd edition, Medical Economics Inc, 1998, pp 762-766.

- Das Platzierungssystem vor organischen Lösungsmitteln (z. B. Alkohol) schützen.
- Keine Druckinjektionssysteme mit dem Platzierungssystem verwenden.
- Das Produkt nicht mit Kontrastmittel spülen.
- Nicht versuchen, den Stent vor Gebrauch vom Einführsystem abzunehmen.
- Ein Führungsdraht von 0,89 mm (0,035 Inch) sollte während der Platzierung, der Freisetzung und des Rückzugs verwendet werden, um das System ausreichend zu stabilisieren. Hydrophile Führungsdrähte, sofern verwendet, müssen vollständig aktiviert bleiben. Wenn ein Führungsdraht mit kleinerem Durchmesser verwendet wird, kann es letztlich zur teilweisen Freisetzung des Stents kommen. Mögliche Konsequenzen einer teilweisen Freisetzung sind:
 - Verlängertes Verfahren (z. B. zusätzliche Belastung durch Strahlung/Kontrastmittel)
 - Weiterer Stent erforderlich
 - Sekundärintervention (z. B. Gefäßinzision)
- Wenn während des Vorschlebens des Platzierungssystems ein Widerstand auftritt, die Passage nicht erzwingen. Das Platzierungssystem entfernen und durch ein neues System ersetzen. Wenn die Passage weiter erzwingen wird, kann es letztlich zur teilweisen Freisetzung des Stents kommen. Mögliche Konsequenzen einer teilweisen Freisetzung sind:
 - Verlängertes Verfahren (z. B. zusätzliche Belastung durch Strahlung/Kontrastmittel)
 - Weiterer Stent erforderlich
 - Sekundärintervention (z. B. Gefäßinzision)
- Das Platzierungssystem während der Einbringung oder Freisetzung nicht drehen. Ein Drehen des Produkts kann dessen Führung über den Führungsdraht und/oder die Freisetzung erschweren oder unmöglich machen.
- Sicherstellen, dass die rote Sicherheitssperre nicht aus Versehen gedrückt wird, bevor der Stent freigesetzt werden soll.

Stentplatzierung

- Bevor die Sicherheitssperre des Systems gelöst wird, sicherstellen, dass das distale Ende der Stabilisierungsschleuse sich innerhalb der Einführschleuse befindet. Andernfalls kann es zu Schäden am Stent und/oder einer Kompression des Stents bei der Freisetzung kommen.
- Wenn zu Beginn der Freisetzung starker Widerstand auftritt, die Freisetzung nicht erzwingen. Das Platzierungssystem vorsichtig entfernen, ohne den Stent freizusetzen, und durch ein neues Produkt ersetzen.
- Sobald der Stent an der Gefäßwand anliegt, empfiehlt sich keine Umpositionierung des Stents. Nach Beginn der Stentfreisetzung kann die Stentretaktionsschleuse nicht erneut vorgeschoben werden. Auch ein Rückholen des Stents ist dann unmöglich.

Entfernen des Instruments

- Wenn während des Zurückziehens des Platzierungssystems nach der Freisetzung des Stents Widerstand auftritt, Platzierungssystem und Führungsdraht vorsichtig zusammen als Einheit entfernen.
- Wenn während des Rückzugs von Platzierungssystem und Führungsdraht als Einheit immer noch Widerstand spürbar ist, Führungsdraht, Platzierungssystem und Einführschleuse zusammen als Einheit entfernen.

Nach dem Verfahren

- Während der Verweildauer wird eine regelmäßige Beurteilung des Produkts empfohlen.
- In Verbindung mit zusätzlichen Verfahren kann es zu einer Beschädigung/Verschiebung eines platzierten Stents kommen.

MRT-SICHERHEITSMITTELMERKENKALE



Dieses Symbol bedeutet, dass das Produkt bedingt MR-sicher ist.

Ein Patient mit einem Zilver PTX medikamentenbeschichteten peripheren Stent kann unter den folgenden Bedingungen sicher gescannt werden. Bei Nichtbeachtung dieser Bedingungen kann es zu Verletzungen des Patienten kommen.

- Nennwert(e) des statischen Magnetfeldes: 1,5 T oder 3 T
- Maximales Raumgradient-Magnetfeld: 24 T/m (2400 Gauss/cm)
- HF-Anregung: zirkular polarisiert (CP)
- Typ der HF-Sendespule: Ganzkörper-Sendespule, Kopf-HF-Sende-Empfangsspule
- Maximale ganzkörpergemittelte SAR: 2,0 W/kg (normaler Betriebsmodus)
- Einschränkungen der Scandauer: 2,0 W/kg ganzkörpergemittelte SAR während 15 Minuten kontinuierlicher HF-Abgabe (eine Sequenz oder aufeinanderfolgende Reihe/Aufnahme ohne Unterbrechungen)
- MR-Bildartefakt: Das Vorliegen dieses Implantats kann ein Bildartefakt von 15 mm hervorrufen.

Wenn keine Informationen zu einem bestimmten Parameter angegeben sind, bestehen keine Bedingungen für diesen Parameter.

MÖGLICHE UNERWÜNSCHTE ERGEBNISSE

Die folgenden möglichen unerwünschten Ereignisse können eintreten: • allergische Reaktion auf Antikoagulantien und/oder Antithrombotika oder Kontrastmittel • allergische Reaktion auf die Nickel-Titan-Legierung (Nitinol) • Atheroembolie (Blue-Toe-Syndrom) • Arterienaneurysma • Arterienruptur • Arterienthrombose • Arteriovenöse Fistel • Tod • Dissektion • Embolie • Fieber • Hämatom/Hämorrhagie • Überempfindlichkeitsreaktionen • Infektion • Infektion/Abzessbildung an der Zugangsstelle • Intervention erfordernde Ischämie (Bypass oder Amputation von Zeh, Fuß oder Bein) • Okklusion • Schmerzen/Beschwerden • Pseudoaneurysmabildung • Nierenversagen • Restenose der mit dem Stent versorgten Arterie • Stentembolie • Stentalposition • Stentmigration • Stentstreifenfraktur • Gefäßperforation oder -ruptur • Gefäßspasmus • verschlechterte Claudicatio/Restschmerz.

Obwohl systemische Wirkungen nicht zu erwarten sind, sollte die Physicians' Desk Reference bezüglich weiterer Informationen zu möglichen unerwünschten Ereignissen beim Gebrauch von Paclitaxel beachtet werden. Folgende unerwünschte Ereignisse, die nicht in obiger Quelle aufgeführt werden, sind u. U. beschränkt auf die Beschichtung mit dem Wirkstoff Paclitaxel: • allergische/immunologische Reaktion auf die Medikamentenbeschichtung • Alopecie • Anämie • Transfusion mit Blutprodukten • gastrointestinale Symptome • hämatologische Dyskrasie (einschließlich Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie) • Änderungen der Leberenzyme • histologische Veränderungen der Gefäßwand, einschließlich Entzündung, Zellschäden und Nekrosen • Myalgie/Arthralgie • Myelosuppression • periphere Neuropathie.

LIEFERFORM

Produkt mit Ethylenoxid sterilisiert. Der äußere Folienbeutel ist unsteril und schützt den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit. Der Innenbeutel ist die Sterilbarriere und eine Aufreißverpackung. Nach der Sterilisation wird der Beutel außerdem in einem Karton verpackt.

Diesem Produkt liegt ein Implantationsausweis bei, der von der medizinischen Fachkraft auszufüllen und dem Patienten auszuhandigen ist.

SIGNAL FÜR SPÄTE MORTALITÄT BEI MIT PACLITAXEL BESCHICHTETEN PRODUKTEN

Eine im Dezember 2018 veröffentlichte Metaanalyse von randomisierten kontrollierten Studien durch Katsanos et al.⁷ hat nach Verwendung von mit Paclitaxel beschichteten Ballons und Stents zur Behandlung einer Verschlusskrankheit der A. femoralis bzw. A. poplitea ein erhöhtes Risiko für eine späte Mortalität nach 2 Jahren und darüber hinaus identifiziert.

Als Reaktion auf diese Daten hat die FDA anhand von vorliegenden klinischen Daten bis einschließlich Mai 2019 eine Metaanalyse auf Patientenebene der langfristigen Nachbeobachtungsdaten aus den randomisierten Pivot-Studien vor der Markteinführung für mit Paclitaxel beschichtete Produkte zur Behandlung einer Verschlusskrankheit der A. femoralis bzw. A. poplitea durchgeführt. Die Metaanalyse ergab ebenfalls ein Signal für späte Mortalität bei Studienteilnehmern, die mit Paclitaxel beschichtete Produkte erhielten, im Vergleich zu mit unbeschichteten Produkten behandelten Patienten. Im Einzelnen betrug die rohe Mortalitätsrate in den 3 randomisierten Studien mit insgesamt 1090 Patienten und vorliegenden Daten nach 5 Jahren bei Patienten, die mit Paclitaxel beschichtete Produkte erhielten, 19,8 % (Bereich 15,9 %–23,4 %), gegenüber 12,7 % (Bereich 11,2 %–14,0 %) bei mit unbeschichteten Produkten behandelten Teilnehmern. Das relative Risiko für eine erhöhte Mortalität nach 5 Jahren betrug 1,57 (95%-Konfidenzintervall 1,16–2,13), was einer relativen Zunahme der Mortalität bei Patienten, die mit Paclitaxel beschichtete Produkte erhielten, von 57 % entspricht.

Eine auf der Tagung des Beratungskomitees der FDA im Juni 2019 vorgestellte, unabhängige Metaanalyse von ähnlichen Daten auf Patientenebene durch VIVA Physicians, einer Vereinigung von Gefäßmedizinern, gibt ähnliche Ergebnisse mit einem Hazard-Ratio von 1,38 (95%-Konfidenzintervall 1,06–1,80) an. Weitere Analysen wurden und werden durchgeführt, die speziell darauf ausgelegt sind, den Zusammenhang zwischen Mortalität und mit Paclitaxel beschichteten Produkten zu beurteilen. Vorhandensein und Größenordnung des Risikos für eine späte Mortalität sollten mit Vorsicht interpretiert werden, da die vorliegenden Daten in mehrfacher Hinsicht Einschränkungen unterliegen, darunter breite Konfidenzintervalle aufgrund einer geringen Stichprobengröße, Pooling von Studien zu verschiedenen mit Paclitaxel beschichteten Produkten, deren Zusammenlegung ursprünglich nicht vorgesehen war, fehlende Studiendaten in erheblichem Umfang, keine klare Evidenz für einen Effekt der Paclitaxel-Dosis auf die Mortalität und Fehlen eines identifizierten pathophysiologischen Mechanismus für die späten Todesfälle.

Mit Paclitaxel beschichtete Ballons und Stents verbessern die Durchblutung der Beine und senken im Vergleich zu unbeschichteten Produkten die Wahrscheinlichkeit von erneuten Verfahren zur erneuten Öffnung von blockierten Blutgefäßen. Die Vorteile von mit Paclitaxel beschichteten Produkten (z. B. weniger Reinterventionen) sollten zusammen mit den potenziellen Risiken (z. B. späte Mortalität) für jeden Patienten einzeln erwogen werden.

In der randomisierten klinischen Studie zum Zilver PTX[®] betrugten die Kaplan-Meier-Schätzungen zur Mortalität nach 2, 3 und 5 Jahren 5,4 % (95%-Konfidenzintervall 3,0 %–7,9 %), 10,3 % (7,0 %–13,6 %) bzw. 19,1 % (14,2 %–24,1 %) für alle mit dem Zilver PTX Behandlungsprodukt behandelten Patienten und 5,7 % (1,8 %–9,5 %), 10,7 % (5,6 %–15,9 %) bzw. 17,1 % (10,0 %–24,2 %) für nur mit dem PTA/BMS-Kontrollprodukt behandelte Patienten ($P = 0,60$). Veröffentlichungen zu großen Beobachtungsstudien haben bislang kein erhöhtes Mortalitätsrisiko für den Zilver PTX medikamentenbeschichteten Stent (Drug-Eluting Stent, DES) identifiziert; Secemsky et al.⁹ geben vergleichbare Mortalitätsraten bis einschließlich 4 Jahre für DES und unbeschichteten Metalstent (Bare Metal Stent, BMS) bei Claudicatio-Patienten ($P = 0,55$) und CLI-Patienten ($P = 0,52$) an; Freisinger et al.¹⁰ geben ein Hazard-Ratio von 1,01 (95%-Konfidenzintervall 0,83–1,23) nach 5 Jahren für DES ggü. BMS an; Katsuki et al.¹¹ geben ein Hazard-Ratio von 0,89 (95%-Konfidenzintervall 0,66–1,19) nach 5 Jahren für DES ggü. Produkten ohne Paclitaxel an.

7. Katsanos K, et al. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e011245.

8. Dake MD, et al. Paclitaxel-coated Zilver PTX Drug-Eluting Stent treatment does not result in increased long-term all-cause mortality compared to uncoated devices. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019; <https://doi.org/10.1007/s00270-019-0234-4>

9. Secemsky EM, et al. Drug-eluting stent implantation and long-term survival following peripheral artery revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2636–2638.

10. Freisinger E, et al. Mortality after use of paclitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *Eur Heart J.* 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz698.

11. Katsuki T, et al. Mortality risk following application of a paclitaxel-coated stent in femoropopliteal lesions. *J Endovasc Ther.* 2019; doi:10.1177/152660218970309

WECHSELWIRKUNGEN MIT MEDIKAMENTEN

Da die systemischen Paclitaxel-Spiegel nach der Platzierung des Stents in klinischen Studien äußerst niedrig waren und schnell abgebaut wurden ($C_{max} < 10 \text{ ng/mL}$; $< 1 \text{ ng/mL}$ nach 8 Stunden), ist es unwahrscheinlich, dass Wechselwirkungen von Paclitaxel mit begleitend verabreichten Medikamenten nachweisbar sind. Die Verstoffwechslung von Paclitaxel wird von CYP2C8 und CYP3A4 katalysiert, die Isoenzyme des Cytochroms P450 sind.

Es wurden keine offiziellen Studien im Hinblick auf Wechselwirkungen mit Medikamenten am Zilver PTX medikamentenbeschichteten peripheren Stent durchgeführt. Da keine offiziellen klinischen Studien bezüglich Wechselwirkungen mit Medikamenten vorliegen, ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von Paclitaxel mit bekannten Substraten oder Inhibitoren der Isoenzyme CYP2C8 und CYP3A4 des Cytochroms P450 Vorsicht geboten.

PRODUKTEMPFEHLUNGEN

Abbildungen

Einsetzen mehrerer Stents

Wenn bei einem Patienten das Einsetzen mehrerer Stents erforderlich ist, um eine Läsion vollständig abzudecken, sind folgende Empfehlungen zu beachten:

- Bezogen auf den Läsionsort sollte der distale Bereich der Verengung zuerst mit einem Stent versehen werden, gefolgt von den proximalen Positionen (d. h., ein zweiter Stent sollte proximal zum zuerst platzierten Stent gesetzt werden).
- Als Tandem eingesetzte Stents müssen sich überlappen, damit die Läsion vollständig abgedeckt wird.
- Sollen mehrere Stents überlappend platziert werden, müssen sie eine ähnliche Zusammensetzung aufweisen (d. h. eine Nickel-Titan-Legierung (Nitinol)).
- Keine Stents mit einer Gesamtmedikamentendosis von mehr als 3 mg Paclitaxel (d. h. eine gestentete Gesamtlänge von 320 mm) implantieren.

Größenbestimmung des Stents

- Nach Abschluss der diagnostischen Bewertung die passende Stentgröße bestimmen. Die Freisetzung des Stents muss unter Durchleuchtungskontrolle erfolgen. Die Länge der Zielläsion ausmessen, um die erforderliche Stentlänge zu bestimmen. Die proximalen und distalen Teile des Stents müssen den gesamten Zielbereich abdecken.
- Hinweis:** Der Zilver PTX medikamentenbeschichtete periphere Stent ist so ausgelegt, dass er sich nach der Freisetzung nicht verkürzt.
- Der Stent wird für den Gebrauch in der A. femoralis bzw. A. poplitea oberhalb des Knies mit einem Referenzgefäßdurchmesser von 4 mm bis 7 mm empfohlen.
- Den Durchmesser des Referenzgefäßes (proximal und distal der Läsion) messen und den GROSSTEN Referenzdurchmesser für die Auswahl der geeigneten Stentgröße heranziehen.
- Die Stentgröße ist so zu wählen, dass der Durchmesser des vollständig freigesetzten Stents mindestens 1 mm, aber maximal 2 mm größer ist als der Referenzgefäßdurchmesser.

Einführen des Stents

1. Die sterile Verpackung optisch auf Unversehrtheit inspizieren. Nicht verwenden, wenn die sterile Verpackung beschädigt ist oder vor der Verwendung unbeabsichtigt geöffnet wurde.
2. Das Produkt optisch inspizieren und besonders auf Knicke, Verbiegungen und Bruchstellen achten. Nicht verwenden, falls Unregelmäßigkeiten festgestellt werden, die die einwandfreie Funktion beeinträchtigen würden. Bitte Cook Medical verständigen und eine Rückgabeberechtigung einholen.
3. Mithilfe einer Schleuse von 6 Fr mit einem Innendurchmesser von mindestens 2,1 mm einen Gefäßzugang herstellen.
4. Um eine ausreichende Unterstützung des Systems zu gewährleisten, einen Führungsdraht von 0,89 mm (0,035 Inch) einführen. Hydrophile Führungsdrähte, sofern verwendet, müssen vollständig aktiviert bleiben.
5. Eine Prädilataion vor der Stentplatzierung ist fakultativ und liegt im Ermessen des Arztes.
6. Vor dem Vorschieben des Systems über den Führungsdraht und dem Einbringen des Systems in den Körper das Führungsdrähtlumen des Systems sowie den Stent mittels einer Spritze über den Ansatz des Systems mit Kochsalzlösung oder heparinierter Kochsalzlösung spülen. Das Produkt nicht mit Kontrastmittel spülen.

Das Drähtlumen so lange spülen, bis ein paar Tropfen Kochsalzlösung an der Spitze des Produkts austreten (**Abbildung 2**). Anschließend das Endloch des Produkts mit einem Finger behutsam abdecken und erneut spülen, bis ein paar Tropfen Kochsalzlösung zwischen dem Ende der Schleuse und der Spitze des Produkts sichtbar austreten (**Abbildung 3**).

7. Das Platzierungssystem unter Durchleuchtung über den Führungsdraht von 0,89 mm (0,035 Inch) durch die Einführschleuse vorschieben, bis die distalen röntgendichten Goldmarker auf dem Stent jenseits der Zielläsion liegen (**Abbildung 4**).

Hinweis: Wenn während des Vorschiebens des Platzierungssystems ein Widerstand auftritt, die Passage nicht erzwingen. Das Platzierungssystem entfernen und durch ein neues System ersetzen.

Hinweis: Sicherstellen, dass das distale Ende der Stabilisierungsschleuse sich in der Einführschleuse befindet.

Vorsicht: Ein Drehen des Produkts kann dessen Führung über den Führungsdraht und/oder die Freisetzung erschweren oder unmöglich machen.

Ausrichtung und Freisetzung des Stents

1. Das Platzierungssystem unter Durchleuchtung zurückziehen, bis es gestrafft ist und die Röntgenmarker am Stent an der Läsion ausgerichtet sind (**Abbildung 5**).
2. Die Sicherheitssperre des Produkts lösen, indem der rote Sicherheitsknopf behutsam in die in **Abbildung 6** angegebene Richtung gedrückt wird.
3. Mit der Freisetzung des Stents beginnen, indem das Daumenrad des Produkts langsam in die in **Abbildung 7** gezeigte Richtung gedreht wird.

Hinweis: Falls vor der Freisetzung des Stents ein hoher Widerstand auf dem Daumenrad spürbar ist, darf die Freisetzung nicht erzwungen werden.

Das Stentsystem vorsichtig zurückziehen, ohne den Stent freizusetzen.

4. Durch Drehen des Daumenrads wird die Retraktionsschleuse vom Stent abgezogen.

Hinweis: Visuell bestätigen, dass die Röntgenmarker des Stents immer noch auf die gewünschte Position ausgerichtet sind. Bei Bedarf umpositionieren.

Hinweis: Die Stentfreisetzung beginnt, nachdem die distalen Röntgenmarker des Stents jenseits der Schleusenmarkierung liegen (Schleusen- und Stentmarkierungen sind in **Abbildung 1** dargestellt). Sobald der Stent an der Gefäßwand anliegt, empfiehlt sich keine Umpositionierung des Stents. Ein Rückholen oder Zurückziehen des Zilver PTX medikamentenbeschichteten peripheren Stents in die Schleuse ist nicht möglich, da die Stentretraktionsschleuse nicht erneut vorgeschoben werden kann. Informationen zu verpassten Läsionen finden sich im Abschnitt **Einsetzen mehrerer Stents** in dieser Gebrauchsanweisung.

5. Die Stentlänge ist vollständig freigesetzt, wenn das distale Ende der Retraktionsschleuse über die proximalen Röntgenmarker des Stents hinaus zurückgezogen wurde (**Abbildung 8**).

Nach der Stentfreisetzung

1. Das gesamte Platzierungssystem als Einheit unter Durchleuchtung über den Führungsdraht in die Einführschleuse und aus dem Körper heraus ziehen.

Das Platzierungssystem vom Führungsdraht entfernen.

Hinweis: Wenn während des Zurückziehens des Platzierungssystems nach der Freisetzung des Stents Widerstand auftritt, Platzierungssystem und Führungsdraht vorsichtig zusammen als Einheit entfernen.

Wenn während des Rückzugs von Platzierungssystem und Führungsdraht als Einheit immer noch Widerstand spürbar ist, Führungsdraht, Platzierungssystem und Einführschleuse zusammen als Einheit entfernen.

2. Die vollständige Freisetzung des Stents mittels eines arteriellen Angiogramms überprüfen. Sollte an einer Stelle entlang der Läsion eine unvollständige Freisetzung des Stents vorliegen, kann nach Ermessen des Arztes eine Ballondilatation (Standard-PTA) nach der Freisetzung durchgeführt werden.

Hinweis: Nach der Stentfreisetzung bestehen bleibende Behinderungen des Flusses (z. B. proximale oder distale Reststenose oder Dissektion, oder schlechter distaler Abfluss) können das Risiko einer Stentthrombose erhöhen. Zufluss und Abfluss sollten zum Abschluss des Verfahrens bewertet werden und, falls erforderlich, sollten weitere Maßnahmen erwogen werden (z. B. zusätzliche PTA, weiteres Setzen von Stents oder distaler Bypass), um einen guten Zu- und Abfluss aufrechtzuerhalten.

3. Führungsdraht und Einführschleuse aus dem Körper des Patienten entfernen.

4. Die Wunde an der Eintrittsstelle angemessen verschließen.

5. Den Richtlinien der Einrichtung entsprechend entsorgen.

QUELLEN

Diese Gebrauchsanweisung basiert auf der Erfahrung von Ärzten und/oder auf Fachliteratur. Informationen über verfügbare Literatur erhalten Sie bei Ihrem Cook Außendienstmitarbeiter.

ENTSORGUNG DER PRODUKTE

Dieses Produkt kann mit potenziell infektiösen Substanzen menschlichen Ursprungs kontaminiert sein und muss zur Entsorgung entsprechend den Richtlinien der jeweiligen Einrichtung aufgerollt werden.

INFORMATIONEN ZUR AUFKLÄRUNG DES PATIENTEN

Den Patienten bitte wie erforderlich über die relevanten Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen, Kontraindikationen, zu treffenden Maßnahmen und Nutzungseinschränkungen aufklären, die ihm bekannt sein müssen.

Nach der Verfügbarkeit kann die EUDAMED-Website (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>) zusammen mit der BUDI für dieses Produkt (0827002CIRL20101054026AM) verwendet werden, um den Kurzbericht über Sicherheit und klinische Leistung (SSCP) zu finden.

Informationen für Patienten sind unter cookmedical.eu/patient-implant-information zugänglich.

MELDUNG SCHWERWIEGENDER VORKOMMISSE

Falls ein schwerwiegendes Vorkommnis in Verbindung mit diesem Produkt aufgetreten ist, muss dies Cook Medical sowie der zuständigen Behörde des Landes, in dem das Produkt verwendet wurde, gemeldet werden.

ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΕΝΔΟΠΡΟΣΘΕΣΗ ΕΚΛΟΥΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ZILVER® PTX*

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Η περιφερική ενδοπρόσθεση έκλουσης φαρμάκου Zilver PTX είναι μια αυτοεκτεινόμενη ενδοπρόσθεση που κατασκευάζεται από κράμα νικελίου-τιτανίου (νιτινόλη) και επικαλύπτεται με το φάρμακο πακλιταξέλη. Χρυσοί δείκτες σε κάθε άκρο της ενδοπρόσθεσης διασφαλίζουν ακτινοσκοπική απεικόνιση. Η ενδοπρόσθεση είναι ένας εύκαμτος, θυριδωτός σωλήνας προτοποθετημένος σε σύστημα τοποθέτησης 2,1 mm (6 Fr). Η απελευθέρωση της ενδοπρόσθεσης ελέγχεται με την περιστροφή του χειροκοχλίου της λαβής του συστήματος τοποθέτησης.

Πίνακας 1: Επισκόπηση χαρακτηριστικών περιφερικής ενδοπρόσθεσης έκλουσης φαρμάκου Zilver PTX και συστήματος τοποθέτησης

Περιφερική ενδοπρόσθεση έκλουσης φαρμάκου Zilver PTX	
Διαθέσιμα μήκη ενδοπρόσθεσεων	40, 60, 80, 100, 120, 140 mm
Διαθέσιμες διαμέτρους ενδοπρόσθεσεων	5, 6, 7, 8 mm
Υλικό ενδοπρόσθεσης	Κράμα νικελίου-τιτανίου (νιτινόλη) με δείκτες χρυσού
Επικάλυψη φαρμάκου	Πακλιταξέλη
Σύστημα τοποθέτησης	
Διαμέσιμα μήκη συστήματος τοποθέτησης	80, 125 cm
Συμβατότητα συρμάτινου οδηγού	0,89 mm (0,035 inch)
Εξωτερική διάμετρος συστήματος τοποθέτησης	2,1 mm (6 Fr)
Θηκάρι-εισαγωγέας	6 Fr (ελάχιστη εσωτ. διάμετρος 2,1 mm)

Οι περιφερικές ενδοπρόσθεσεις έκλουσης φαρμάκου Zilver PTX είναι επικαλυμμένες με πακλιταξέλη ως το API (δραστικό φαρμακευτικό συστατικό) χρησιμοποιώντας διαδικασία αποκλειστικής κυριότητας. Δεν περιλαμβάνονται έκδοχα, πολυμερή, φορείς, συνδετικοί παράγοντες, άλλα υλικά ή άλλες τροποποιήσεις του τεχνολογικού προϊόντος. Πακλιταξέλη μπορεί να εξαχθεί από τον φλοιό, τα κλαδιά, τις βελόνες του δέντρου ιταμού ή πακλιταξέλη μπορεί να παραχθεί μέσω ζύμωσης φυτικών κυττάρων χρησιμοποιώντας ένα αποκλειστικό στέλεχος φυτικών κυττάρων. Και στις δύο περιπτώσεις, η πακλιταξέλη καθαρίζεται και συμπυκνώνεται με χρωματογραφία στήλης, κρυστάλλωση και ανακρυστάλλωση.

Χαρακτηριστικά επιδόσεων

Η λειτουργία και τα βασικά χαρακτηριστικά του τεχνολογικού προϊόντος περιγράφονται παρακάτω.

Σύστημα τοποθέτησης - η λειτουργία του συστήματος τοποθέτησης είναι να προωθήσει την ενδοπρόσθεση μέσω ενός θηκαριού-εισαγωγέα 6 Fr, πάνω από έναν προτοποθετημένο συρμάτινο οδηγό 0,035 inch στην προβλεπόμενη θέση του. Διατηρεί τη θέση της ενδοπρόσθεσης κατά την απελευθέρωση.

Το σύστημα τοποθέτησης έχει τα ακόλουθα χαρακτηριστικά (Εικ.1):

- Μήκη συστήματος τοποθέτησης 80 cm ή 125 cm για προσπέλαση στη θέση στόχο.
- Άκρο συστήματος τοποθέτησης
 - Ατραυματικό - το άκρο είναι σχεδιασμένο ώστε να είναι ατραυματικό για την ανατομική δομή.
 - Ευέλικτο - το άκρο έχει σχεδιαστεί ώστε να είναι εύκαμπτο κατά την εισαγωγή και την απόσυρση από το σώμα.
- Ακτινοσκοπικότητα - η περιφερική ταινία-δείκτης επιτρέπει την ακτινοσκοπική απεικόνιση του συστήματος τοποθέτησης.
- Θηκάρι απόσυρσης - η ενδοπρόσθεση απελευθερώνεται με ελεγχόμενη απόσυρση του θηκαριού απόσυρσης χρησιμοποιώντας τον χειροκοχλίο. Το ανασηκωτικό της ενδοπρόσθεσης διατηρεί τη θέση της ενδοπρόσθεσης καθώς το θηκάρι αποσύρεται εγγύς για να αποκαλυφθεί η ενδοπρόσθεση.
- Θηκάρι σταθεροποίησης - παρέχει ευέλικτη στήριξη και προστασία για το θηκάρι απόσυρσης και τον εσωτερικό καθετήρα κατά την εισαγωγή και την απόσυρση του τεχνολογικού προϊόντος.
- Χειροκοχλίας - επιτρέπει την βήμα προς βήμα απελευθέρωση της ενδοπρόσθεσης με το ένα χέρι. Δεν επιτρέπει την επανασύλληψη της ενδοπρόσθεσης.
- Κλειδί ασφαλείας - αποτρέπει την περιστροφή του χειροκοχλίου πριν από την προβλεπόμενη απελευθέρωση της ενδοπρόσθεσης. Πρέπει να αποδεσμευτεί για να ξεκινήσει η απελευθέρωση στη θέση στόχο.
- Ομφαλός Luer - επιτρέπει την προσάρτηση σύριγγας για έκπλυση του αυλού του συρμάτινου οδηγού και της θέσης της ενδοπρόσθεσης μέσα στο σύστημα τοποθέτησης, πριν από την εισαγωγή στο σώμα. Ο ομφαλός επιτρέπει την έξοδο του συρμάτινου οδηγού εγγύς κατά τη διάρκεια της εισαγωγής.

Ενδοπρόσθεση - η ενδοπρόσθεση είναι σχεδιασμένη για να παρέχει εξωφερή ακτινική δύναμη στο εσωτερικό του αυλού του αγγείου, εξασφαλίζοντας βατότητα στην περιοχή στην οποία τοποθετείται η ενδοπρόσθεση. Είναι επικαλυμμένη με το φάρμακο πακλιταξέλη. Στον πίνακα 3 παρατίθενται τα μεγέθη ενδοπρόσθεσης και η ονομαστική συνολική ποσότητα πακλιταξέλης σε κάθε ενδοπρόσθεση, βάσει της καθορισμένης πυκνότητας δόσης των 3 μg/mm².

Η ενδοπρόσθεση Zilver PTX έχει τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- Η ενδοπρόσθεση κατασκευάζεται από κράμα τιτανίου νικελίου (νιτινόλη) που της επιτρέπει να αυτοεκτείνεται σε θερμοκρασία σώματος μετά την απελευθέρωση.
- Ακτινοσκοπικότητα - δείκτες χρυσού σε κάθε άκρο της ενδοπρόσθεσης παρέχουν ακτινοσκοπική απεικόνιση.
- Η επικάλυψη φαρμάκου πακλιταξέλης (PTX) στην ενδοπρόσθεση μειώνει την επαναστένωση αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και την ινομυική υπερπλασία μετά την απελευθέρωση.
- Η ενδοπρόσθεση είναι ένας εύκαμτος, θυριδωτός σωλήνας που έχει σχεδιαστεί για να παρέχει υποστήριξη διατηρώντας ταυτόχρονα την ευκαμψία του στο αγγείο μετά την απελευθέρωση.
- Η ενδοπρόσθεση προορίζεται για μόνιμο εμφύτευμα.

Συμβατότητα του τεχνολογικού προϊόντος

- Συρμάτινος οδηγός διαμέτρου 0,89 mm (0,035 inch)
- Θηκάρι-εισαγωγέας 6 Fr με ελάχιστη εσωτ. διάμετρο 2,1 mm
- Σύριγγα
- Μπαλόνια διαστολής. Για προ και μετά-διαστολή, συνιστάται καθετήρας με μπαλόνι κατάλληλου μεγέθους
- Φυσιολογικός ορός ή ηπαρινισμένος φυσιολογικός ορός
- Σκιαγραφικά μέσα*

* Σημείωση: Το εξωτερικό μέρος του συστήματος τοποθέτησης είναι συμβατό με σκιαγραφικά μέσα. Το τεχνολογικό προϊόν δεν πρέπει να εκπλένεται με σκιαγραφικά μέσα. (ανατρέξτε στην ενότητα Προφυλάξεις)

Ποιτικές και ποσοτικές πληροφορίες

Κάθε ενδοπρόσθεση αποτελείται από κράμα τιτανίου νικελίου (νιτινόλη), δείκτες χρυσού και φάρμακο πακλιταξέλης.

Πίνακας 2: Ποιτικές και ποσοτικές πληροφορίες

Ποιτικές πληροφορίες Υλικό του τεχνολογικού προϊόντος		Ποσοτικές πληροφορίες Βάρος (g)
Κράμα νικελίου-τιτανίου (νιτινόλη)	Ενδοπρόσθεση	Έως και 0,50
Χρυσός	Χρυσοί δείκτες	Έως και 0,0080
Πακλιταξέλη	Φάρμακο	Βλ. παρακάτω

Στον πίνακα 3 παρατίθενται τα μεγέθη ενδοπρόσθεσης και η ονομαστική συνολική ποσότητα πακλιταξέλης σε κάθε ενδοπρόσθεση, βάσει της καθορισμένης πυκνότητας δόσης των 3 μg/mm².

Πίνακας 3: Μεγέθη ενδοπρόσθεσης και συνολική ποσότητα πακλιταξέλης

Μέγεθος ενδοπρόσθεσης (διάμετρος x μήκος, mm)	6 Fr
	Συνολική πακλιταξέλη (μg/ενδοπρόσθεση)
5 x 40	383
6 x 40	383
7 x 40	383
8 x 40	356
5 x 60	552
6 x 60	552
7 x 60	552
8 x 60	579
5 x 80	722
6 x 80	722
7 x 80	722
8 x 80	757
5 x 100	934
6 x 100	934
7 x 100	934
8 x 100	935
5 x 120	1103

Μέγεθος ενδοπρόσθεσης (διάμετρος x μήκος, mm)	6 Fr
	Συνολική πακλιταξέλη (µg/ενδοπρόσθεση)
6 x 120	1103
7 x 120	1103
8 x 120	1112
5 x 140	1273
6 x 140	1273
7 x 140	1273

Πληθυσμός ασθενών

Ενήλικες ασθενείς με συμπτωματική αγγειακή νόσο των μηραιογνακικών αρτηριών άνωθεν του γόνατος.

Χρήστης για τον οποίο προορίζεται

Η χρήση αυτού του τεχνολογικού προϊόντος επιτρέπεται μόνον από εκπαιδευμένο επαγγελματία του τομέα της υγείας. Το προϊόν αυτό προορίζεται για χρήση από ιατρούς εκπαιδευμένους και πεπειραμένους σε διαγνωστικές και επεμβατικές αγγειακές τεχνικές. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται οι τυπικές τεχνικές για επεμβατικές αγγειακές διαδικασίες.

Επαφή με ιστό του σώματος

Αυτό το τεχνολογικό προϊόν έρχεται σε επαφή με ιστό του σώματος και αίμα, σύμφωνα με τη χρήση για την οποία προορίζεται.

Αρχές λειτουργίας

Το τεχνολογικό προϊόν Zilver PTX τοποθετείται πάνω από έναν προτοποθετημένο συρμάτινο οδηγό και προωθείται μέσω ενός θηκαριού-εισαγωγέα, στη θέση-στόχο. Ακτινοσκοπικές ταινίες-δείκτες στο περιφερικό άκρο του συστήματος τοποθέτησης παρέχουν ακτινοσκοπική απεικόνιση κατά την εισαγωγή και την απελευθέρωση της ενδοπρόσθεσης.

Η φόρτωση της ενδοπρόσθεσης με το χέρι δεν είναι δυνατή. Αφού τοποθετηθεί στη θέση της, η απελευθέρωση της ενδοπρόσθεσης ελέγχεται με την περιστροφή του χειροκωχία της λαβής του συστήματος τοποθέτησης. Μετά την απελευθέρωση, η ενδοπρόσθεση είναι σχεδιασμένη για να παρέχει εξωφερική ακτινική δύναμη στο εσωτερικό του αυλού του αγγείου, εξασφαλίζοντας βατότητα στην περιοχή στην οποία τοποθετείται η ενδοπρόσθεση. Η ενδοπρόσθεση έχει σχεδιαστεί ώστε να παρέχει υποστηρίξη καθώς και διόρθωση της ευκαμψίας μέσα στο αγγείο μετά την απελευθέρωση.

Η επικάλυψη φαρμάκου πακλιταξέλης (PTX) μειώνει την επαναστένωση αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και την νομική υπερπλασία μετά την απελευθέρωση.

ΧΡΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΠΡΟΟΡΙΖΕΤΑΙ

Η περιφερική ενδοπρόσθεση έκλυσης φαρμάκου Zilver® PTX® προορίζεται να βελτιώσει τη βατότητα του αυλού παρέχοντας εξωφερική ακτινική δύναμη στο εσωτερικό του αυλού των μηραιογνακικών αρτηριών άνωθεν του γόνατος.

ΕΝΔΕΙΞΙΣ ΧΡΗΣΗΣ

Η περιφερική ενδοπρόσθεση έκλυσης φαρμάκου Zilver® PTX® προορίζεται για χρήση στη θεραπεία *de novo* ή συμπτωματικής αγγειακής νόσου των μηραιογνακικών αρτηριών άνωθεν του γόνατος, με διάμετρο αγγείου αναφορικά από 4 mm έως 7 mm.

Για την αποφυγή της συμμετοχής της κοινής μηριαίας αρτηρίας, το εγγύς άκρο της ενδοπρόσθεσης θα πρέπει να τοποθετείται τουλάχιστον 1 cm χαμηλότερα από την έκφυση της επιπολής μηριαίας αρτηρίας. Για την αποφυγή της συμμετοχής του τμήματος της γινακικής αρτηρίας που βρίσκεται κάτω από το γόνατο, το περιφερικό άκρο της ενδοπρόσθεσης θα πρέπει να τοποθετείται υψηλότερα από το επίπεδο των μηριαίων επικονδύλων.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΟΦΕΛΗ

- Βελτιώνει τη βατότητα του αυλού (ροή αίματος) μέσω των μηραιογνακικών αρτηριών άνωθεν του γόνατος
- Μειώνει τις επανεπεμβάσεις
- Βελτιώνει την ποιότητα ζωής του ασθενούς

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΙΣ

- Στένωση που δεν μπορεί να διασταλεί ούτως ώστε να επιτραπεί η διέλευση του θηκαριού εισαγωγέα.
- Τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης σε αρτηρία σε όριση όπου θα μπορούσε να προκληθεί επίταση τυχόν διαρροής από την αρτηρία λόγω της τοποθέτησης ενδοπρόσθεσης.
- Ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν κατάλληλη αντιαιμοπεταλιακή ή/και αντιπηκτική θεραπεία.

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΙΣ

• Έχει εντοπιστεί ένδειξη για αυξημένο κίνδυνο όψιμης θνησιμότητας μετά από χρήση μαλονιών επικαλυμμένων με πακλιταξέλη και ενδοπροσθέσεων έκλυσης πακλιταξέλης για μηραιογνακική αρτηριακή νόσο που αρχίζει περίπου 2-3 έτη μετά τη θεραπεία σε σύγκριση με τη χρήση συσκευών που δεν είναι επικαλυμμένες με φάρμακο. Υπάρχει αβεβαιότητα όσον αφορά το μέγεθος και τον μηχανισμό για το αυξημένο κίνδυνο όψιμης θνησιμότητας, συμπεριλαμβανομένης της επίδρασης της επανειλημμένης έκθεσης σε συσκευή επικαλυμμένη με πακλιταξέλη. Οι γιατροί θα πρέπει να συζητήσουν αυτή την ένδειξη όψιμης θνησιμότητας καθώς και τα οφέλη και τους κινδύνους των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών με τους ασθενείς τους.

- Άτομα με αλλεργικές αντιδράσεις στο κράμα νικελίου-τιτανίου (νιτινόλη) ενδέχεται να εμφανίσουν αλλεργική αντίδραση σε αυτό το εμφύτευμα.
- Άτομα που είναι αλλεργικά στην πακλιταξέλη ή σε δομικά σχετιζόμενες ενώσεις ενδέχεται να εμφανίσουν αλλεργική αντίδραση σε αυτό το εμφύτευμα.
- Μην εμψύεστε ενδοπροσθέσεις με συνολική ποσότητα φαρμάκου πακλιταξέλης μεγαλύτερη από 3 mg. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εμψύσεως πολλαπλών περιφερικών ενδοπροσθέσεων έκλυσης φαρμάκου Zilver PTX με συνολική μέγιστη ποσότητα φαρμάκου έως και 3 mg πακλιταξέλης (δηλ. συνολικό μήκος κάλυψης με ενδοπρόσθεση 320 mm), δεν έχουν τεκμηριωθεί σε κλινικές μελέτες.^{1,2,3,4} Συνολική δόση φαρμάκου 3 mg πακλιταξέλης επίσης δεν σχετίζεται με νοηδιανοητικές ή αναπαραγωγικές τοξικολογικές επιδράσεις. Οπότε, έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες γονιδοστοξικές ή αναπαραγωγικές τοξικολογικές επιδράσεις για πολύ υψηλότερες δόσεις πακλιταξέλης πάνω από 20 φορές τη μέγιστη επιτρεπόμενη δόση σε θεραπεία με την ενδοπρόσθεση έκλυσης φαρμάκου Zilver PTX.^{5,6} Το περιβάριο ασφαλείας για την ενδοπρόσθεση έκλυσης φαρμάκου Zilver PTX επαληθεύθηκε περαιτέρω σε μελέτες σε ζώα οι οποίες δεν έδειξαν συστηματικές ή περιφερειακές επιδράσεις μετά την τοποθέτηση ενδοπροσθέσεων έκλυσης φαρμάκου Zilver PTX με πυκνότητες δόσης πακλιταξέλης έως και τέσσερις φορές το ονομαστικό επίπεδο (δηλ., 12 µg/mm² αντί της ονομαστικής δόσης των 3 µg/mm²), ή μετά την τοποθέτηση ενδοπροσθέσεων έκλυσης φαρμάκου Zilver PTX με περισσότερο από τρεις φορές τη συνολική μέγιστη κλινική δόση (δηλαδή, 10,5 mg αντί της μέγιστης κλινικής δόσης των 3 mg).
- Αυτό το τεχνολογικό προϊόν μίας χρήσης δεν έχει σχεδιαστεί για επαναχρησιμοποίηση. Οι απόπειρες επανεπεξεργασίας, επαναστείρωσης ή/και επαναχρησιμοποίησης μπορεί να οδηγήσουν σε μόλυνση με βιολογικούς ή χημικούς παράγοντες ή/και σε υποβάθμιση της μηχανικής ακεραιότητας του τεχνολογικού προϊόντος.
- Επιθεωρήστε οπτικά την ακεραιότητα της αποστειρωμένης συσκευασίας. Μη χρησιμοποιείτε εάν η στείρα συσκευασία έχει υποστεί ζημιά ή έχει ανοιχτεί ακούσια πριν από τη χρήση.
- Επιθεωρήστε οπτικά το τεχνολογικό προϊόν, προσέχοντας ιδιαίτερα για τυχόν στρεβλώσεις, κάμψεις και ρήξεις. Εάν εντοπίσετε ανωμαλία που δεν θα επέτρεπε τη σωστή κατάσταση λειτουργίας, μη χρησιμοποιήσετε το προϊόν. Ενυμερώστε την Cook Medical για να λάβετε εξουσιοδότηση επιστροφής.
- Περιορισμοί ροής που παραμένουν μετά την απελευθέρωση της ενδοπρόσθεσης (π.χ. παραμένουσα εγγύς ή περιφερική στένωση ή διαχωρισμός ή κακή περιφερική εκροή) μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο θρόμβωσης της ενδοπρόσθεσης. Η εισορή και εκροή θα πρέπει να αξιολογούνται κατά την ολοκλήρωση της διαδικασίας και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο λήψης πρόσθετων μέτρων (π.χ. πρόσθετη PTA, συμπληρωματική τοποθέτηση ενδοπροσθέσεων ή περιφερική παράκαμψη) εάν απαιτούνται για τη διατήρηση της καλής εισορής και εκροής.
- Η ενδοπρόσθεση προορίζεται για μόνιμο εμφύτευμα.
- Οι γυναίκες που είναι έγκυες ή σκοπεύουν να μείνουν έγκυες τους επόμενους 12 μήνες ή οι άνδρες που σκοπεύουν να αποκτήσουν παιδιά τους επόμενους 9 μήνες δεν συνιστάται να λαμβάνουν περιφερική ενδοπρόσθεση έκλυσης φαρμάκου Zilver PTX καθώς οι αναπαραγωγικές και γονιδοτοξικές επιδράσεις σε ανθρώπους είναι άγνωστες. Ο θηλασμός θα πρέπει να αποφεύγεται για 6 μήνες μετά την εμψύεση του προϊόντος, καθώς υπάρχει πιθανότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε βρέφη που θηλάζουν από την έκθεση στην πακλιταξέλη.

ΠΡΟΦΥΛΑΞΙΣ

Πριν από τη χρήση

- Η χρήση αυτού του τεχνολογικού προϊόντος επιτρέπεται μόνον από εκπαιδευμένο επαγγελματία του τομέα της υγείας.
- Το προϊόν αυτό προορίζεται για χρήση από ιατρούς εκπαιδευμένους και πεπειραμένους σε διαγνωστικές και επεμβατικές αγγειακές τεχνικές. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται οι τυπικές τεχνικές για επεμβατικές αγγειακές διαδικασίες.
- Το τεχνολογικό προϊόν δεν ενδεικνύεται για χρήση στη θεραπεία επαναστένωσης εντός της ενδοπρόσθεσης.
- Μη φυλάσσετε πάνω από τους 25 °C (77 °F), επιτρεπόμενες μεταβολές από 15 °C έως 30 °C (59 °F έως 86 °F). Φυλάσσετε σε σκοτεινό, ξηρό και δροσερό χώρο. Αποφύγετε την παρατεταμένη έκθεση στο φως. Το τεχνολογικό προϊόν πρέπει να προστατεύεται από την υγρασία.
- Θα πρέπει να γίνεται προσοχή κατά τη χορήγηση πακλιταξέλης ταυτόχρονα με γνωστά υποστρώματα ή αναστολείς των ισοενζύμων CYP2C8 και CYP3A4 του κυτοχρώματος P450.
- Θα πρέπει να χορηγηθεί αντιαιμοπεταλιακή/αντιπηκτική θεραπεία κατά τη διάρκεια και μετά τη διαδικασία, σύμφωνα με το πρότυπο νοσηλείας του υγειονομικού ιδρύματος.
- Εάν πρόκειται να τοποθετηθούν πολλαπλές ενδοπροσθέσεις με αλληλεπικάλυψη, θα πρέπει να είναι παρόμοιας σύνθεσης (δηλαδή κράμα τιτανίου νικελίου (νιτινόλη)).

1. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Zeller T, Roubin GS, Burket MW, Khatib V, Snyder SA, Ragheb AO, White JK, Machan LS; Zilver PTX Investigators. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:495-504. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962324.

2. Dake MD, Scheinert D, Tepe G, Tassarrek J, Fanelli F, Bosiers M, Ruhlmann C, Kaveladze Z, Lottes AE, Ragheb AO, Zeller T; Zilver PTX Single-Arm Study Investigators. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther*. 2011;18:613-623. doi: 10.1583/11-3560.1.

3. Yokoi H, Ohki T, Kichikawa K, Nakamura M, Komori K, Nanto S, O'Leary EE, Lottes AE, Snyder SA, Dake MD. Zilver PTX post-market surveillance study of paclitaxel-eluting stents for treating femoropopliteal artery disease in Japan: 12-month results. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2016;9:271-277. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.035.

4. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Machan LS, Snyder SA, O'Leary EE, Ragheb AO, Zeller T. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation*. 2016;133:1472-1483. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900.

5. Tinwell H and Ashby J. Genetic toxicity and potential carcinogenicity of taxol. *Carcinogenesis* 1994; 15 (8): 1499-1501.

6. Physician's Desk Reference, 52nd edition, Medical Economics Inc, 1998, pp 762-766.



Αυτό το σύμβολο στην επισήμανση υποδεικνύει ότι συστατικά του συστήματος τοποθέτησης περιέχουν κοβάλτιο (Co) σε επίπεδο άνω του 0,1% κ.β., μια τοξική για την αναπαραγωγή και καρκινογόνο ουσία (Κατηγορίας 1B). Ωστόσο, τα συστατικά του συστήματος τοποθέτησης περιέχουν κοβάλτιο με τη μορφή κράματος κοβαλτίου (ή κράμα ανοξείδωτου χάλυβα που περιέχει κοβάλτιο), το οποίο δεν προκαλεί αυξημένο κίνδυνο καρκίνου ή δυσμενείς επιπτώσεις στην αναπαραγωγή σύμφωνα με τα τρέχοντα επιστημονικά στοιχεία.

Χειρισμός του τεχνολογικού προϊόντος

- Ο χειρισμός της περιφερικής ενδοπρόσθεσης έκλυσης φαρμάκου Zilver PTX απαιτεί ακτινοσκοπικό έλεγχο.
- Μην εκτίθεστε το σύστημα τοποθέτησης σε οργανικούς διαλύτες (π.χ. αλκοόλη).
- Μη χρησιμοποιείτε συστήματα έγχυσης υπό πίεση με το σύστημα τοποθέτησης.
- Μην εκπνέετε το τεχνολογικό προϊόν με σκιαγραφικά μέσα.
- Μην επιχειρείτε την αφαίρεση της ενδοπρόσθεσης από το σύστημα εισαγωγή πριν από τη χρήση.
- Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί συρμάτινος οδηγός 0,89 mm (0,035 inch) κατά τη διάρκεια του χειρισμού, της απελευθέρωσης και της αφαίρεσης, για να διασφαλιστεί η επαρκής υποστήριξη του συστήματος. Εάν χρησιμοποιούνται αδροφίλοι συρμάτινοι οδηγοί, πρέπει να διατηρούνται πλήρως ενεργοποιημένοι. Η χρήση συρμάτινου οδηγού μικρότερης διαμέτρου μπορεί τελικά να οδηγήσει σε μερική απελευθέρωση της ενδοπρόσθεσης. Πιθανές εκβάσεις μερικής απελευθέρωσης είναι
 - Παρατεταμένη διαδικασία (π.χ. πρόσθετη έκθεση σε ακτινοβολία/σκιαγραφικό μέσο)
 - Απαιτήση πρόσθετης ενδοπρόσθεσης
 - Δευτερεύουσα επέμβαση (π.χ. αγγειακή τομή)
- Εάν συναντήσετε αντίσταση κατά την προώθηση του συστήματος τοποθέτησης, μην επιχειρήσετε τη διέλευση με τη βία. Αφαιρέστε το σύστημα τοποθέτησης και αντικαταστήστε με νέα συσκευή. Η συνέχιση της προσπάθειας διέλευσης με τη βία μπορεί τελικά να προκαλέσει μερική απελευθέρωση της ενδοπρόσθεσης. Πιθανές εκβάσεις μερικής απελευθέρωσης είναι
 - Παρατεταμένη διαδικασία (π.χ. πρόσθετη έκθεση σε ακτινοβολία/σκιαγραφικό μέσο)
 - Απαιτήση πρόσθετης ενδοπρόσθεσης
 - Δευτερεύουσα επέμβαση (π.χ. αγγειακή τομή)
- Μη στρέψετε το σύστημα τοποθέτησης κατά την εισαγωγή ή την απελευθέρωση. Η στρέψη του τεχνολογικού προϊόντος μπορεί να οδηγήσει σε δυσκολία ή αδυναμία απελευθέρωσης ή/και μετακίνησης του τεχνολογικού προϊόντος πάνω από τον συρμάτινο οδηγό.
- Βεβαιωθείτε ότι η κόκκινη ασφάλεια δεν έχει πατηθεί ακούσια πριν από την επιθυμητή απελευθέρωση της ενδοπρόσθεσης.

Τοποθέτηση της ενδοπρόσθεσης

- Πριν από την απελευθέρωση της ασφάλειας της συσκευής, βεβαιωθείτε ότι το περιφερικό άκρο του θηκάρου σταθεροποίησης βρίσκεται μέσα στο θηκρά εισαγωγή. Εάν δεν το κάνετε αυτό, ενδέχεται να προκληθεί ζημιά στην ενδοπρόσθεση ή/και συμπίεση της ενδοπρόσθεσης κατά την απελευθέρωση.
- Εάν αισθανθείτε υπερβολική αντίσταση κατά την έναρξη της απελευθέρωσης, μην επιχειρήσετε βίαια απελευθέρωση. Αποσύρτε προσεκτικά το σύστημα τοποθέτησης χωρίς να απελευθερώσετε την ενδοπρόσθεση και αντικαταστήστε με νέο τεχνολογικό προϊόν.
- Μόλις η ενδοπρόσθεση αποτεθεί στο τοίχωμα του αγγείου, δεν συνιστάται η επανατοποθέτηση της ενδοπρόσθεσης. Το θηκρά απόσυρσης της ενδοπρόσθεσης δεν μπορεί να προωθηθεί εκ νέου ούτε μπορεί να επανασυλλληφθεί η ενδοπρόσθεση μετά την έναρξη της απελευθέρωσης της ενδοπρόσθεσης.

Αφαίρεση του τεχνολογικού προϊόντος

- Μετά την απελευθέρωση της ενδοπρόσθεσης, εάν συναντήσετε αντίσταση κατά τη διάρκεια της απόσυρσης του συστήματος τοποθέτησης, αφαιρέστε προσεκτικά το σύστημα τοποθέτησης και τον συρμάτινο οδηγό μαζί ως ενιαία μονάδα.
- Εάν εξακολουθείτε να συναντάτε αντίσταση κατά την αφαίρεση του συστήματος τοποθέτησης και του συρμάτινου οδηγού ως ενιαία μονάδα, αφαιρέστε τον συρμάτινο οδηγό, το σύστημα τοποθέτησης και το θηκρά εισαγωγή μαζί ως ενιαία μονάδα.

Μετά τη διαδικασία

- Κατά την περίοδο παραμονής του τεχνολογικού προϊόντος στο σώμα, συνιστάται περιοδική αξιολόγησή του.
- Είναι πιθανό να συμβεί ζημιά/απόσπαση τοποθετημένης ενδοπρόσθεσης όταν επιχειρείτε πρόσθετες διαδικασίες.

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ



Αυτό το σύμβολο σημαίνει ότι το προϊόν είναι ασφαλές για μαγνητική τομογραφία υπό προϋποθέσεις.

Ενας ασθενής που φέρει περιφερική ενδοπρόσθεση έκλυσης φαρμάκου Zilver PTX μπορεί να ασφαλεία ενώ ακολουθεί προϋποθέσεις. Εάν δεν τηρηθούν αυτές οι προϋποθέσεις ενδέχεται να προκληθεί τραυματισμός στον ασθενή.

- Ονομαστικές τιμές στατικού μαγνητικού πεδίου: 1,5 T ή 3 T
- Μαγνητικό πεδίο μέγιστης χωρικής βαθμίδωσης: 24 T/m (2.400 gauss/cm)
- Διέγερση με ραδιοσυχνότητες: Κυκλικής πόλωσης (CP)
- Τύπος πηνίου εκπομπής ραδιοσυχνότητας (RF): Πηνίο μετάδοσης όλου του σώματος, πηνίο μεταδόσης-λήψης RF κεφαλής
- Μέγιστος μεσοτημιμένος ρυθμός ειδικής ολοσωματικής απορρόφησης SAR: 2,0 W/kg (Κανονικός τρόπος λειτουργίας)
- Ορια διάρκειας σάρωσης: μεσοτημιμένος ρυθμός ειδικής ολοσωματικής απορρόφησης SAR 2,0 W/kg για 15 λεπτά συνεχών RF (ακολουθία ή διαδοχική σειρά/σάρωση χωρίς διαλείμματα)
- Τέχνημα εικόνας μαγνητικής τομογραφίας: Η παρουσία αυτού του μεμονωμένου μπορεί να παράγει τέχνημα εικόνας 15 mm.

Εάν δεν περιλαμβάνονται πληροφορίες σχετικά με μια συγκεκριμένη παράμετρο, δεν υπάρχουν προϋποθέσεις που να σχετίζονται με αυτήν την παράμετρο.

ΔΥΝΗΤΙΚΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΑ ΣΥΜΒΑΝΤΑ

Στα δυναμικά ανεπιθύμητα συμβάντα που ενδέχεται να εμφανιστούν περιλαμβάνονται τα εξής: αλλεργική αντίδραση στην αντιπηκτική ή/και στην αντιθρομβωτική θεραπεία ή στο σκιαγραφικό μέσο • αλλεργική αντίδραση στο κράμα τιτανίου νικελίου (νιτίνολ) • αθηροεμβολή (σύνδρομο κιαμάτων δακτύλων) • αρθριακό ανεύρησμα • αρθρική ρήξη • αρθρική ρήξη • αρθρική ρήξη • αρθριοφλεβικό θρόμβωση • αρθριοφλεβικό συρίγγιο • θάνατος • διαχωρισμός • εμβολή • πυρετός • κναιώματα/αιμορραγία • αντιδράσεις υπερευαισθησίας • λοίμωξη • λοίμωξη/σηψαιμία/σποσθητία • αποστήματα • αποστήματα • αμφοβολική δυσκρασία (συμπεριλαμβανομένης ηλεκτολυτικής, ουδετεροπενίας, θρομβοκυτταροπενίας) • μεταβολές των ηπιακών ενζύμων • ιστολογικές μεταβολές στο τοίχωμα των αγγείων, συμπεριλαμβανομένης φλεγμονής, κυτταρικής βλάβης ή νέκρωσης • μυαλγία/αρθραλγία • καταστολή του μυελού των οστών • περιφερική νευροπάθεια.

Παρόλο που δεν αναμένονται συστηματικές ενέργειες, ανατρέξτε στο έντυπο Physicians' Desk Reference για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα δυναμικά ανεπιθύμητα συμβάντα που παρατηρούνται με την πακλιταξέλη. Δυναμικά ανεπιθύμητα συμβάντα, που δεν περιγράφονται στην παραπάνω πηγή, ενδέχεται να οφείλονται αποκλειστικά στην επικάλυψη του φαρμάκου, την πακλιταξέλη: αλλεργική/ανοσολογική αντίδραση στην επικάλυψη φαρμάκου • αλωπεκία • αναμία • μετάγγιση προϊόντων αίματος • γαστρεντερικά συμπτώματα • αμφοβολική δυσκρασία (συμπεριλαμβανομένης ηλεκτολυτικής, ουδετεροπενίας, θρομβοκυτταροπενίας) • μεταβολές των ηπιακών ενζύμων • ιστολογικές μεταβολές στο τοίχωμα των αγγείων, συμπεριλαμβανομένης φλεγμονής, κυτταρικής βλάβης ή νέκρωσης • μυαλγία/αρθραλγία • καταστολή του μυελού των οστών • περιφερική νευροπάθεια.

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Παρέχεται αποστειρωμένο με οξείδιο του αιθυλίου. Η εξωτερική θήκη από φύλλο αλουμινίου είναι μη αποστειρωμένη και προστατεύει το περιεχόμενο από το φως και την υγρασία. Η εσωτερική θήκη είναι ο στερεός φραγμός και είναι αποκαλυπόμενη συσκευασία. Μετά την αποστείρωση, η θήκη συσκευάζεται σε κουτί. Αυτό το τεχνολογικό προϊόν συνοδεύεται από μια κάρτα εμφυτεύματος που θα πρέπει να δίνεται στο ασθενή αφού συμπληρωθεί από τον επαγγελματία του τομέα της υγείας.

ΕΝΔΕΙΞΗ ΟΨΙΜΗΣ ΘΝΗΣΙΟΤΗΤΑΣ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΕΣ ΜΕ ΠΑΚΛΙΤΑΞΕΛΗ

Μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών που δημοσιεύθηκαν τον Δεκέμβριο του 2018 από τους Katsanos et al.⁷ αναγνώρισε αυξημένο κίνδυνο όψιμης θνησιμότητας σε διάστημα 2 ετών και άνω για μπαλόνια επικαλυμμένα με πακλιταξέλη και ενδοπρόσθετες έκλυσης πακλιταξέλης που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της μηροϊνυακής αρθρικής νόσου.

Σε απάντηση αυτών των δεδομένων, ο FDA διενήργησε μετα-ανάλυση μακροχρόνιας παρακολούθησης σε επίπεδο ασθενών από τις βασικές τυχαιοποιημένες δοκιμές συσκευών με επικάλυψη πακλιταξέλης πριν από τη διάθεσή τους στην αγορά, που χρησιμοποιήθηκαν για τη θεραπεία μηροϊνυακής αρθρικής νόσου, χρησιμοποιώντας διαθέσιμα κλινικά δεδομένα μέχρι τον Μάιο του 2019. Η μετα-ανάλυση κατέδειξε επίσης ένδειξη όψιμης θνησιμότητας σε συμμετέχοντες στη μελέτη με συσκευές επικαλυμμένες με πακλιταξέλη σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μη επικαλυμμένες συσκευές. Συγκεκριμένα, στις 3 τυχαιοποιημένες μελέτες με συνολικά 1090 ασθενείς και διαθέσιμα δεδομένα 5 ετών, το αόρατο ποσοστό θνησιμότητας ήταν 19,8% (εύρος 15,9%–23,4%) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με συσκευές επικαλυμμένες με πακλιταξέλη σε σύγκριση με 12,7% (εύρος 11,2%–14,0%) σε συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία με μη επικαλυμμένες συσκευές. Ο σχετικός κίνδυνος για αυξημένη θνησιμότητα στα 5 έτη ήταν 1,57 (95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,16–2,13), που αντιστοιχεί σε 57% σχετική αύξηση της θνησιμότητας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με συσκευές επικαλυμμένες με πακλιταξέλη.

Όπως παρουσιάζονται στη συνάντηση της Συμβουλευτικής Επιτροπής του FDA τον Ιούνιο του 2019, μια ανεξάρτητη μετα-ανάλυση παρόμοια δεδομένων σε επίπεδο ασθενών που παρέσχε η VIVA Physicians, ένας οργανισμός αγγειολογίας, ανέφερε παρόμοια ευρήματα με αναλογία κινδύνου 1,38 (95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,06–1,80). Διεληχθησαν και είναι σε εξέλιξη πρόσθετες αναλύσεις οι οποίες έχουν σχεδιαστεί ειδικά για την εκτίμηση της σχέσης της θνησιμότητας με συσκευές επικαλυμμένες με πακλιταξέλη. Η παρουσία και το μέγεθος του κινδύνου όψιμης θνησιμότητας θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω των πολλών περιορισμών στα διαθέσιμα δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων των μεγάλων διαστημάτων εμπιστοσύνης λόγω μικρού μεγέθους δείγματος, της συγκέντρωσης μελετών διαφορικών συσκευών με επικάλυψη πακλιταξέλης που δεν προορίζονται να συνδυαστούν, των σημαντικών ποσοτήτων ελλείψεων δεδομένων μελέτης, της μη σαφούς ένδειξης της επίδρασης της δόσης της πακλιταξέλης στη θνησιμότητα και του μη προσδιορισμένου παθοφυσιολογικού μηχανισμού για τους όψιμους θανάτους.

Τα μπαλόνια και οι ενδοπρόσθετες με επικάλυψη πακλιταξέλης βελτιώνουν την αιματική ροή στα πόδια και μειώνουν την πιθανότητα επαναληπτικών διαδικασιών για εκ νέου διάνοση αποκλεισμένων αιμοφόρων αγγείων σε σύγκριση με μη επικαλυμμένες συσκευές. Τα οφέλη συσκευών επικαλυμμένων με πακλιταξέλη (π.χ. μειωμένες επαναληπτικές επεμβάσεις) θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε συνδυασμό με τους πιθανούς κινδύνους (π.χ. όψιμη θνησιμότητα). Στην τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη Zilver PTX,⁸ οι εκτιμήσεις θνησιμότητας κατά Kaplan Meier στα 2, 3 και 5 έτη είναι 5,4% (95% διάστημα εμπιστοσύνης 3,0%–7,9%), 10,3% (7,0%–13,6%) και 19,1% (14,2%–24,1%), αντίστοιχα, για όλους τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τη συσκευή θεραπείας Zilver PTX και 5,7% (1,8%–9,5%), 10,7% (5,6%–15,9%) και 17,1% (10,0%–24,2%), αντίστοιχα, για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία μόνο με τη συσκευή ελέγχου PTA/BMS (P = 0,60).

7. Katsanos K, et al. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e011245.

8. Dake MD, et al. Paclitaxel-coated Zilver PTX Drug-Eluting Stent treatment does not result in increased long-term all-cause mortality compared to uncoated devices. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019; <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02324-4>

Δημοσιεύσεις μεγάλων μελετών παρατήρησης δεν έχουν αναγνωρίσει αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας με την Zilver PTX DES. Οι Secemsky et al.⁹ ανέφεραν συγκρίσιμα ποσοστά θνησιμότητας μέχρι 4 έτη για DES και BMS σε ασθενείς με χωλότητα ($P = 0,55$) και ασθενείς CLI ($P = 0,52$). Οι Freisinger et al.¹⁰ ανέφεραν αναλογία κινδύνου 1,01 (95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,83–1,23) στα 5 έτη για DES έναντι BMS. Οι Katsuki et al.¹¹ ανέφεραν αναλογία κινδύνου 0,89 (95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,66–1,19) στα 5 έτη για DES έναντι ουκαεύων χωρίς πακλιταξέλη.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΑ

Επειδή τα συστηματικά επίπεδα πακλιταξέλης μετά την τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης σε κλινικές δοκιμές ήταν εξαιρετικά χαμηλά και εκκαθαρίστηκαν γρήγορα ($C_{max} < 10 \text{ ng/mL}$, $< 1 \text{ ng/mL}$ μετά από 8 ώρες), πιθανές αλληλεπιδράσεις της πακλιταξέλης με φάρμακα που χορηγούνται ταυτόχρονα είναι απίθανο να είναι ανησυχημα. Ο μεταβολισμός της πακλιταξέλης καταλείπει από το CYP2C8 και το CYP3A4 που είναι ισοενζύμια του κυτοχρώματος P450. Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων με φάρμακα για την περιφερική ενδοπρόσθεση έκλυσης φαρμάκου Zilver PTX. Ελλείψει επίσημων κλινικών μελετών αλληλεπιδράσεων με φάρμακα, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χορήγηση πακλιταξέλης ταυτόχρονα με γνωστά υποσώματα ή αναστολείς των ισοενζύμων CYP2C8 και CYP3A4 του κυτοχρώματος P450.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΟ ΠΡΟΪΟΝ

Απεικονίσεις

Τοποθέτηση πολλαπλών ενδοπροσθέσεων

Εάν απαιτούνται τοποθετήσεις πολλαπλών ενδοπροσθέσεων σε έναν ασθενή για την κάλυψη του μήκους της βλάβης, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ακόλουθες συστάσεις:

- Σε σχέση με τη θέση της βλάβης, η ενδοπρόσθεση θα πρέπει να τοποθετείται πρώτα στην περιφερική περιοχή της στένωσης, ακολουθούμενη από τις εγγύς θέσεις (δηλ., μια δεύτερη ενδοπρόσθεση θα πρέπει να τοποθετείται εγγύς προς την ενδοπρόσθεση που τοποθετήθηκε προηγουμένως).
- Ενδοπροσθέσεις που τοποθετούνται εις όπισθον (tailend) θα πρέπει να επικαλύπτονται, έτσι ώστε να επιτρέπεται πλήρης κάλυψη της βλάβης.
- Εάν πρόκειται να τοποθετηθούν πολλαπλές ενδοπροσθέσεις με αλληλεπικάλυψη, θα πρέπει να είναι παρόμοιες σύνθεσης (δηλαδή κράμα τιτανίου οικείου (ντινιόλη)).
- Μην εμφρατεύετε μεγαλύτερη από συνολική μέγιστη ποσότητα φαρμάκου 3 mg πακλιταξέλης (δηλαδή, συνολικό μήκος ενδοπρόσθεσης 320 mm).

Προσοδισιασμός μεγέθους ενδοπρόσθεσης

- Προσοδισίστε το σωστό μέγεθος ενδοπρόσθεσης μετά από πλήρη διαγνωστική αξιολόγηση. Η απελευθέρωση της ενδοπρόσθεσης πρέπει να εκτελείται υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο. Μετρήστε το μήκος της βλάβης-στόχου, έτσι ώστε να προσδιορίσετε το μήκος της ενδοπρόσθεσης που απαιτείται. Αφίστε τα εγγύς και περιφερικά τμήματα της ενδοπρόσθεσης να καλύψουν ολόκληρη την περιοχή-στόχο.
- **Σημείωση:** Η περιφερική ενδοπρόσθεση έκλυσης φαρμάκου Zilver PTX έχει σχεδιαστεί να μη βραχύνεται μετά την απελευθέρωση.
- Η ενδοπρόσθεση συνιστάται για χρήση επί μπρωϊονικών αρτηριών που βρίσκονται επάνω από το γόνατο με φυσιολογική διάμετρο (μηνύδι αγγείου από 4 mm έως 7 mm).
- Μετρήστε τη διάμετρο του φυσιολογικού (μηνύδι) αγγείου (εγγύς και περιφερικά της βλάβης) και χρησιμοποιήστε τη ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΗ διάμετρο αναφοράς ως βάση για την επιλογή του κατάλληλου μεγέθους της ενδοπρόσθεσης.
- Το μέγεθος της ενδοπρόσθεσης που επιλέγεται θα πρέπει να είναι τέτοιο ώστε η διάμετρος της μη περιοριζόμενης ενδοπρόσθεσης να είναι τουλάχιστον κατά 1 mm μεγαλύτερη από τη διάμετρο του αγγείου αναφοράς και όχι περισσότερο από 2 mm μεγαλύτερη από τη διάμετρο του αγγείου αναφοράς.

Εισαγωγή της ενδοπρόσθεσης

1. Επιθεωρήστε οπτικά την ακεραιότητα της αποστειρωμένης συσκευασίας. Μη χρησιμοποιείτε εάν η οστία συσκευασίας έχει υποστεί ζημιά ή έχει ανοιχτεί ακούσια πριν από τη χρήση.
2. Επιθεωρήστε οπτικά το τεχνολογικό προϊόν, προσέχοντας ιδιαίτερα για τυχόν στρεβλώσεις, κάμψεις και ρήξεις. Εάν εντοπίσετε ανωμαλία που δεν θα επέτρεπε τη σωστή κατάσταση λειτουργίας, μη χρησιμοποιήστε το προϊόν. Ενημερώστε την Cook Medical για να λάβετε εξουσιοδότηση επιστροφής.
3. Προεπλάστε τη θέση με χρήση 6F, με ελάχιστη εσωτερική διάμετρο 2,1 mm.
4. Για να διασφαλίσετε την επαρκή υποστήριξη του συστήματος, εισαγάγετε ένα συρμάτινο οδηγό 0,89 mm (0,035 inch). Εάν χρησιμοποιούνται υδρόφιλοι συρμάτινοι οδηγοί, πρέπει να διατηρούνται πλήρως ενεργοποιημένοι.
5. Η προδιαστολή πριν από την τοποθέτηση της ενδοπρόσθεσης είναι προαιρετική και επαφίεται στη διακριτική ευχέρεια του ιατρού.
6. Πριν από την προώθηση του συστήματος επάνω από το σύρμα και την εισαγωγή του συστήματος μέσα στο σώμα, χρησιμοποιήστε μια σύριγγα για να εκπλύνετε τον αυλό του συρμάτινου οδηγού της συσκευής και την ενδοπρόσθεση, με φυσιολογικό ορό ή ηπαιρισμένο φυσιολογικό ορό, διαμέσου του ομφαλού της συσκευής. Μην εκπλύνετε το τεχνολογικό προϊόν με σκιαγραφικό μέσα.
- Εκπλύνετε τον αυλό του συρμάτινου οδηγού να εξέλθουν λίγες σταγόνες φυσιολογικού ορού από το άκρο του τεχνολογικού προϊόντος (**Εικόνα 2**). Κατόπιν, τοποθετήστε απαλά το δάχτυλο πάνω από την ακραία οπή του τεχνολογικού προϊόντος και εκπλύνετε ξανά μέχρι να εμφανιστούν μερικές σταγόνες φυσιολογικού ορού μεταξύ του άκρου του θηκαριού και του άκρου του τεχνολογικού προϊόντος (**Εικόνα 3**).
7. Υπό ακτινοσκόπηση, προωθήστε το σύστημα τοποθέτησης επάνω από τον συρμάτινο οδηγό 0,89 mm (0,035 inch) διαμέσου του θηκαριού εισαγωγέα ωστόσο οι περιφερικοί ακτινοσκοπικοί δείκτες χρυσού της ενδοπρόσθεσης βρεθούν πέρα από τη θέση της βλάβης-στόχου (**Εικόνα 4**).
- **Σημείωση:** Εάν συναντήσετε αντίσταση κατά την προώθηση του συστήματος τοποθέτησης, μην επιχειρήσετε τη διέλευση της με τη βία. Αφαιρέστε το σύστημα τοποθέτησης και αντικαταστήστε με νέα συσκευή.
- **Σημείωση:** Βεβαιωθείτε ότι οι περιφερικοί άκρο του θηκαριού σταθεροποίησης βρίσκεται μέσα στο θηκράρι εισαγωγέα.
- **Προσοχή:** Η στρέψη του τεχνολογικού προϊόντος μπορεί να οδηγήσει σε δυσκολία ή αδυναμία απελευθέρωσης ή/και μετακίνησης του τεχνολογικού προϊόντος πάνω από τον συρμάτινο οδηγό.

Ευθυγράμμιση και απελευθέρωση της ενδοπρόσθεσης

1. Υπό ακτινοσκόπηση, σύρτε το σύστημα τοποθέτησης προς τα πίσω, μέχρι να μην υπάρχει χαλαρό τμήμα στο σύστημα τοποθέτησης και οι ακτινοσκοπικοί δείκτες της ενδοπρόσθεσης να είναι ευθυγραμμισμένοι με τη βλάβη (**Εικόνα 5**).
2. Απελευθερώστε την ασφάλεια του τεχνολογικού προϊόντος πιέζοντας ελαφρά το κόκκινο κουμπάκι ασφαλείας προς την κατεύθυνση που υποδεικνύεται στην **Εικόνα 6**.
3. Ξεκινήστε την απελευθέρωση της ενδοπρόσθεσης περιστρέφοντας αργά τον χειροκόχλια του τεχνολογικού προϊόντος προς την κατεύθυνση που φαίνεται στην **Εικόνα 7**.
• **Σημείωση:** Εάν συναντήσετε έντονη αντίσταση στον χειροκόχλια πριν από την απελευθέρωση της ενδοπρόσθεσης, μην επιχειρήσετε βίαιη απελευθέρωση. Αποσύρτε προσεκτικά το σύστημα ενδοπρόσθεσης χωρίς να απελευθερώσετε την ενδοπρόσθεση.
4. Περιστρέφοντας τον χειροκόχλια θα αποσυρθεί το θηκράρι απόσυρσης από την ενδοπρόσθεση.
• **Σημείωση:** Επιβεβαιώστε οπτικά ότι οι ακτινοσκοπικοί δείκτες της ενδοπρόσθεσης εξακολουθούν να είναι ευθυγραμμισμένοι με την επιθυμητή θέση. Επανατοποθετήστε εάν είναι απαραίτητο.
• **Σημείωση:** Η απελευθέρωση της ενδοπρόσθεσης θα ξεκινήσει μόλις οι περιφερικοί ακτινοσκοπικοί δείκτες της ενδοπρόσθεσης έχουν προωθηθεί πέρα από την ταινία του δείκτη του θηκαριού (Ανατρέξτε στην **Εικόνα 1** για ταυτοποίηση των δεικτών του θηκαριού και της ενδοπρόσθεσης). Μόλις η ενδοπρόσθεση αποτεθεί στο τοίχωμα του αγγείου, δεν συνιστάται η επανατοποθέτηση της ενδοπρόσθεσης. Η επανασύλληψη ή επανεισαγωγή στο θηκράρι της περιφερικής ενδοπρόσθεσης έκλυσης φαρμάκου Zilver PTX δεν είναι δυνατή επειδή το θηκράρι απόσυρσης της ενδοπρόσθεσης δεν είναι δυνατόν να επαναπροωθηθεί. Ανατρέξτε στην ενότητα **Τοποθέτηση πολλαπλών ενδοπροσθέσεων** αυτών των οδηγιών χρήσης για πληροφορίες σχετικά με μη ανιχνεύσιμες βλάβες.
5. Η πλήρης απελευθέρωση όλου του μήκους της ενδοπρόσθεσης επέρχεται όταν το περιφερικό άκρο του θηκαριού απόσυρσης έχει αποσυρθεί πέρα από τους εγγύς ακτινοσκοπικούς δείκτες της ενδοπρόσθεσης (**Εικόνα 8**).

Μετά από την απελευθέρωση της ενδοπρόσθεσης

1. Υπό ακτινοσκόπηση, αποσύρτε ολόκληρο το σύστημα τοποθέτησης ως μία μονάδα, πάνω από τον συρμάτινο οδηγό, μέσα στο θηκράρι εισαγωγέα και εκτός του σώματος. Αφαιρέστε το σύστημα τοποθέτησης από τον συρμάτινο οδηγό.
• **Σημείωση:** Μετά την απελευθέρωση της ενδοπρόσθεσης, εάν συναντήσετε αντίσταση κατά τη διάρκεια της απόσυρσης του συστήματος τοποθέτησης, αφαιρέστε προσεκτικά το σύστημα τοποθέτησης και τον συρμάτινο οδηγό μαζί ως ενιαία μονάδα.
Εάν εξακολουθείτε να συναντάτε αντίσταση κατά την αφαίρεση του συστήματος τοποθέτησης και του συρμάτινου οδηγού ως ενιαία μονάδα, αφαιρέστε τον συρμάτινο οδηγό, το σύστημα τοποθέτησης και το θηκράρι εισαγωγέα μαζί ως ενιαία μονάδα.
2. Διενεργήστε αρτηριογραφία για να επιβεβαιώσετε την πλήρη απελευθέρωση της συσκευής. Σε περίπτωση που υπάρχει μη ολοκληρωμένη έκπτυξη εντός της ενδοπρόσθεσης σε οποιοδήποτε σημείο της βλάβης, μπορεί να διενεργηθεί διαστολή με μπαλόνι (τυπική PTA) μετά την απελευθέρωση, κατά την κρίση του ιατρού.
• **Σημείωση:** Περιορισμοί ροής που παραμένουν μετά την απελευθέρωση της ενδοπρόσθεσης (π.χ. παραμένουσα εγγύς ή περιφερική στένωση ή διαχωρισμός ή κακή περιφερική εκροή) μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο θρόμβωσης της ενδοπρόσθεσης. Η εισροή και εκροή θα πρέπει να αξιολογούνται κατά την ολοκλήρωση της διαδικασίας και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο λήψης πρόσθετων μέτρων (π.χ. πρόσθετη PTA, συμπληρωματική τοποθέτηση ενδοπροσθέσεων ή περιφερική παράκαμψη) εάν απαιτούνται για τη διατήρηση της καλής εισροής και εκροής.
3. Αφαιρέστε τον συρμάτινο οδηγό και το θηκράρι εισαγωγέα από τον ασθενή.
4. Συγκλείστε με κατάλληλο τρόπο το τραύμα εισόδου.
5. Απορρίψτε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ιδρύματος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Αυτές οι οδηγίες χρήσης βασίζονται στην εμπειρία από ιατρούς ή/και τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία τους. Απευθυνθείτε στον τοπικό σας αντιπρόσωπο πωλήσεων της Cook για πληροφορίες σχετικά με τη διαθεσιμότητα βιβλιογραφία.

ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Αυτό το τεχνολογικό προϊόν μπορεί να μολυνθεί με δυνητικά μολυσματικές ουσίες ανθρώπινης προέλευσης και θα πρέπει τυλίγεται για απόρριψη σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ιδρύματος.

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΙΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ

Ενημερώστε τον ασθενή, όπως είναι απαραίτητο, για τις σχετικές προειδοποιήσεις, προφυλάξεις, αντενδείξεις, μέτρα που πρέπει να ληφθούν και περιορισμούς χρήσης που θα πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής.

Εάν ο ιστότοπος EUDAMED (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>) είναι διαθέσιμος, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μαζί με το BUDI αυτού του προϊόντος (0827002CIRL202011054026AM) για να εντοπιστεί η περιλήψη των χαρακτηριστικών ασφαλείας και των κλινικών επιδόσεων (SSCP) για αυτό το προϊόν.

Πληροφορίες που απευθύνονται στους ασθενείς υπάρχουν στον ιστότοπο cookmedical.eu/patient-implant-information.

ΑΝΑΦΟΡΑ ΣΟΒΑΡΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Οποιοδήποτε σοβαρό περιστατικό παρουσιαστεί σε σχέση με αυτό το τεχνολογικό προϊόν θα πρέπει να αναφέρεται στην Cook Medical και στην αρμόδια αρχή της χώρας στην οποία χρησιμοποιήθηκε το τεχνολογικό προϊόν.

9. Secemsky EM, et al. Drug-eluting stent implantation and long-term survival following peripheral artery revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2636–2638.
10. Freisinger E, et al. Mortality after use of paclitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *Eur Heart J.* 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz698.
11. Katsuki I, et al. Mortality risk following application of a paclitaxel-coated stent in femoropopliteal lesions. *J Endovasc Ther.* 2019; doi:10.1177/1526602819870309

STENT PERIFÉRICO LIBERADOR DE FÁRMACO ZILVER® PTX®

DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

El stent periférico liberador de fármaco Zilver PTX es un stent autoexpandible de aleación de níquel y titanio (nitinol) con revestimiento del fármaco paclitaxel. Los marcadores de oro que hay en cada extremo del stent aseguran la visibilidad bajo fluoroscopia. El stent es un tubo flexible ranurado que se suministra precargado en un sistema de implantación de 2,1 mm (6 Fr). El despliegue del stent se controla girando la rueda de accionamiento con el pulgar que hay en el mango del sistema de implantación.

Tabla 1: Resumen de las características del stent periférico liberador de fármaco Zilver PTX y de su sistema de implantación

Stent periférico liberador de fármaco Zilver PTX	
Longitudes de stent disponibles	40, 60, 80, 100, 120, 140 mm
Diámetros de stent disponibles	5, 6, 7, 8 mm
Material del stent	Aleación de níquel y titanio (nitinol) con marcadores de oro
Recubrimiento de fármaco	Paclitaxel
Sistema de implantación	
Longitudes de sistema de implantación disponibles	80, 125 cm
Compatibilidad con guías	0,89 mm (0,035 inch)
Diámetro exterior del sistema de implantación	2,1 mm (6 Fr)
Vaina introductora	6 Fr (DI mínimo de 2,1 mm)

Los stents periféricos liberadores de fármaco Zilver PTX tienen un revestimiento de paclitaxel como ingrediente farmacéutico activo mediante un proceso patentado. No incorporan ningún excipiente, polímero, portador, agente de unión ni otros materiales o modificaciones del dispositivo.

El paclitaxel puede extraerse de la corteza, las ramas o las agujas del tejo, o producirse mediante fermentación celular de la planta empleando una cepa celular especializada de la planta. En ambos casos, el paclitaxel es purificado y concentrado mediante cromatografía de columna, cristalización y recristalización.

Características de funcionamiento

A continuación se describen el funcionamiento y las principales características del dispositivo.

Sistema de implantación: La función del sistema de implantación es hacer avanzar el stent hasta su ubicación deseada a través de una vaina introductora de 6 Fr sobre una guía de 0,035 inch colocada previamente. Este mecanismo mantiene la posición del stent durante el despliegue.

El sistema de implantación tiene las siguientes características (Fig. 1):

- Longitudes del sistema de implantación de 80 cm o 125 cm para la aproximación al lugar deseado.
- Punta del sistema de implantación
 - Atraumática: La punta está diseñada para ser atraumática para las estructuras anatómicas.
 - Flexible: La punta está diseñada para ser flexible durante la introducción en el cuerpo y durante la extracción de él.
- Radiopacidad: La banda marcadora distal proporciona visibilidad fluoroscópica al sistema de implantación.
- Vaina de retracción: El stent se despliega mediante la extracción controlada de la vaina de retracción utilizando la rueda de accionamiento con el pulgar. El tope del stent mantiene la posición del stent cuando la vaina se extrae proximalmente para revelar el stent.
- Vaina estabilizadora: Ofrece un soporte flexible y protección a la vaina de retracción y al catéter interior durante la introducción y la extracción del dispositivo.
- Rueda de accionamiento con el pulgar: Permite desplegar el stent paso a paso con una sola mano. No permite recapturar el stent.
- Seguro: Impide la rotación de la rueda de accionamiento con el pulgar antes del despliegue del stent previsto. Debe quitarse para iniciar el despliegue en el lugar deseado.
- Conector Luer: Permite acoplar una jeringa para lavar la luz de la guía y el lugar del stent dentro del sistema de implantación antes de la introducción en el organismo. El conector permite que la guía salga proximalmente durante la introducción.

Stent: El stent se ha diseñado para ejercer una fuerza radial hacia el exterior sobre la luz interior del vaso. De esta manera se consigue permeabilidad en la región tratada. Tiene un revestimiento del fármaco paclitaxel. En la tabla 3 se presentan las dimensiones del stent y la cantidad nominal total de paclitaxel que hay sobre cada stent en función de la densidad de dosis establecida de 3 µg/mm².

El stent Zilver PTX tiene las siguientes características:

- El stent está hecho de aleación de níquel y titanio (nitinol), lo que le permite autoexpandirse a la temperatura corporal tras el despliegue.
- Flexible: La punta está diseñada para ser flexible durante la introducción en el cuerpo y durante la extracción de él.
- Radiopacidad: Los marcadores de oro situados en cada extremo del stent ofrecen visibilidad bajo fluoroscopia.
- El revestimiento de fármaco paclitaxel (PTX) del stent reduce la reestenosis mediante la inhibición de la proliferación de células de músculo liso y la hiperplasia neointimal tras el despliegue.
- El stent es un tubo flexible y ranurado, diseñado para ofrecer soporte al tiempo que mantiene la flexibilidad en el vaso después del despliegue.
- El stent está concebido como implante permanente.

Compatibilidad del dispositivo

- Guía de 0,89 mm (0,035 inch)
- Vaina introductora de 6 Fr con un DI mínimo de 2,1 mm
- Jeringa
- Balones de dilatación. Para la predilatación y la posdilatación, se recomienda un catéter balón del tamaño adecuado
- Solución salina o solución salina heparinizada
- Medios de contraste*

* Nota: La parte exterior del sistema de implantación es compatible con los medios de contraste. El dispositivo no ha de lavarse con medios de contraste (consulte el apartado «Precauciones»).

Información cualitativa y cuantitativa

Cada stent está compuesto de aleación de níquel y titanio (nitinol), marcadores de oro y fármaco paclitaxel.

Tabla 2: Información cualitativa y cuantitativa

Información cualitativa Material del dispositivo		Información cuantitativa Peso (g)
Aleación de níquel y titanio (nitinol)	Stent	Hasta 0,50
Oro	Marcadores de oro	Hasta 0,0080
Paclitaxel	Fármaco	Véase a continuación

En la **tabla 3** se presentan las dimensiones del stent y la cantidad nominal total de paclitaxel que hay sobre cada stent en función de la densidad de dosis establecida de 3 µg/mm².

Tabla 3: Tamaños de los stents y cantidad total de paclitaxel

Tamaño del stent (diámetro x longitud, mm)	6 Fr
	Cantidad total de paclitaxel (µg/stent)
5 x 40	383
6 x 40	383
7 x 40	383
8 x 40	356
5 x 60	552
6 x 60	552
7 x 60	552
8 x 60	579
5 x 80	722
6 x 80	722
7 x 80	722
8 x 80	757
5 x 100	934
6 x 100	934
7 x 100	934
8 x 100	935
5 x 120	1103
6 x 120	1103
7 x 120	1103
8 x 120	1112

Tamaño del stent (diámetro x longitud, mm)	6 Fr
	Cantidad total de paclitaxel (µg/stent)
5 x 140	1273
6 x 140	1273
7 x 140	1273

Población de pacientes

Pacientes adultos con vasculopatía sintomática de las arterias femoropoplíteas situadas por encima de la rodilla.

Usuario previsto

Este producto solamente pueden utilizarlo profesionales sanitarios cualificados. Este producto está concebido para que lo utilicen médicos con formación y experiencia en técnicas vasculares diagnósticas e intervencionistas. Deben emplearse las técnicas habituales para procedimientos vasculares intervencionistas.

Contacto con tejido corporal

Para su uso previsto, este dispositivo entra en contacto con tejido corporal y sangre.

Principios de funcionamiento

El dispositivo Zilver PTX se pone sobre una guía colocada previamente y se hace avanzar a través de una vaina introductora hasta el lugar deseado. Las bandas marcadoras radiopacas del extremo distal del sistema de implantación ofrecen visibilidad bajo fluoroscopia durante la introducción y el despliegue del stent.

No es posible efectuar una carga manual del stent. Una vez colocado el stent, su despliegue se controla girando la rueda de accionamiento con el pulgar que hay en el mango del sistema de implantación. El stent se ha diseñado para ejercer, tras su despliegue, una fuerza radial hacia el exterior sobre la luz interior del vaso. De esta manera se consigue permeabilidad en la región tratada. El stent está diseñado para ofrecer soporte, así como para mantener la flexibilidad en el vaso tras el despliegue.

El revestimiento de fármaco paclitaxel (PTX) reduce la reestenosis mediante la inhibición de la proliferación de células de músculo liso y la hiperplasia neointimal tras el despliegue.

USO PREVISTO

El stent periférico liberador de fármaco Zilver® PTX® está indicado para mejorar la permeabilidad luminal ejerciendo una fuerza radial hacia el exterior sobre la pared interior de las arterias femoropoplíteas situadas por encima de la rodilla.

INDICACIONES

El stent periférico liberador de fármaco Zilver® PTX® está indicado para el tratamiento de lesiones sintomáticas *de novo* o reestenóticas en vasculopatías de las arterias femoropoplíteas naturales situadas por encima de la rodilla y que tengan un diámetro vascular normal de entre 4 y 7 mm.

Para impedir la implicación de la arteria femoral primitiva, el extremo proximal del stent debe colocarse al menos 1 cm por debajo del origen de la arteria femoral superficial. Para impedir la implicación de la arteria poplítea por debajo de la rodilla, el extremo distal del stent debe colocarse por encima del plano de los epicondilos femorales.

BENEFICIOS CLÍNICOS

- Mejora la permeabilidad luminal (flujo sanguíneo) a través de las arterias femoropoplíteas situadas por encima de la rodilla
- Reduce las reintervenciones
- Mejora la calidad de vida del paciente

CONTRAINDICACIONES

- Estenosis que no puedan dilatarse para permitir el paso de la vaina introductora.
- Colocación de stents en vasos arteriales donde puedan exacerbar las fugas de la arteria.
- Pacientes que no puedan recibir el tratamiento antiplaquetario o anticoagulante adecuado.

ADVERTENCIAS

- **Se ha identificado una señal de un mayor riesgo de mortalidad tardía tras el uso de balones recubiertos de paclitaxel y stents liberadores de paclitaxel para el tratamiento de la arteriopatía femoropoplíteas, que comienza aproximadamente 2-3 años después del tratamiento, cuando se compara con el uso de dispositivos no recubiertos de fármaco. No se tiene ninguna certeza respecto a la magnitud y el mecanismo del mayor riesgo de mortalidad tardía, incluido el efecto de la exposición reiterada a dispositivos recubiertos de paclitaxel. Los médicos deberán informar a sus pacientes de esta señal de mortalidad tardía y de las ventajas y los riesgos de las opciones de tratamiento disponibles.**
- Las personas alérgicas a la aleación de níquel y titanio (nitinol) pueden sufrir reacciones alérgicas a este implante.
- Las personas alérgicas al paclitaxel o a compuestos relacionados estructuralmente con él pueden sufrir reacciones alérgicas a este implante.
- No implante stents con una cantidad total de fármaco de más de 3 mg de paclitaxel. Estudios clínicos han demostrado la seguridad y la eficacia de la implantación de varios stents periféricos liberadores de fármaco Zilver PTX con una cantidad total máxima de fármaco de hasta 3 mg de paclitaxel (esto es, una longitud total de 320 mm de stents).^{1,2,3,4} Una dosis total de fármaco de 3 mg de paclitaxel tampoco se asocia a efectos genotóxicos o toxicológicos reproductivos, aunque se han documentado efectos genotóxicos o toxicológicos reproductivos adversos con dosis mucho mayores de paclitaxel, de más de 20 veces el máximo permitido en el tratamiento con el stent liberador de fármaco Zilver PTX.^{5,6} El margen seguro del stent liberador de fármaco Zilver PTX se verificó adicionalmente en estudios con animales que demostraron la ausencia de efectos sistémicos o regionales tras la colocación de stents liberadores de fármaco Zilver PTX con densidades de dosis de paclitaxel de hasta cuatro veces el nivel nominal (esto es, 12 µg/mm² en vez de los 3 µg/mm² nominales), o tras la colocación de stents liberadores de fármaco Zilver PTX con más de tres veces la dosis clínica máxima total (esto es, 10,5 mg en vez del máximo clínico de 3 mg).
- Este producto de un solo uso no está diseñado para ser reutilizado. Cualquier intento de reprocesar, esterilizar o reutilizar el dispositivo puede ocasionar su contaminación biológica o química, o el fallo de la integridad mecánica del dispositivo.
- Compruebe visualmente la integridad del envase estéril. No utilice el dispositivo si el envase estéril está dañado o se ha abierto accidentalmente antes de su uso.
- Inspeccione visualmente el dispositivo, prestando especial atención a la presencia de acodamientos, dobleces y roturas. No lo utilice si detecta alguna anomalía que pudiese impedir su correcto funcionamiento. Notifíquelo a Cook Medical para obtener una autorización de devolución.
- Las restricciones del flujo que queden después del despliegue del stent (p. ej., estenosis o disecciones residuales proximales o distales, o flujo de salida distal deficiente) pueden aumentar el riesgo de trombosis del stent. Al finalizar el procedimiento deberán determinarse los flujos de entrada y salida, y considerarse la conveniencia de tomar medidas adicionales (p. ej., angioplastia transluminal percutánea adicional, colocación de más stents o «bypass» distal) si es necesario para mantener unos buenos flujos de entrada y salida.
- El stent está concebido como implante permanente.
- No se recomienda implantar el stent periférico liberador de fármaco Zilver PTX en mujeres que estén embarazadas o planeen quedarse embarazadas en los 12 meses siguientes, ni en varones que planeen tener hijos en los 9 meses siguientes, ya que se desconocen los efectos reproductivos y genotóxicos del stent en humanos. La lactancia deberá evitarse durante los 6 meses siguientes a la implantación del producto, ya que existe la posibilidad de que la exposición al paclitaxel produzca reacciones adversas en bebés lactantes.

PRECAUCIONES

Antes del uso

- Este dispositivo solamente pueden utilizarlo profesionales sanitarios cualificados.
- Este producto está concebido para que lo utilicen médicos con formación y experiencia en técnicas vasculares diagnósticas e intervencionistas. Deben emplearse las técnicas habituales para procedimientos vasculares intervencionistas.
- El dispositivo no está indicado para utilizarse en el tratamiento de reestenosis intrastent.
- No lo almacene a más de 25 °C (77 °F), con desviaciones breves permitidas a entre 15 °C y 30 °C (entre 59 °F a 86 °F). Almacénelo en un lugar fresco, seco y oscuro. Evite la exposición prolongada a la luz. El dispositivo ha de protegerse de la humedad.
- Debe tenerse cuidado al administrar paclitaxel simultáneamente con sustratos o inhibidores de las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450.
- Durante el procedimiento y después de él deberá administrarse tratamiento antiplaquetario o anticoagulante de acuerdo con las normas asistenciales del centro.
- Si se van a colocar varios stents solapados, estos deberán tener una composición similar (esto es, aleación de níquel y titanio [nitinol]).



Este símbolo en la etiqueta indica que hay componentes del sistema de implantación que contienen cobalto (Co) —una sustancia tóxica para la reproducción y cancerígena (Clase 1B)— en un nivel superior al 0,1 % p/p. Sin embargo, los componentes del sistema de implantación contienen cobalto en forma de aleación de cobalto (o aleación de acero inoxidable con cobalto), que no aumenta el riesgo de cáncer ni tiene efectos reproductivos adversos según la información científica actual.

Manipulación del dispositivo

- La manipulación del stent periférico liberador de fármaco Zilver PTX requiere el uso de control fluoroscópico.
- No esponga el sistema de implantación a disolventes orgánicos (p. ej., alcohol).
- No utilice sistemas mecánicos de inyección con el sistema de implantación.
- No lave el dispositivo con medios de contraste.
- No intente extraer el stent del sistema introductor antes de su uso.

1. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Zeller T, Roubin GS, Burket MW, Khatib Y, Snyder SA, Ragheb AO, White JK, Machan LS; Zilver PTX Investigators. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4:495-504. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962324.

2. Dake MD, Scheinert D, Tepe G, Tessarek J, Fanelli F, Bosiers M, Ruhlmann C, Kaveladze Z, Lottes AE, Ragheb AO, Zeller T; Zilver PTX Single-Arm Study Investigators. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther.* 2011;18:613-623. doi: 10.1583/11-3560.1.

3. Yokoi H, Ohki T, Kichikawa K, Nakamura M, Komori K, Nanto S, O'Leary EE, Lottes AE, Snyder SA, Dake MD. Zilver PTX post-market surveillance study of paclitaxel-eluting stents for treating femoropopliteal artery disease in Japan: 12-month results. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2016;9:271-277. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.035.

4. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Machan LS, Snyder SA, O'Leary EE, Ragheb AO, Zeller T. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation.* 2016;133:1472-1483. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900.

5. Tinwell H and Ashby J. Genetic toxicity and potential carcinogenicity of taxol. *Carcinogenesis* 1994; 15 (8): 1499-1501.

6. Physician's Desk Reference, 52nd edition, Medical Economics Inc, 1998, pp 762-766.

- Para asegurar un soporte adecuado del sistema durante el desplazamiento, el despliegue y la extracción, deberá utilizarse una guía de 0,89 mm (0,035 inch). Si se utilizan guías hidrofílicas, deben mantenerse totalmente activadas. Si se utiliza una guía de un diámetro más pequeño, es posible que se produzca un despliegue parcial del stent. Posibles consecuencias del despliegue parcial son:
 - Prolongación del procedimiento (lo que implica, p. ej., una mayor exposición a la radiación y al contraste)
 - Necesidad de utilizar otro stent
 - Intervención secundaria (p. ej., incisión vascular)
- Si encuentra resistencia durante el avance del sistema de implantación, no intente introducirlo por la fuerza. Extraiga el sistema de implantación y sustitúyalo por uno nuevo. Si se sigue tratando de hacer avanzar el dispositivo por la fuerza, es posible que se produzca un despliegue parcial del stent. Posibles consecuencias del despliegue parcial son:
 - Prolongación del procedimiento (lo que implica, p. ej., una mayor exposición a la radiación y al contraste)
 - Necesidad de utilizar otro stent
 - Intervención secundaria (p. ej., incisión vascular)
- No gire el sistema de implantación durante la introducción o el despliegue. El giro del dispositivo puede dificultar o imposibilitar su despliegue o su desplazamiento sobre la guía.
- Asegúrese de no presionar accidentalmente el seguro rojo antes de que se desee desplegar el stent.

Colocación del stent

- Antes de quitar el seguro del dispositivo, asegúrese de que el extremo distal de la vaina estabilizadora esté dentro de la vaina introductora. Si no se hace así, el stent puede resultar dañado y puede provocarse compresión del stent al desplegar este.
- Si siente mucha resistencia al comenzar el despliegue, no lo fuerce. Extraiga con cuidado el sistema de implantación sin desplegar el stent y sustitúyalo por uno nuevo.
- No se recomienda cambiar la posición del stent una vez que este se haya yuxtapuesto con la pared vascular. Una vez iniciado el despliegue del stent, la vaina de retracción del stent no puede hacerse avanzar de nuevo y el stent no puede recapturarse.

Extracción del dispositivo

- Después del despliegue del stent, si nota resistencia durante la retirada del sistema de implantación, extraiga con cuidado el sistema de implantación y la guía conjuntamente.
- Si sigue sintiendo resistencia durante la extracción conjunta del sistema de implantación y la guía, extraiga conjuntamente la guía, el sistema de implantación y la vaina introductora.

Después del procedimiento

- Se recomienda evaluar periódicamente el dispositivo mientras permanezca implantado.
- Si se realizan otros procedimientos, el stent colocado puede resultar dañado o desalojado.

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD SOBRE LA RM



Este símbolo significa que el dispositivo es «MR Conditional» (esto es, seguro bajo ciertas condiciones de la RM).

Los pacientes que tengan implantado el stent periférico liberador de fármaco Zilver PTX pueden someterse a RM de manera segura en las siguientes condiciones. Si no se dan estas condiciones, el paciente puede resultar lesionado.

- Valor o valores nominales del campo magnético estático: 1,5 T o 3 T
- Campo magnético de gradiente espacial máximo: 24 T/m (2400 gauss/cm)
- Excitación de RF: Circularmente polarizada (CP)
- Tipo de bobina transmisora de RF: Bobina transmisora de cuerpo entero, bobina transmisora-receptora de RF de cabeza
- SAR máximo de cuerpo entero: 2,0 W/kg (modo de funcionamiento normal)
- Límites de la duración de la exploración: SAR promedio de cuerpo entero de 2,0 W/kg para 15 minutos de RF continua (una secuencia de exploraciones o una serie de exploraciones consecutivas sin interrupciones)
- Artefacto de la imagen de RM: La presencia de este implante puede producir un artefacto de la imagen de 15 mm.

Si no se incluye información sobre un parámetro específico, no hay condiciones asociadas a ese parámetro.

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS POSIBLES

Las reacciones adversas posibles que pueden producirse incluyen las siguientes: • reacción alérgica al tratamiento con anticoagulantes o antitrombóticos, o al medio de contraste • reacción alérgica a la aleación de níquel y titanio (nitinol) • aterioembolia (síndrome del dedo del pie azul) • aneurisma arterial • rotura arterial • trombosidad arterial • fístula arteriovenosa • muerte • disección • embolia • fiebre • hematoma y hemorragia • reacciones de hipersensibilidad • infección • infección y formación de abscesos en el lugar de acceso • isquemia que requiera intervención (derivación o amputación de dedos del pie, del pie o de la pierna) • oclusión • dolor/molestias • formación de pseudoaneurismas • insuficiencia renal • reestenosis de la arteria tratada con stent • embolización del stent • yuxtaposición incorrecta de los stents • migración del stent • fractura de filamentos del stent • perforación o rotura del vaso • espasmo vascular • empeoramiento de la claudicación y dolor en reposo.

Aunque no se esperan efectos sistémicos, consulte el vademécum Physicians' Desk Reference para obtener más información sobre los acontecimientos adversos posibles observados con el paclitaxel. Es posible que existan acontecimientos adversos, no descritos en la fuente anterior, exclusivos del revestimiento con el fármaco paclitaxel: • reacción alérgica o inmunitaria al revestimiento de fármaco • alopecia • anemia • transfusión de hemoderivados • síntomas gastrointestinales • discrasias sanguíneas (como leucopenia, neutropenia y trombocitopenia) • cambios en las enzimas hepáticas • cambios histológicos en la pared del vaso, como inflamación, lesión celular o necrosis • migraña o artralgia • mielosupresión • neuropatía periférica.

PRESENTACIÓN

Se suministra esterilizado con óxido de etileno. La bolsa de papel de aluminio exterior no es estéril y protege el contenido de la luz y la humedad. La bolsa interior es la barrera estéril y es un envase de apertura rápida. Tras la esterilización, la bolsa se envasa adicionalmente en una caja.

Este producto se suministra con una tarjeta de implante, que deberá entregarse al paciente una vez que la haya rellenado el profesional sanitario.

SEÑAL DE MORTALIDAD TARDÍA CON LOS DISPOSITIVOS RECUBIERTOS DE PACLITAXEL

Un metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados publicado en diciembre de 2018 por Katsanos et al.⁷ identificó un mayor riesgo de mortalidad tardía a 2 años y posteriormente cuando se utilizaron balones recubiertos de paclitaxel y stents liberadores de paclitaxel para el tratamiento de la arteriopatía femoropoplíteas.

En respuesta a estos datos, la FDA realizó un metaanálisis a nivel de pacientes de datos de seguimiento a largo plazo de ensayos fundamentales aleatorizados precomercialización de dispositivos recubiertos de paclitaxel utilizados para tratar enfermedades femoropoplíteas utilizando los datos clínicos disponibles hasta mayo de 2019. El metaanálisis también mostró una señal de mortalidad tardía en sujetos de estudio tratados con dispositivos recubiertos de paclitaxel, cuando se compararon con pacientes tratados con dispositivos sin recubrimiento. En concreto, en los tres ensayos aleatorizados con un total de 1090 pacientes y datos disponibles de 5 años, la tasa bruta de mortalidad fue del 19,8 % (intervalo: 15,9 %-23,4 %) en los pacientes tratados con dispositivos recubiertos de paclitaxel, frente al 12,7 % (intervalo: 11,2 %-14,0 %) en los sujetos tratados con dispositivos no recubiertos. El riesgo relativo de una mayor mortalidad a 5 años fue de 1,57 (intervalo de confianza del 95 %: 1,16-2,13), que se corresponde con un aumento relativo de mortalidad del 57 % en pacientes tratados con dispositivos recubiertos con paclitaxel.

Como se presentó en la Reunión del Comité Consultivo de la FDA de junio de 2019, un metaanálisis independiente de datos a nivel de pacientes similares suministrados por VIVA Physicians, una organización de medicina vascular, informó de resultados similares, con un cociente de riesgos instantáneos de 1,38 (intervalo de confianza del 95 %: 1,06-1,80). Se han realizado y se están realizando análisis adicionales diseñados específicamente para evaluar la relación de la mortalidad con los dispositivos recubiertos de paclitaxel. La presencia y la magnitud del riesgo de mortalidad tardía debe interpretarse con cautela, debido a las diversas limitaciones de los datos disponibles, lo que incluye intervalos de confianza amplios debido al reducido tamaño de la muestra, la combinación de estudios de diferentes dispositivos recubiertos de paclitaxel que no fueron pensados para combinarse, cantidades considerables de datos de estudio perdidos, ausencia de indicios claros de un efecto de la dosis de paclitaxel en la mortalidad y ausencia de un mecanismo fisiopatológico identificado para las muertes tardías.

Cuando se comparan con los dispositivos no recubiertos, los balones y los stents recubiertos de paclitaxel mejoran el flujo sanguíneo a las piernas y reducen la probabilidad de que haya que repetir los procedimientos para reabrir los vasos sanguíneos bloqueados. Las ventajas de los dispositivos recubiertos de paclitaxel (p. ej., menos reintervenciones) deberán considerarse en los pacientes individuales junto con los riesgos posibles (p. ej., mortalidad tardía).

En el estudio clínico aleatorizado del Zilver PTX,⁸ las estimaciones de mortalidad de Kaplan Meier a 2, 3 y 5 años son 5,4 % (intervalo de confianza del 95 %: 3,0 %-7,9 %), 10,3 % (7,0 %-13,6 %) y 19,1 % (14,2 %-24,1 %), respectivamente, en el caso de todos los pacientes tratados con el dispositivo de tratamiento Zilver PTX, y 5,7 % (1,8 %-9,5 %), 10,7 % (5,6 %-15,9 %) y 17,1 % (10,0 %-24,2 %), respectivamente, en el caso de los pacientes tratados solamente con el dispositivo de control de angioplastia transluminal percutánea/stent metálico sin recubrimiento ($P = 0,60$). Las publicaciones de estudios observacionales de gran tamaño no han identificado un mayor riesgo de mortalidad con el stent liberador de fármaco Zilver PTX; Secemsky et al.⁹ informaron de tasas de mortalidad similares durante 4 años para el stent liberador de fármaco y el stent metálico sin recubrimiento en pacientes claudicantes ($P = 0,55$) y con isquemia crítica de las extremidades ($P = 0,52$); Freisinger et al.¹⁰ informaron de un cociente de riesgos instantáneos de 1,01 (intervalo de confianza del 95 %: 0,83-1,23) a 5 años para el stent liberador de fármaco frente al stent metálico sin recubrimiento; Katsuki et al.¹¹ informaron de un cociente de riesgos instantáneos de 0,89 (intervalo de confianza del 95 %: 0,66-1,19) a 5 años para el stent liberador de fármaco frente a dispositivos sin paclitaxel.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Como los niveles sistémicos de paclitaxel observados tras la colocación del stent en los ensayos clínicos fueron extremadamente bajos y desaparecieron rápidamente, ($C_{max} < 10 \text{ ng/mL}$; $< 1 \text{ ng/mL}$ tras 8 horas), no es probable que haya interacciones detectables del paclitaxel con otros fármacos administrados simultáneamente. El metabolismo del paclitaxel es catalizado por CYP2C8 y CYP3A4, que son isoenzimas del citocromo P450.

7. Katsanos K, et al. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e011245.

8. Dake MD, et al. Paclitaxel-coated Zilver PTX Drug-Eluting Stent treatment does not result in increased long-term all-cause mortality compared to uncoated devices. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019; <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02324-4>

9. Secemsky EM, et al. Drug-eluting stent implantation and long-term survival following peripheral artery revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2636-2638.

10. Freisinger E, et al. Mortality after use of paclitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *Eur Heart J.* 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz698.

11. Katsuki T, et al. Mortality risk following application of a paclitaxel-coated stent in femoropopliteal lesions. *J Endovasc Ther.* 2019; doi:10.1177/1526602819870309

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con el stent periférico liberador de fármaco Zilver PTX. Al no haber estudios clínicos formales de interacciones farmacológicas, debe tenerse cuidado al administrar paclitaxel simultáneamente con sustratos o inhibidores de las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450.

RECOMENDACIONES SOBRE EL PRODUCTO

Ilustraciones

Colocación de varios stents

Si se requiere la colocación de varios stents en un paciente para cubrir toda la longitud de la lesión, deben tenerse en cuenta las siguientes recomendaciones:

- En relación con el lugar de la lesión, en primer lugar debe colocarse un stent en el área distal del estrechamiento, y luego en los lugares proximales (esto es, el segundo stent debe colocarse proximal respecto al colocado con anterioridad).
- Los stents colocados en tándem deben solaparse para que cubran por completo la lesión.
- Si se van a colocar varios stents solapados, estos deberán tener una composición similar (esto es, aleación de níquel y titanio [nitinol]).
- No implante más de una cantidad total máxima de fármaco de 3 mg de paclitaxel (esto es, una longitud total de 320 mm de stents).

Tamaño del stent

1. Determine el tamaño adecuado del stent después de una evaluación diagnóstica completa. El despliegue del stent debe realizarse utilizando control fluoroscópico. Mida la longitud de la lesión que se quiera tratar para determinar la longitud requerida del stent. Tenga en cuenta que las superficies proximal y distal del stent deberán cubrir toda la zona que se quiera tratar.
Nota: El stent periférico liberador de fármaco Zilver PTX está diseñado para no acortarse tras el despliegue.
- El stent está recomendado para utilizarse en las arterias femoropoplíteas situadas por encima de la rodilla y que tengan un diámetro vascular normal de entre 4 y 7 mm. Mida el diámetro del vaso de referencia (proximal y distal respecto a la lesión) y utilice el diámetro de referencia MAYOR como base para elegir el tamaño del stent adecuado.
- El tamaño del stent debe seleccionarse de forma que el diámetro del stent sin comprimir sea como mínimo 1 mm mayor que el diámetro vascular normal y no más de 2 mm mayor que el diámetro vascular normal.

Introducción del stent

1. Compruebe visualmente la integridad del envase estéril. No utilice el dispositivo si el envase estéril está dañado o se ha abierto accidentalmente antes de su uso.
2. Inspeccione visualmente el dispositivo, prestando especial atención a la presencia de acodamientos, dobleces y roturas. No lo utilice si detecta alguna anomalía que pudiese impedir su correcto funcionamiento. Notifíquelo a Cook Medical para obtener una autorización de devolución.
3. Obtenga acceso al sitio utilizando una vaina de 6 Fr con un diámetro interior mínimo de 2,1 mm.
4. Para asegurar un soporte adecuado del sistema, introduzca una guía de 0,89 mm (0,035 inch). Si se utilizan guías hidrofílicas, deben mantenerse totalmente activadas.
5. La dilatación previa a la colocación del stent es opcional y se realiza a criterio del médico.
6. Antes de hacer avanzar el sistema sobre la guía y de introducir el sistema en el organismo, utilice una jeringa para lavar la luz para guía del dispositivo y el stent con solución salina o solución salina heparinizada a través del conector del dispositivo. No lave el dispositivo con medios de contraste. Lave la luz de la guía hasta que salgan unas gotas de solución salina por la punta del dispositivo (**figura 2**). A continuación, coloque suavemente un dedo sobre el orificio terminal del dispositivo y vuelva a lavar hasta que puedan verse unas gotas de solución salina saliendo entre el extremo de la vaina y la punta del dispositivo (**figura 3**).
7. Utilizando guía fluoroscópica, haga avanzar el sistema de implantación sobre la guía de 0,89 mm (0,035 inch) a través de la vaina introductora hasta que los marcadores distales radiopacos de oro del stent hayan sobrepasado el lugar de la lesión que se quiera tratar (**figura 4**).
Nota: Si encuentra resistencia durante el avance del sistema de implantación, no intente introducirlo por la fuerza. Extraiga el sistema de implantación y sustitúyalo por uno nuevo.
Nota: Asegúrese de que el extremo distal de la vaina estabilizadora esté dentro de la vaina introductora.
Atención: El giro del dispositivo puede dificultar o imposibilitar su despliegue o su desplazamiento sobre la guía.

Alineación y despliegue del stent

1. Utilizando guía fluoroscópica, tire del sistema de implantación hacia atrás hasta que este quede ligeramente tenso y los marcadores radiopacos del stent estén alineados con la lesión (**figura 5**).
2. Quite el seguro del dispositivo presionando suavemente el botón de seguridad rojo en la dirección indicada en la **figura 6**.
3. Inicie el despliegue del stent haciendo girar lentamente la rueda de accionamiento con el pulgar del dispositivo en la dirección mostrada en la **figura 7**.
Nota: Si nota una alta resistencia en la rueda de accionamiento con el pulgar antes del despliegue del stent, no fuerce el despliegue. Retire con cuidado el sistema del stent sin desplegar este.
4. El giro de la rueda de accionamiento con el pulgar retirará la vaina de retracción del stent.
Nota: Confirme visualmente que los marcadores radiopacos del stent aún están alineados con la posición deseada. Corrija la posición si es necesario.
Nota: El despliegue del stent comenzará cuando los marcadores radiopacos distales del stent hayan sobrepasado la banda marcadora de la vaina (consulte la **figura 1** para identificar los marcadores de la vaina y del stent). No se recomienda cambiar la posición del stent una vez que este se haya yuxtapuesto con la pared vascular. No es posible recapturar el stent periférico liberador de fármaco Zilver PTX ni volverlo a introducir en la vaina, ya que la vaina de retracción del stent no puede volverse a avanzar. Consulte el apartado **Colocación de varios stents** de estas instrucciones de uso para obtener información sobre los casos en que el stent no se puede colocar en la lesión.
5. El stent estará desplegado por completo cuando el extremo distal de la vaina de retracción se haya retraído hasta sobrepasar los marcadores radiopacos proximales del stent (**figura 8**).

Con posterioridad al despliegue del stent

1. Utilizando guía fluoroscópica, retire conjuntamente todo el sistema de implantación sobre la guía hasta introducirlo en la vaina introductora y extraerlo del organismo. Retire el sistema de implantación de la guía.
Nota: Después del despliegue del stent, si nota resistencia durante la retirada del sistema de implantación, extraiga con cuidado el sistema de implantación y la guía conjuntamente.
Si sigue sintiendo resistencia durante la extracción conjunta del sistema de implantación y la guía, extraiga conjuntamente la guía, el sistema de implantación y la vaina introductora.
2. Realice una angiografía arterial para comprobar que el dispositivo esté totalmente desplegado. Si hay una expansión incompleta en el interior del stent en algún punto situado a lo largo de la lesión, después del despliegue puede aplicarse dilatación con balón (angioplastia transluminal percutánea estándar) a criterio del médico.
Nota: Las restricciones del flujo que queden después del despliegue del stent (p. ej., estenosis o disecciones residuales proximales o distales, o flujo de salida distal deficiente) pueden aumentar el riesgo de trombosis del stent. Al finalizar el procedimiento deberán determinarse los flujos de entrada y salida, y considerarse la conveniencia de tomar medidas adicionales (p. ej., angioplastia transluminal percutánea adicional, colocación de más stents o «bypass» distal) si es necesario para mantener unos buenos flujos de entrada y salida.
3. Extraiga la guía y la vaina introductora del paciente.
4. Cierre la incisión de acceso según resulte adecuado.
5. Deseche el dispositivo de acuerdo con las pautas del centro.

REFERENCIAS

Estas instrucciones de uso se basan en la experiencia de médicos o en la bibliografía publicada por ellos. Si desea más información sobre la bibliografía disponible, consulte a su representante comercial local de Cook.

ELIMINACIÓN DE DISPOSITIVOS

Este dispositivo puede resultar contaminado por sustancias potencialmente infecciosas de origen humano y debe enrollarse para desecharse conforme a las pautas del centro.

INFORMACIÓN PARA EL ASESORAMIENTO DE LOS PACIENTES

Informe al paciente según sea necesario respecto a las advertencias, precauciones, contraindicaciones, medidas a tomar y limitaciones de uso relevantes que debe conocer el paciente.

Cuando esté disponible, puede utilizarse el sitio web EUDAMED (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>), junto con el UDI básico de este producto (0827002CIRL202011054026AM), para localizar el Resumen sobre seguridad y funcionamiento clínico de este producto.

La información dirigida al paciente puede consultarse en cookmedical.eu/patient-implant-information.

NOTIFICACIÓN DE INCIDENTES GRAVES

Todos los incidentes graves relacionados con este dispositivo deben notificarse a Cook Medical y a las autoridades competentes del país en el que se utilizó el dispositivo.

EESTI

RAVIMIT ERITAV PERIFEEERNE STENT ZILVER® PTX®

SEADME KIRJELDUS

Ravimit eritav perifeerne stent Zilver PTX on nikli titaani sulamist (nitinoolist) valmistatud iselaienev stent, mis on kaetud ravimi paklitakseeliga. Kuldmarkerid stendi mõlemas otsas tagavad nähtavuse fluoroskoopias. Stent on painduv piludega toru, mis on eellaaditud 2,1 mm (6 Fr) paigaldussüsteemi. Stendi paigaldamist juhikate paigaldussüsteemi käepidemel vastavat sõrmetast pöörates.

Table 1. Ravimit eritava perifeerse stendi Zilver PTX ja paigaldussüsteemi omaduste ülevaade

Ravimit eritav perifeerne stent Zilver PTX	
Saadaolevad stendi pikkused	40, 60, 80, 100, 120, 140 mm
Saadaolevad stendi läbimõõdud	5, 6, 7, 8 mm
Stendi materjal	Nikli titaani sulam (nitinol) kuldmarkeritega
Ravimkate	Paklitakseel

Paigaldussüsteem	
Saadaolevad paigaldussüsteemi pikkused	80, 125 cm
Juhtetraadi ühilduvus	0,89 mm (0,035 tolli (inch))
Paigaldussüsteemi välisläbimõõt	2,1 mm (6 Fr)
Sisestusümbris	6 Fr (minimaalne ID 2,1 mm)

Ravimit eritav perifeerne stent Zilver PTX on kaetud paklitakseeli API-ga (aktiivne farmatseutiline koostisosa), kasutades patenteeritud protsessi. Abiained, polümeere, kandjaid, sideaineid, muid materjale ega muid seadme modifikatsioone ei kasutata.

Paklitakseeli võib ekstraheerida jugapuu koorest, okstest või paklitakseeli võib toota taimerakkude fermentatsiooni teel, kasutades selleks spetsiaalset taimerakutüve. Mõlemal juhul puhastatakse ja kontsentreeritakse paklitakseeli kolonnkromatograafia, kristallimise ja ümberkristallimisega.

Toimivusnäitajad

Seadme funktsioone ja põhiomadusi kirjeldatakse allpool.

Paigaldussüsteem – paigaldussüsteemi ülesanne on viia stent läbi 6 Fr sisestusümbrise, üle eelnevalt paigutatud 0,035-tollise (inch) juhtetraadi ettenähtud asukohta. See säilitab stendi asukoha paigaldamise ajal.

Paigaldussüsteemil on järgmised omadused (Joonis 1):

- Paigaldussüsteemi pikkused 80 cm või 125 cm sihtkohale lähenemiseks.
- Paigaldussüsteemi ots
 - Atrumaatiline – ots on disainitud nii, et see oleks anatoomia suhtes atraumaatiline.
 - Painduv – ots on disainitud nii, et see oleks painduv sisseviimisel ja kehast eemaldamisel.
- Röntgenkontrastne – distaalne markerriba võimaldab paigaldussüsteemi fluoroskoopilist nähtavust.
- Sissetõmbeümbris – stent paigaldatakse sissetõmbeümbrise kontrollitud väljatõmbamise teel sõrmketa abil. Stendi peatus hoiab stendi asendit, kui ümbris stendi paljastamiseks tõmbub proksimaalselt tagasi.
- Stabiilsesiv ümbris – pakub painduvat tuge ja kaitseb sissetõmbeümbrisele ja sisemisele kateetri seadme sisestamise ja eemaldamise ajal.
- Sõrmketas – võimaldab stendi ühe käega, samm-sammult paigaldada. See ei võimalda stenti uuesti kinni võtta.
- Kaitsekork – takistab sõrmketa pöörlemist enne stendi kavandatud paigaldamist. Sihtkohas paigaldamise alustamiseks tuleb see välja lülitada.
- Lueri muhv – võimaldab kinnitada süstla, et loputada juhtetraadi valendikku ja stendi asukohta paigaldussüsteemi sees enne kehasse sisestamist. Muhv võimaldab juhtetraadi sisestamise ajal proksimaalselt väljuda.

Stent – stent peab avaldama pärast paigaldamist soone sisevalendikule välissuunalist radiaaljõudu, tagades stenditüve piirkonna läbitavuse. See on kaetud ravimiga paklitakseel. Tabelis 3 on toodud stentide suurused ja paklitakseeli nominaalne üldkogus iga stendi kohta, võttes aluseks doosi määratud tiheduse 3 µg/mm².

Stendil Zilver PTX on järgmised omadused:

- stent on valmistatud nikli-titaani sulamist (nitinool), mis võimaldab sellel kehatemperatuuril pärast paigaldamist ise laieneda.
- röntgenkontrastus – stendi mõlemas otsas olevad kuldmarkerid tagavad nähtavuse fluoroskoopias.
- stendil olev paklitakseeli (PTX) ravimkate vähendab restenoosi, pärsides silelihasrakkude proliferatsiooni ja neointimaalset hüperplaasiat pärast paigaldamist.
- stent on painduv piludega toru, mis on ette nähtud veresoone toetamiseks, säilitades selle painduvuse pärast paigaldamist.
- stent on mõeldud kasutamiseks püsimplantaadina.

Seadme ühilduvus

- 0,89 mm (0,035-tolline (inch)) juhtetraat
- 6 Fr sisestusümbris minimaalse läbimõõduga 2,1 mm
- Süstal
- Dilatatsiooni ballooni. Eel- ja järel dilatatsiooniks on soovitatav kasutada sobiva suurusega balloonsüsteemi
- Füsioloogiline lahus või hepariniseeritud füsioloogiline lahus
- Kontrastained*

* Märkus. Paigaldussüsteemi välimine osa sobib kokku kontrastainega. Seadet ei tohi kontrastainega loputada. (vt jaotist Ettevaatusabinõud)

Kvalitatiivne ja kvantitatiivne teave

Iga stent koosneb nikli titaani sulamist (nitinool), kuldmarkeritest ja paklitakseeli ravimist.

Tabel 2. Kvalitatiivne ja kvantitatiivne teave

Kvalitatiivne teave Seadme materjalid		Kvantitatiivne teave Kaal (g)
Nikli titaani sulam (nitinool)	Stent	Kuni 0,50
Kuld	Kuldmarkerid	Kuni 0,0080
Paklitakseel	Ravim	Vt allpool

Tabelis 3 on toodud stentide suurused ja paklitakseeli nominaalne üldkogus iga stendi kohta, võttes aluseks doosi määratud tiheduse 3 µg/mm².

Tabel 3. Stendi suurused ja paklitakseeli üldkogus

Stendi suurus (läbimõõt x pikkus, mm)	6 Fr
	Paklitakseeli kokku (µg/stent)
5 x 40	383
6 x 40	383
7 x 40	383
8 x 40	356
5 x 60	552
6 x 60	552
7 x 60	552
8 x 60	579
5 x 80	722
6 x 80	722
7 x 80	722
8 x 80	757
5 x 100	934
6 x 100	934
7 x 100	934
8 x 100	935
5 x 120	1103
6 x 120	1103
7 x 120	1103
8 x 120	1112
5 x 140	1273
6 x 140	1273
7 x 140	1273

Patsientide populatsioon

Täiskasvanud patsiendid, kellel on põlvest kõrgemate femoropopliteaalsete arterite sümptomaatiline vaskulaarne haigus.

Sihtkasutaja

Seadet võib kasutada üksnes väljaõppe saanud tervishoiutöötaja. Toode on ette nähtud kasutamiseks arstidele, kel on väljaõppe ja kogemused veresoonte diagnostiliste ning sekkuvate ravivõtete osas. Kasutada tuleb veresoonte sekkuvate protseduuride tavapäraseid ravivõtteid.

Kokkupuude kudedega

See seade puutub kokku kehakudedega ja verega vastavalt selle kavandatud kasutusele.

Toimivuspõhimõtted

Seade Zilver PTX asetatakse eelpaigutatud juhtetraadi kohale ja viiakse läbi sisestuskesta sihtkohta. Paigaldussüsteemi distaalses otsas olevad röntgenkontrastsed markerribad tagavad nähtavuse fluoroskoopial stendi sisestamise ja paigaldamise ajal.

Stenti ei ole võimalik käsitsi sisestada. Asukohta jõudnud stendi paigaldamist juhitakse käepidemel vastavat sõrmketa pöörates. Stent peab avaldama pärast paigaldamist soone sisevalendikule välissuunalist radiaaljõudu, tagades stenditüve piirkonna läbitavuse. Pärast paigaldamist pakub stent tuge kui ka säilitab veresoones painduvuse.

Paklitakseeli (PTX) ravimkate vähendab restenoosi, pärsides silelihasrakkude proliferatsiooni ja neointimaalset hüperplaasiat pärast paigaldamist.

KAVANDATUD KASUTUS

Ravimit eritav perifeerne stent Zilver® PTX® on ette nähtud valendiku läbitavuse parandamiseks, avaldades põlvest kõrgemate femoropopliteaalsete arterite sisesinaale välja poole suunatud radiaalset jõudu.

KASUTUSNÄIDUSTUSED

Ravimit eritav perifeerne stent Zilver® PTX® on näidustatud *de novo* või restenoosiliste sümptomaatiliste kahjustuste raviks põlvest ülevalpool asuvate reie-õndlaarterite, viitesoone läbimõõduga 4 kuni 7 mm sümptomaatiliste veresoonteahaiuse ravimiseks.

Reie peaarteri kaasamise vältimiseks tuleb stendi proksimaalne ots paigaldada vähemalt 1 cm võrra pindmise reiararteri algusest allapoole. Allpool põlve asuva õndlaarteri kaasamise vältimiseks tuleb stendi distaalne ots paigutada reie põndapealiste tasandist ülespoole.

KLIINILINE KASU

- Parandab valendiku läbitavust (verevoolu) põlvest kõrgemate femoropopliteaalsete arterite kaudu
- Vähendab kordussekumisi
- Parandab patsiendi elukvaliteeti

VASTUNÄIDUSTUSED

- Stenoos, mida ei ole võimalik sisestusümbrise läbiviimiseks laiendada.
- Arteri stentimine, millesse stendi paigaldamine võib arteri lekkimist suurendada.
- Patsiendid, kes ei saa sobivat antiagregant- ja/või antikoagulantravi.


HOIATUSED

- On tuvastatud suurenenud hilineva suremuse ohu signaal pärast paklitakseeliga kaetud balloone ja paklitakseeli eritavate stentide kasutamist reie-õndlaarterite veresoonteahaiuse korral alates ligikaudu 2–3 aastat pärast ravi, võrreldes ravimkatketa seadmete kasutamisega. Selle suurenenud hilineva suremuse ohu ulatus ja mehhanism, sh korduv paklitakseeliga kaetud seadme toime, ei ole selged. Arstidel tuleb seda hilineva suremuse signaali ning võimalike ravivalikutega seotud kasu ja ohte oma patsientidega arutada.**

- Nikli-titaanisulami (nitinool) suhtes allergilistel isikutel võib tekkida allergiline reaktsioon selle implantaadi vastu.
- Paklitakseeli või struktuurilt sarnaste ühendite suhtes allergilistel isikutel võib tekkida allergiline reaktsioon selle implantaadi vastu.
- Ärge implanteerige stente, mille ravimi kogus on suurem kui 3 mg paklitakseeli. Mitme ravimit eritava perifeerse stendi Zilver PTX implanteerimise ohus ja efektiivsuse maksimaalse ravimi koguhulgaga kuni 3 mg paklitakseeli (st stendi kogupikkus 320 mm) on kindlaks tehtud kliinilistes uuringutes.^{1,2,3,4} Ravimi koguanuss 3 mg paklitakseeli ei ole samuti seotud genotoksiliste või reproduktiivtoksiliste mõjudega; kuigi kahjulikke genotoksilisi või reproduktiivtoksilisi toimeid on teatatud palju suuremate paklitakseeli annuste puhul, mis on rohkem kui 20 korda suuremad kui ravil ravimit eritava stendiga Zilver PTX.^{5,6} Ravimit eritava stendi Zilver PTX ohutusvaru kontrolliti täiendavalt loomkatsetes, mis ei näidanud süsteemset ega piirkondlikku toimet pärast ravimit eritavate stentide Zilver PTX paigaldamist, mille paklitakseeli doositihedus on kuni neli korda suurem nominaaltasemest (st 12 µg/mm² nominaalse 3 µg/mm² asemel) või pärast ravimit eritavate stentide Zilver PTX paigaldamist rohkem kui kolmekordse maksimaalse kliinilise koguanussiga (st 10,5 mg kliinilise maksimumi 3 mg asemel).
- See ühekordselt kasutatav meditsiiniseade ei ole ette nähtud korduskasutamiseks. Taastootlemise, resteriiliseerimise ja/või taaskasutamise katsed võivad põhjustada saastumist bioloogiliste või keemiliste ainetega ja/või seadme mehaanilise terviklikkuse rikkeid.
- Kontrollige visuaalselt steriilse pakendi terviklikkust. Ärge kasutage, kui steriilne pakend on enne kasutamist kahjustatud või tahtmatult avatud.
- Kontrollige seadet vaieldes, pöörates erilist tähelepanu väanetele, painetele ja punumistele. Ärge kasutage, kui leiate defekti, mille tõttu seade ei ole nõuetekohaselt töökorras. Tagastamisloa saamiseks teavitage sellest ettevõtet Cook Medical.
- Suured stendi paigaldamist jäanud voolukitsendused (nt allesjäänud proksimaalne või distaalne stenoos või dissektsioon) või halb distaalne väljavool) võivad suurendada stendi tromboosi ohtu. Protseduuri lõpetamisel tuleb hinnata sisse- ja väljavoolu ning vajaduse korral kaaluda täiendava meetmeid (nt täiendav PTA, täiendav stentimine või distaalne sünteerimine) hea sisse- ja väljavoolu hoidmiseks.
- stent on mõeldud kasutamiseks püsimplantaadina.
- Naistel, kes on rasedad või kavatsevad järgmise 12 kuu jooksul rasestuda, või meestel, kes kavatsevad järgmise 9 kuu jooksul lapsi saada, ei ole soovitatav kasutada ravimit eritavat perifeerset stenti Zilver PTX, kuna pole teada reproduktiiv- ja genotoksiline toime inimestele. Imetamise tuleb vältida 6 kuud pärast toote implanteerimist, kuna kokkupuude paklitakseeliga võib rinnaga toidetavatel imikutel põhjustada kõrvaltoimeid.

ETTEVAATUSABINÕUD

Enne kasutamist

- Seadet võivad kasutada üksnes väljaõppe saanud tervishoiutöötajad.
- Toode on ette nähtud kasutamiseks arstidele, kel on väljaõppe ja kogemused veresoonte diagnostiliste ja sekkuvate ravivõtete osas. Kasutada tuleb veresoonte sekkuvate protseduuride puhul tavapäraseid ravivõtteid.
- Seade ei ole näidustatud kasutamiseks stendisisese restenoosi raviks.
- Mitte hoiustada temperatuuril üle 25 °C (77 °F), lubatavad kõrvalkaldumised 15 °C kuni 30 °C (59 °F kuni 86 °F). Hoidke pimedas, kuivas ja jahedas kohas. Vältige pikaajalist valguse käes hoidmist. Seadet tuleb kaitsa niiskuse eest.
- Tuleb olla ettevaatlik paklitakseeli samaaegsel annustamisel tsütokroomi P450 isoensüüme CYP2C8 ja CYP3A4 teadaolevate substraatide või inhibiitoritega.
- Protseduuri ajal ja järel tuleb manustada raviastuse nõuete kohaselt trombotsüüdi- või hüübimisvastast ravi.
- Kui mitu stenti tuleb paigaldada kattuvalt, peaksid need olema sarnase koostisega (st nikli-titaanisulam (nitinool)).
-  See sümbol märgistusel näitab, et paigaldussüsteemi komponendid sisaldavad üle 0,1 massiprotsendi osas koobaltit (Co), mis on reproduktiivtoksiline ja kantserogeenne aine (kategooria 1B). Kuid paigaldussüsteemi komponendid sisaldavad koobaltit koobaltsulamina (või koobaltit sisaldava roosteava barase sulamina), mis praegustes teaduslike tõenduste kohaselt ei põhjusta vähihohtu ega kahjulikku toimet viljakusele.

Seadme käsitlemine

- Ravimit eritava perifeerse stendi Zilver PTX käsitlemine peab toimuma fluoroskoopilise vaatluse all.
- Vältige paigaldussüsteemi kokkupuudet orgaaniliste lahustitega (nt alkoholiiga).
- Ärge kasutage koos paigaldussüsteemiga elektrilisi injeksioonisüsteeme.
- Ärge loputage seadet kontrastainega.
- Ärge püüdke stenti enne kasutamist sisestussüsteemist eemaldada.
- Sisestamisel, paigaldamisel ja eemaldamisel tuleb süsteemi piisava toe tagamiseks kasutada 0,89 mm (0,035-tollist (inch)) juhtetraati. Hüdrofiilsete juhtetraatide kasutamisel tuleb need hoida täielikult aktiveerituna. Väiksema läbimõõduga juhtetraadi kasutamine võib lõppeda stendi osalise avanemisega. Osalise avanemise võimalikud tagajärjed on järgmised.
 - Protseduuri pikenedamine (nt lisanduv kiirguse / kontrastaine toime)
 - Täiendava stendi vajadus
 - Sekundaarne sekkumine (nt sisselõige veresoonde)
- Takistuse kohtamisel paigaldussüsteemi edasilükkamisel ärge rakendage läbimiseks jõudu. Eemaldage paigaldussüsteem ja asendage see uue seadmega. Jätkuv jõu kasutamine läbimiseks võib lõppeda stendi osalise avanemisega. Osalise avanemise võimalikud tagajärjed on järgmised.
 - Protseduuri pikenedamine (nt lisanduv kiirguse / kontrastaine toime)
 - Täiendava stendi vajadus
 - Sekundaarne sekkumine (nt sisselõige veresoonde)
- Ärge väänake paigaldussüsteemi sisestamise või paigaldamise ajal. Seadme väänamine võib selle paigaldamise ja/või üle juhtetraadi suunamise raskeks või võimatuks muuta.
- Jälgi, et punane kaitseklukk ei oleks enne stendi paigaldamissoovi tahtmatult alla vajutatud.

Stendi paigaldamine

- Enne seadme kaitsekluku lahutamist veenduge, et stabiliseeriva ümbrise distaalne ots asub sisestusümbrises. Vastasel juhul võib stent paigaldamisel saada kahjustada ja/või kokkusurutud.
- Kui paigaldamise alustamisel on tunda suurt takistust, ärge suruge sisse. Tõmmake paigaldussüsteem ettevaatlikult välja ilma stenti paigaldamata ja asendage see uue seadmega.
- Kui stent on vastu veresoone seinaga asetunud, ei ole selle ümberpaigutamine enam soovitatav. Pärast stendi paigaldamise alustamist ei ole selle sissetõmbemüüri enam võimalik edasi viia ega stenti tagasi tõmmata.

Seadme eemaldamine

- Kui pärast stendi paigaldamist ilmneb paigaldussüsteemi tagasiõtmisel takistus, eemaldage ettevaatlikult tervikuna koos paigaldussüsteem ja juhtetraat.
- Kui paigaldussüsteemi ja juhtetraadi tervikuna eemaldamisel ilmneb endiselt takistus, eemaldage tervikuna koos juhtetraat, paigaldussüsteem ja sisestusümbris.

Protseduuri järgselt

- Sees olemise perioodil on soovitatav seadet perioodiliselt hinnata.
- Täiendavate protseduuride korral võivad tekkida paigaldatud stendi kahjustused/nihkumine.

- Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Zeller T, Roubin GS, Burket MW, Khatib Y, Snyder SA, Ragheb AO, White JK, Machan LS; Zilver PTX Investigators. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4:495-504. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962324.
- Dake MD, Scheinert D, Tepe G, Tessarek J, Fanelli F, Bosiers M, Ruhlmann C, Kaveladze Z, Lottes AE, Ragheb AO, Zeller T; Zilver PTX Single-Arm Study Investigators. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther*. 2011;18:613-623. doi: 10.1583/11-3560.1.
- Yokoi H, Ohki T, Kichikawa K, Nakamura M, Komori K, Nanto S, O'Leary EE, Lottes AE, Snyder SA, Dake MD. Zilver PTX post-market surveillance study of paclitaxel-eluting stents for treating femoropopliteal artery disease in Japan: 12-month results. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2016;9:271-277. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.035.
- Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Machan LS, Snyder SA, O'Leary EE, Ragheb AO, Zeller T. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation*. 2016;133:1472-1483. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900.
- Tinwell H and Ashby J. Genetic toxicity and potential carcinogenicity of taxol. *Carcinogenesis* 1994; 15 (8): 1499-1501.
- Physician's Desk Reference, 52nd edition, Medical Economics Inc, 1998, pp 762-766.

MRI OHUTUSTEAVE



See märk näitab, et seadet on testitud tingimustes lubatud kasutada MRI uuringus.

Patsienti, kellel on ravimit eritav perifeerne stent Zilver PTX, võib ohutult skaneerida järgmistel tingimustel. Nende tingimuste eiramine võib põhjustada patsiendi vigastusi.

- Staatlise magnetvälja nimiväärtus(ed): 1,5 T või 3 T
- Maksimaalne ruumivälja gradient: 24 T/m (2400 gauss/cm)
- RF-ergastus: tsirkulaarselt polariseeritud (CP)
- RF saajamähise tüüp: kogu keha saajamähis, pea RF saatja/vastuvõtja mähis
- Maksimaalne kogu keha SAR: 2,0 W/kg (tavaline töörežiim)
- Skaneerimise kestuse piirangud: 2,0 W/kg kogu keha keskmine SAR 15-minutilise pideva raadiosageduse korral (jada või järjestikused seeriad/skannid ilma pausideta)
- MR-kujutise artefakt: selle implantaadi olemasolu võib põhjustada 15 mm suuruse artefakti.

Kui teavet konkreetse parameetri kohta ei ole lisatud, pole selle parameetriga seotud tingimusi.

VÕIMALIKUD KÕRVALNÄHUD

Võimalikud kõrvalnähud on muu hulgas järgmised: • allergiline reaktsioon antikoagulandi ja/või antitrombootilise ravi või kontrastaine suhtes • allergiline reaktsioon nikli titaani sulamile (nitinol) • ateroemboolia (siniste varvaste sündroom) • arteri aneurüsm • arteri rebend • arteri tromboos • arteriovenoosne fistul • surm • dissektsioon • emboolia • palavik • hematoom/veritsemine • ülitundlikkusreaktsioonid • infektsioon • infektsiooni/abstessi teke juurdepääsukohal • sekkumised (sünteerimist või varba, jalaalaba või sääre amputeerimist) nõude isheemia • oklusioon • valu/ebamugavustunne • pseudoaneurüsmi moodustumine • neerupuudulikkus • stenditud arteri restenoos • stendi emboliseerumine • stendi valeasetus • stendi kohalt liikumine • stendi varda murdumine • veresoone mulgustumine või rebenemine • veresoone spasm • käimisnõrkuse/puhkeasendis valu tugevnemine.

Kuigi süsteemside toimeid ei ole ette näha, lugege arsti teabematerjalist Physicians' Desk Reference lisateavet võimalike paklitakseeli kasutamisel tekkivate kõrvalnähtude kohta. Ravimit paklitakseeli sisaldav katektihel võib põhjustada järgmisi ainalaadseid kõrvalnähte, mida ei ole üalaloodud allikas kirjeldatud: • allergiline/immunoloogiline reaktsioon ravimiga katektihel • alopeetsia • aneemia • verekomponentide ülekannet • seedetrakti sümptomid • hematoloogiline düskraasia (sh leukopeenia, neutropeenia, trombotsütopeenia) • maksaensüümide muutused • veresoone seinahistoloogilised muutused, sh põletik, rakukahjustus või nekroos • müalgia/algria • müelosupressioon • perifeerne neuropaatia.

TARNEVIIS

Tarnitakse etteleenoksiidiga steriliseerituna. Väline fooliumist kott on mittesteriilne ja kaitseb sisu valguse ja niiskuse eest. Sisemine kott on steriilne barjäär ja see on lahikooritav pakend. Pärast steriliseerimist pakitakse kott karpis.

Seadmega on kaasas implantaadi kaart, mis tuleb anda patsiendile pärast selle täitmist tervishoiutöötaja poolt.

HILINEVA SUREMUSE SIGNAAL PAKLITAKSEELIGA KAETUD SEADMETE JAOKS

2018. a detsembris avaldatud Katsanose jt⁷ randomiseeritud kontrolliga uuringute metaanalüüs näitas suurenenud hilineva suremuse ohtu 2 või enam aastat pärast paklitakseeliga kaetud ballooneid ja paklitakseeli eritavate stentide kasutamist reie-õndlaarterite haiguse raviks.

Vastuseks neile andmetele viis FDA läbi turustamiselsete randomiseeritud kontrolliga telguringute pikaajalise järelkontrolli patsienditaseme metaanalüüsi paklitakseeliga kaetud seadmete kasutamise kohta reie-õndlaarterite haiguse raviks 2019. a mai seisuga avaldatud kliiniliste andmete põhjal. See metaanalüüs näitas samuti hilineva suremuse signaali paklitakseeliga kaetud seadmetega ravitud uuringus osalejatel katta seadmetega ravitud patsientidega võrreldes. Sealhulgas moodustas üldine suremus 3 randomiseeritud uuringus kokku 1090 patsiendi ja kasutatavate 5-aastase perioodi andmetega paklitakseeliga kaetud seadmetega ravitud patsientidel 19,8% (vahemikus 15,9%–23,4%) võrreldes 12,7%-ga (vahemikus 11,2%–14,0%) katta seadmetega ravitud patsientidel. Suhteline suurenenud suremuse oht 5 aasta järele moodustas 1,57 (95% usaldusvahemik 1,16–2,13), mis vastab suremuse suhtelisele suurenemisele 57% võrra paklitakseeliga kaetud seadmetega ravitud patsientidel.

FDA nõuandekomitee 2019. aasta juunis toimunud koosolekul esitletu kohaselt teatas vaskulaarmeditsiini organisatsiooni VIVA Physicians samaste patsienditaseme andmete sõltumatu metaanalüüs samalaadsetest leidudest riskisuhtega 1,38 (95% usaldusvahemik 1,06–1,80). Süü suremuse ja paklitakseeliga kaetud seadmete seadmete suremises loodud täiendavalt analüüsi on juba teostatud ning ka käimas. Hilineva suremuse ohtu olemasolu ja ulatust tuleb tõlgendada ettevaatusega seoses kasutatavate andmetega seotud mitmete piirangutega, nagu laiad usaldusvahemikud väikeste valimite tõttu, kooskasutamise mitte ettenähtud erinevaid paklitakseeliga kaetud seadmeid puudutavate uuringute ühendamine, oluline hulk puuduvaid uuringuandmeid, selgete tõendite puudumine paklitakseeli annuse mõjust suremusele ning hilinevate surmade kindlaksmääramata patofüsioloogiline mehhanism.

Katta seadmetega võrreldes parandavad paklitakseeliga kaetud ballooneid ja stentid verevoolu jalgedesse ning vähendavad kordusprotseduuride tõenäosust ummistunud veresoonte taasavamiseks. Paklitakseeliga kaetud seadmete eeliseid (nt taasekkumiste vähenemine) üksikute patsientide jaoks tuleb kaaluda koos võimalike ohtudega (nt hilineva suremus).

Zilver PTX randomiseeritud kliinilises uuringus moodustasid⁸ Kaplan-Meieri suremushinnangud 2, 3 ja 5 aasta möödumisel vastavalt 5,4% (95% usaldusvahemik 3,0%–7,9%), 10,3% (7,0%–13,6%) ja 19,1% (14,2%–24,1%), vastavalt kõigil patsientidel, keda raviti raviseadmega Zilver PTX ja 5,7% (1,8%–9,5%), 10,7% (5,6%–15,9%) ja 17,1% (10,0%–24,2%) vastavalt kõigil patsientidel, keda raviti üksnes kontrollseadmega PTA/BMS ($P = 0,60$). Ülatulike vaatlusuringute publikatsioonid ei ole näidanud suurenenud suremusriski Zilver PTX ravimit eritava stendi kasutamisel; Secemsky et al.⁹ teatasid võrreldavatest 4-aastastest suremusmääradest ravimit eritava stendi kasutamisel võrreldes palja metallstendiga lonkavaltel ($P = 0,55$) ja kriitilise jäsemeisheemia patsientidel ($P = 0,52$); Freisinger et al.¹⁰ teatasid ravimit eritava stendi 5-aastastest ohumäärast 1,01 (95% usaldusvahemik 0,83–1,23) palja metallstendiga võrreldes; Katsuki et al.¹¹ teatasid ravimit eritava stendi 5-aastastest ohumäärast 0,89 (95% usaldusvahemik 0,66–1,19) paklitakseelita seadmetega võrreldes.

KOOSTOIMED TEISTE RAVIMITEGA

Kuna kliinilistes uuringutes olid paklitakseeli süsteemsed tasemed pärast stendi paigaldamist äärmiselt madalad ja kadusid kiiresti ($C_{max} < 10 \text{ ng/mL}$; $< 1 \text{ ng/mL}$ 8 tunni pärast), ei ole paklitakseeli võimalik koostoime samaaegselt manustatud ravimitega tõenäoliselt tuvastatav. Paklitakseeli metabolismi katalüüsivad CYP2C8 ja CYP3A4, mis on tsütokroom P450 isoenüümid.

Ravimit eritava perifeerse stendi Zilver PTX jaoks pole ametlikke ravimite koostoime uuringuid läbi viidud. Ametlike ravimite koostoime kliiniliste uuringute puudumisel tuleb paklitakseeli samaaegsel annustamisel tsütokroomi P450 isoenüümide CYP2C8 ja CYP3A4 teadaolevate substraatide või inhibiitoritega olla ettevaatlik.

SOOVITUD TOOTE KASUTAMISEKS

Illustratsioonid

Mitme stendi paigaldamine

Kui patsiendil on vaja paigaldada kahjustuse pikkuse katmiseks mitu stenti, tuleb järgida järgmisi soovitusi.

1. Esma!t tuleb stentida kahjustuse koha suhtes distaalne ahend ning seejärel proksimaalsed ahendid (st teine stent tuleb paigutada eelnevalt paigutatud stendi suhtes proksimaalselt).
2. Paarina paigutatavad stendid peavad olema ülekattega kahjustuse täielikuks katmiseks.
3. Kui mitu stenti tuleb paigaldada kattuvalt, peaksid need olema sarnase koostisega (st nikli-titaanisulam (nitinol)).
4. Ärge implanteerige rohkem kui maksimaalne ravimi kogus 3 mg paklitakseeli (st stendi kogupikkus on 320 mm).

Stendi suuruse valimine

- Pärast täieliku diagnostilist hindamist määrake kindlaks stendi õige suurus. Stent tuleb paigaldada fluoroskoopilise vaatluse all. Stendi vajaliku pikkuse määramiseks mõõtke ravitava kahjustuse pikkus. Stendi proksimaalne ja distaalne osa peavad katma kogu sihtpiirkonna.
- **Märkus.** Ravimit eritav perifeerne stent Zilver PTX on konstrueeritud paigaldamiseks mitte lühenema.
- Stenti on soovitatav kasutada põlvest ülalpool asuvas reie-õndlaarterites viitesoone läbimõõduga 4 kuni 7 mm.
- Mõõte referentssoone diameeter (kahjustusest proksimaalselt ja distaalselt) ja lähtuge stendi sobiva suuruse valimisel SUURIMAST referentsdiameetrist.
- Stendi suurus tuleb valida nii, et stendi kitsendamata läbimõõt on vähemalt 1 mm ja mitte üle 2 mm võrra suurem viitesoone läbimõõdust.

Stendi sisestamine

1. Kontrollige võimaliselt steriilse pakendi terviklikkust. Ärge kasutage, kui steriilne pakend on enne kasutamist kahjustatud või tahmatult avatud.
2. Kontrollige seadet vaadeldes, pöörates erilist tähelepanu väanetele, painetele ja purunemistele. Ärge kasutage, kui leiate defekti, mille tõttu seade ei ole nõuetekohaselt töökorras. Tagastamisloa saamiseks teavitage sellest ettevõtet Cook Medical.
3. Looge ligipääs antud kohale, kasutades 6 Fr ümbrist vähima siseläbimõõduga 2,1 mm.
4. Süsteemi piisava toe tagamiseks sisestage 0,89 mm (0,035-tolline (inch)) juhtetraat. Hüdrofiilsete juhtetraatide kasutamisel tuleb need hoida täielikult aktiveerituna.
5. Soovi korral võib stendi arsti äranägemisel enne paigaldamist eelnevalt dilateerida.
6. Enne süsteemi viimist üle traadi ja süsteemi kehase sisestamist loputage seadme juhtetraadi valendikku ja stenti süstla abil seadme muhvi kaudu füsioloogilise lahuse või hepariniseeritud füsioloogilise lahusega. Ärge loputage seadet kontrastainega.
Loputage traadi valendikku, kuni seadme otsast väljub mõni tilk füsioloogilist lahust (**joonis 2**). Järgmisena asetage sõrm õrnalt seadme otsaavale ja loputage uuesti, kuni ümbrise otsa ja seadme otsa vahel väljub mõni tilk füsioloogilist lahust (**joonis 3**).
7. Viige paigaldussüsteem fluoroskoopilise vaatluse all üle 0,89 mm (0,035-tollise (inch)) juhtetraadi läbi sisestusümbrise, kuni stendil olevad distaalsed röntgenkontrastsed markerid jäävad kahjustuse koha taha (**joonis 4**).
Märkus. Takistuste kohtamisel paigaldussüsteemi edasilükkamisel ärge rakendage läbimise jõudu. Eemaldage paigaldussüsteem ja asendage see uue seadmega.
Märkus. Jälgige, et stabiliseeriva ümbrise distaalne ots oleks sisestusümbrise sees.

7. Katsanos K, et al. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e011245.

8. Dake MD, et al. Paclitaxel-coated Zilver PTX Drug-Eluting Stent treatment does not result in increased long-term all-cause mortality compared to uncoated devices. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019; <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02324-4>

9. Secemsky EM, et al. Ravimit eritava stendi implantaatsioon ja pikaajaline elumus pärast vereringe taastamist perifeeris arteris. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2636–2638.

10. Freisinger E, et al. Mortality after use of paclitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *Eur Heart J.* 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz698.

11. Katsuki T, et al. Mortality risk following application of a paclitaxel-coated stent in femoropopliteal lesions. *J Endovasc Ther.* 2019; doi:10.1177/1526602819870309

Ettevaatus! Seadme väänamine võib selle paigaldamise ja/või üle juhtetraadi suunamise raskeks või võimatuks muuta.

Stendi joondamine ja paigaldamine

1. Tõmmake paigaldussüsteemi fluoroskoopilise vaatluse all tagasi, kuni paigaldussüsteemis pole lõtku ja stendi röntgenkontrastsed markerid on kahjustusega joondatud (**joonis 5**).
2. Vabastage seadme kaitseklukk, vajutades õrnalt punast ohutusnuppu **joonisel 6** näidatud suunas.
3. Alustage stendi paigaldamist, pöörates seadmel olevat sõrmetkat aeglaselt **joonisel 7** näidatud suunas.

Märkus. Kui enne stendi paigaldamist on sõrmetkat pööraselt tunda suurt takistust, ärge paigaldage seadet jõuga. Tõmmake stendisüsteem stenti paigaldamata ettevaatlikult välja.

4. Sõrmetkat pööraselt tõmmataks sissetõmbumisriie üle stendi tagasi.

Märkus. Kontrollige visuaalselt joondumist stendi röntgenkontrastsete markerite soovitud asendiga. Vajaduse korral muutke asendit.

Märkus. Stendi paigaldamine algab, kui stendi distaalset röntgenkontrastset markerit on liikunud ümbrise tähisribast mööda (ümbrise ja stendi markerite tuvastamiseks vaadake **joonist 1**). Kui stent on vastu vereosone seinu juba asunud, ei ole selle ümberpaigutamise enam soovitatav. Ravimit eritava perifeerse stendi Zilver PTX tagasitõmbamine või ümbrisesse tõmbamine ei ole võimalik, kuna stenti sissetõmbumisriie ei saa uuesti edasi lükata. Teavet vahele jäetud kahjustuste kohta lugege käesolevate kasutusjuhiste osast **mitme stendi paigaldamine**.

5. Stent on paigaldatud täies pikkuses, kui sissetõmbumisriie distaalne ots on tõmmatud stendi proksimaalsetest röntgenkontrastsetest markeritest mööda (**joonis 8**).

Pärast stendi paigaldamist

1. Tõmmake kogu paigaldussüsteem ühtse seadmena fluoroskoopilise vaatluse all üle juhtetraadi sisestusümbrisesse ja kehist välja. Eemaldage paigaldussüsteem juhtetraadilt.

Märkus. Kui pärast stendi paigaldamist ilmneb paigaldussüsteemi tagasivõtmisel takistust, eemaldage ettevaatlikult tervikuna koos paigaldussüsteem ja juhtetraat. Kui paigaldussüsteemi ja juhtetraadi tervikuna eemaldamisel ilmneb endiselt takistust, eemaldage tervikuna koos juhtetraat, paigaldussüsteem ja sisestusümbris.

2. Seadme täieliku paigaldamise kontrollimiseks tehke arteri angiogramm. Kui stent on kahjustuse piirkonnas mingis punktis ebapiisavalt laiinenud, võib seda arsti äranägemisel laiendada paigaldusjärgselt ballooni abil (standardne PTA).

Märkus. Pärast stendi paigaldamist jäänud voolukitsendused (nt allesjäänud proksimaalne või distaalne stenoos või dissektsioon või halb distaalne väljavool) võivad suurendada stendi tromboosi ohtu. Protseduuri lõpetamisel tuleb hinnata sisse- ja väljavoolu ning vajaduse korral kaaluda täiendavaid meetmeid (nt täiendav PTA, täiendav stentimine või distaalne šunteerimine) hea sisse- ja väljavoolu hoidmiseks.

3. Eemaldage juhtetraat ja sisestusümbrisi patsiendist.
4. Sulgege juurdepääsuhaav asjakohasel viisil.
5. Kõrvaldage seade asutuse eeskirjade kohaselt.

VIITED

Käesolevad kasutusjuhised põhinevad arstide kogemusel ja/või nende poolt avaldatud kirjandusel. Teavet saadaoleva kirjanduse kohta küsige oma kohalikult Cooki müügiesindajalt.

SEADMETE KASUTUSELT KÕRVALDAMINE

Seade võib olla saastunud potentsiaalselt nakkusohutlike inimpõrtilu ainetega ning see tuleb kõrvaldamiseks rõngasse keerata asutuse eeskirjade kohaselt.

PATSIENDI NÕUSTAMISE TEAVE

Palun teavitage patsienti vajaduse korral olulistest hoiatustest, ettevaatusabinõudest, vastunäidustustest, võetavatest meetmetest ja kasutuspiirangutest, millest patsient peaks teadlik olema.

Kui see on saadaval, saab selle toote ohutuse ja kliinilise toimimise kokkuvõtte (SSCP) leidmiseks kasutada EUDAMEDi veebisaiti (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>) koos selle toote BUDI-ga (0827002CIRL202011054026AM).

Stendiüle suunatud teabele pääsete juurde aadressil cookmedical.eu/patient-implant-information.

OHUJUHTUMISTEST TEATAMINE

Kui seadmega on esinenud ohujuhtum, tuleb sellest teavitada Cook Medicali ja selle riigi pädevat asutust, kus seadet kasutati.

FRANÇAIS

ENDOPROTHÈSE PÉRIPHÉRIQUE À LIBÉRATION DE PRINCIPE ACTIF ZILVER® PTX®

DESCRIPTION DU DISPOSITIF

L'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX est une endoprothèse auto-expansible en alliage de nickel et titane (nitinol), recouverte de paclitaxel. Des marqueurs-or à chaque extrémité de l'endoprothèse assurent la visibilité sous fluoroscopie. L'endoprothèse est un tube flexible à fentes, préchargé dans un système de largage de 2,1 mm (6 Fr). Le déploiement de l'endoprothèse est contrôlé en tournant la molette sur la poignée du système de largage.

Tableau 1 : Aperçu des caractéristiques de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX et du système de largage

Endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX	
Longueurs d'endoprothèse disponibles	40, 60, 80, 100, 120, 140 mm
Diamètres d'endoprothèse disponibles	5, 6, 7, 8 mm
Matériau du stent	Alliage de nickel et titane (Nitinol) avec marqueurs-or
Revêtement médicamenteux	Paclitaxel
Système de largage	
Longueurs du système de largage disponibles	80, 125 cm
Guide compatible	0,89 mm (0,035 inch)
Diamètre externe du système de largage	2,1 mm (6 Fr)
Gaine d'introduction	6 Fr (DI minimum de 2,1 mm)

Les endoprothèses périphériques à libération de principe actif Zilver PTX sont recouvertes de paclitaxel PPA (principe pharmaceutique actif) selon un procédé exclusif. Il n'y a pas d'excipients, de polymères, de supports, de liants, d'autres matériaux ou d'autres modifications du dispositif.

Le paclitaxel peut être extrait de l'écorce, des branches et des aiguilles de l'if, ou du paclitaxel peut être produit à partir de la fermentation de cellules végétales à l'aide d'une souche spécifique de cellules végétales. Dans les deux cas, le paclitaxel est purifié et concentré par chromatographie sur colonne, cristallisation et recristallisation.

Caractéristiques de performance

La fonction et les principales caractéristiques du dispositif sont décrites ci-dessous.

Système de largage : la fonction du système de largage est de faire avancer l'endoprothèse à travers une gaine d'introduction de 6 Fr, sur un fil-guide prépositionné de 0,035 inch jusqu'à son emplacement prévu. Il maintient la position de l'endoprothèse pendant le déploiement.

Les caractéristiques du système d'introduction sont les suivantes (Fig.1) :

- Longueur du système de largage de 80 cm ou 125 cm pour l'approche de l'emplacement cible.
- Extrémité du système de largage
 - Extrémité atraumatique : l'extrémité est conçue pour être atraumatique par rapport à l'anatomie.
 - Flexible : l'extrémité est conçue pour être flexible pendant l'introduction et le retrait du corps.
- Radio-opacité : le marqueur annulaire distal permet une visibilité fluoroscopique du système de largage.
- Gaine rétractable : l'endoprothèse est déployée par retrait contrôlé de la gaine rétractable à l'aide de la molette. La butée de l'endoprothèse maintient la position de l'endoprothèse lorsque la gaine se retire en direction proximale pour révéler l'endoprothèse.
- Gaine de stabilité : fournit un support flexible et une protection pour la gaine rétractable et le cathéter interne pendant l'introduction et le retrait du dispositif.
- Molette : permet de déployer l'endoprothèse d'une seule main, étape par étape. Elle ne permet pas la récupération de l'endoprothèse.
- Bouton de sécurité : empêche la rotation de la molette avant le déploiement prévu de l'endoprothèse. Elle doit être débrayée pour initier le déploiement à l'emplacement cible.
- Embout Luer : permet de fixer une seringue pour rincer la lumière pour guide et l'emplacement de l'endoprothèse à l'intérieur du système de largage, avant l'introduction dans le corps. L'embout permet la sortie proximale du guide pendant l'introduction.

Endoprothèse : l'endoprothèse est conçue pour exercer une force radiale vers l'extérieur sur la lumière interne du vaisseau, établissant ainsi la perméabilité dans la région prothésée. Elle est recouverte de paclitaxel. Le tableau 3 présente les tailles d'endoprothèse et la quantité totale nominale de paclitaxel sur chaque endoprothèse basée sur une densité de dose établie de 3 µg/mm².

L'endoprothèse Zilver PTX présente les caractéristiques suivantes :

- L'endoprothèse est fabriquée à partir d'un alliage de nickel et titane (nitinol), ce qui lui permet de s'auto-expanser à la température du corps lors de son déploiement.
- Radio-opacité : des marqueurs-or à chaque extrémité de l'endoprothèse assurent la visibilité sous fluoroscopie.
- Le revêtement de paclitaxel (PTX) sur l'endoprothèse réduit la resténose en inhibant la prolifération des cellules musculaires lisses et l'hyperplasie néointimale après le déploiement.
- L'endoprothèse se compose d'un tube flexible à fentes, conçu pour fournir un support tout en maintenant la flexibilité intravasculaire lors de son déploiement.
- L'endoprothèse est destinée à être utilisée comme implant permanent.

Compatibilité du dispositif

- Guide de 0,89 mm (0,035 inch)
- Gaine d'introduction de 6 Fr avec un DI minimum de 2,1 mm
- Seringue
- Ballonnets de dilatation. Pour la pré-dilatation et la post-dilatation, il est recommandé d'utiliser un cathéter à ballonnet de taille appropriée
- Sérum physiologique ou sérum physiologique hépariné
- Produit de contraste*

* Remarque : La partie externe du système de largage est compatible avec les produits de contraste. Ne pas rincer le dispositif avec un produit de contraste (voir la section Précautions).

Informations qualitatives et quantitatives

Chaque endoprothèse est composée d'un alliage de nickel et titane (nitinol), de marqueurs-or et de paclitaxel.

Tableau 2 : Informations qualitatives et quantitatives

Informations qualitatives Matériau du dispositif		Informations quantitatives Poids (g)
Alliage de nickel et de titane (nitinol)	Stent	Jusqu'à 0,50
Or	Marqueurs-or	Jusqu'à 0,0080
Paclitaxel	Médicament	Voir ci-dessous

Le **tableau 3** présente les tailles d'endoprothèse et la quantité totale nominale de paclitaxel sur chaque endoprothèse basée sur une densité de dose établie de 3 µg/mm².

Tableau 3 : Tailles d'endoprothèse et quantité totale de paclitaxel

Taille d'endoprothèse (diamètre x longueur, mm)	6 Fr
	Paclitaxel total (µg/endoprothèse)
5 x 40	383
6 x 40	383
7 x 40	383
8 x 40	356
5 x 60	552
6 x 60	552
7 x 60	552
8 x 60	579
5 x 80	722
6 x 80	722
7 x 80	722
8 x 80	757
5 x 100	934
6 x 100	934
7 x 100	934
8 x 100	935
5 x 120	1103
6 x 120	1103
7 x 120	1103
8 x 120	1112
5 x 140	1273
6 x 140	1273
7 x 140	1273

Catégorie de patients

Patients adultes présentant une maladie vasculaire symptomatique des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou.

Utilisateur prévu

L'utilisation de ce dispositif est réservée à un professionnel de santé ayant la formation nécessaire. Ce produit est destiné à l'usage de médecins ayant acquis la formation et l'expérience nécessaires aux techniques vasculaires diagnostiques et interventionnelles. Recourir aux techniques standard pour les procédures vasculaires interventionnelles.

Contact avec le tissu organique

Ce dispositif est en contact avec les tissus corporels et le sang, conformément à son utilisation prévue.

Principes de fonctionnement

Le dispositif Zilver PTX est placé sur un guide prépositionné et avancé à travers une gaine d'introduction, jusqu'à l'emplacement cible. Des anneaux avec marqueur radio-opaque à l'extrémité distale du système de largage permettent une visibilité sous fluoroscopie pendant l'introduction et le déploiement de l'endoprothèse. Elle ne peut pas être chargée à la main. Une fois en position, le déploiement de l'endoprothèse est contrôlé en tournant la molette sur la poignée du système de largage. Après son déploiement, l'endoprothèse est conçue pour exercer une force radiale vers l'extérieur sur la lumière interne du vaisseau, établissant ainsi la perméabilité dans la région prothésée. L'endoprothèse est conçue pour fournir un support et conserver une certaine souplesse dans le vaisseau lors de son déploiement.

Le revêtement de paclitaxel (PTX) réduit la resténose en inhibant la prolifération des cellules musculaires lisses et l'hyperplasie néointimale après le déploiement.

UTILISATION PRÉVUE

L'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver® PTX® est destinée à améliorer la perméabilité luminale en appliquant une force radiale vers l'extérieur sur la paroi interne des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou.

INDICATIONS

L'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver® PTX® est indiquée pour le traitement des lésions symptomatiques *de novo* ou resténotiques dans le cadre d'une maladie vasculaire native des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 7 mm. Afin d'éviter d'impliquer l'artère fémorale commune, l'extrémité proximale de l'endoprothèse doit être placée à au moins 1 cm en dessous de l'origine de l'artère fémorale superficielle. Pour éviter d'impliquer l'artère poplitée au-dessus du genou, l'extrémité distale de l'endoprothèse doit être placée au-dessus du plan des épicondyles fémoraux.

BÉNÉFICES CLINIQUES

- Améliore la perméabilité luminale (flux sanguin) des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou
- Réduit les réinterventions
- Améliore la qualité de vie du patient

CONTRE-INDICATIONS

- Sténoses qui ne peuvent pas être dilatées pour permettre le passage de la gaine d'introduction.
- Pose d'endoprothèse dans un vaisseau artériel où une fuite de l'artère pourrait être aggravée par la mise en place d'une endoprothèse.
- Les patients qui ne peuvent pas recevoir un traitement antiplaquettaire et/ou anticoagulant approprié.

AVERTISSEMENTS

Un signe de risque accru de mortalité tardive a été identifié suivant l'emploi de ballonnets recouverts de paclitaxel et d'endoprothèses à libération de paclitaxel pour une maladie artérielle fémoro-poplitée commençant environ 2 à 3 ans après le traitement par rapport à l'utilisation de dispositifs non recouverts de produit actif. L'ampleur et le mécanisme du risque de mortalité tardive accru, notamment l'impact d'une exposition répétée au dispositif recouvert de paclitaxel, sont mal connus. Les médecins doivent parler de ce signe de mortalité tardive et des bénéfices et risques associés aux options thérapeutiques disponibles avec leurs patients.

- Les personnes allergiques à l'alliage de nickel et titane (nitinol) peuvent présenter une réaction allergique à cet implant.
- Les personnes allergiques au paclitaxel ou à des composés structurellement apparentés peuvent subir une réaction allergique à cet implant.
- Ne pas implanter d'endoprothèses avec une quantité médicamenteuse totale supérieure à 3 mg de paclitaxel. La sécurité et l'efficacité de l'implantation de plusieurs endoprothèses périphériques à libération de principe actif Zilver PTX avec une quantité médicamenteuse totale supérieure à 3 mg de paclitaxel (c'est-à-dire une longueur totale prothésée de 320 mm) ont été établies lors d'études cliniques.^{1,2,3,4} Une dose totale de 3 mg de paclitaxel n'est pas non plus associée à des effets génotoxiques ou toxicologiques sur la reproduction, bien que des effets génotoxiques ou toxicologiques sur la reproduction aient été signalés pour des doses de paclitaxel beaucoup plus élevées, soit plus de 20 fois la dose maximale autorisée dans le cadre du traitement avec l'endoprothèse à libération de principe actif Zilver PTX.^{5,6} La marge de sécurité de l'endoprothèse à libération de principe actif Zilver PTX a été vérifiée plus avant dans des études animales qui n'ont démontré aucun effet systémique ou régional après la pose d'endoprothèses à libération de principe actif Zilver PTX avec des densités de dose de paclitaxel jusqu'à quatre fois supérieures au

1. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Zeller T, Roubin GS, Burket MW, Khatib Y, Snyder SA, Ragheb AO, White JK, Machan LS; Zilver PTX Investigators. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4:495-504. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962324.

2. Dake MD, Scheiner D, Tepe G, Tessarek J, Fanelli F, Bosiers M, Ruhlmann C, Kaveladze Z, Lottes AE, Ragheb AO, Zeller T; Zilver PTX Single-Arm Study Investigators. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther.* 2011;18:613-623. doi: 10.1583/11-3560.1.

3. Yokoi H, Ohki T, Kichikawa K, Nakamura M, Komori K, Nanto S, O'Leary EE, Lottes AE, Snyder SA, Dake MD. Zilver PTX post-market surveillance study of paclitaxel-eluting stents for treating femoropopliteal artery disease in Japan: 12-month results. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2016;9:271-277. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.035.

4. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Machan LS, Snyder SA, O'Leary EE, Ragheb AO, Zeller T. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation.* 2016;133:1472-1483. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900.

5. Tinwell H and Ashby J. Genetic toxicity and potential carcinogenicity of taxol. *Carcinogenesis* 1994; 15 (8): 1499-1501.


6. Physician's Desk Reference, 52nd edition, Medical Economics Inc, 1998, pp 762-766.

niveau nominal (c.-à-d, 12 µg/mm² au lieu de la dose nominale de 3 µg/mm²), ou après la pose d'endoprothèses à libération de principe actif Zilver PTX avec une dose de paclitaxel plus de trois fois supérieure à la dose clinique maximale totale (c'est-à-dire 10,5 mg au lieu de la dose maximale clinique de 3 mg).

- Ce dispositif à usage unique n'est pas conçu pour être réutilisé. Toute tentative de retraitement, de restérilisation et/ou de réutilisation pourrait provoquer une contamination par des agents biologiques ou chimiques et/ou un défaut d'intégrité mécanique du dispositif.
- Inspecter visuellement l'intégrité de l'emballage stérile. Ne pas utiliser si l'emballage stérile est endommagé ou a été accidentellement ouvert avant l'utilisation.
- Examiner visuellement chaque dispositif en veillant particulièrement à l'absence de plicatures, courbures et ruptures. Ne pas utiliser en cas d'anomalie susceptible d'empêcher le bon fonctionnement du dispositif. Avertir Cook Medical pour obtenir une autorisation de retour.
- Les limitations du débit qui persistent après le déploiement de l'endoprothèse (p. ex., sténose ou dissection proximale ou distale résiduelles, ou débit de sortie distal inadéquat) peuvent augmenter le risque de thrombose de l'endoprothèse. Les débits d'entrée et de sortie doivent être évalués à la fin de la procédure et des mesures supplémentaires doivent être envisagées (p. ex. une ATP supplémentaire, la pose d'endoprothèses supplémentaires ou un pontage distal) selon les besoins pour préserver des débits d'entrée et de sortie adéquats.
- L'endoprothèse est destinée à être utilisée comme implant permanent.
- Il n'est pas recommandé aux femmes enceintes ou ayant l'intention de l'être dans les 12 prochains mois, ni aux hommes ayant l'intention d'avoir des enfants dans les 9 prochains mois, de recevoir une endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX, car les effets sur la reproduction et les effets génotoxiques sur les sujets humains sont inconnus. Éviter d'allaiter pendant les 6 mois suivant l'implantation du produit, car il existe un risque de réaction indésirable chez les nourrissons exposés au paclitaxel.

MISES EN GARDE

Avant l'utilisation

- L'utilisation de ce dispositif est réservée à un professionnel de santé ayant la formation nécessaire.
 - Ce produit est destiné à l'usage de médecins ayant acquis la formation et l'expérience nécessaires aux techniques vasculaires diagnostiques et interventionnelles. Recourir aux techniques standard pour les procédures vasculaires interventionnelles.
 - Dispositif non indiqué pour le traitement de la resténose intra-stent.
 - Ne pas conserver à des températures supérieures à 25 °C (77 °F), variations de température autorisées de 15 °C à 30 °C (59 °F à 86 °F). Conserver à l'abri de la lumière, dans un lieu frais et sec. Éviter toute exposition prolongée à la lumière. Le dispositif doit être protégé de l'humidité.
 - Il convient de prendre des précautions lors de l'administration de paclitaxel conjointement avec des substrats ou inhibiteurs connus des isoenzymes CYP2C8 et CYP3A4 du cytochrome P450.
 - Administrer un traitement antiplaquettaire/anticoagulant pendant et après l'intervention conformément au protocole de soins de l'établissement.
 - Si plusieurs endoprothèses doivent être placées de façon superposée, elles doivent être de composition similaire (c'est-à-dire en alliage de nickel et titane [nitinol]).
-  Le symbole sur l'étiquette indique que des composants du système de largage contiennent du cobalt (Co), une substance toxique pour la reproduction et cancérigène (catégorie 1B), à un niveau supérieur à 0,1 % m/m. Cependant, les composants du système de largage contiennent du cobalt sous forme d'alliage de cobalt (ou d'alliage d'acier inoxydable contenant du cobalt), qui n'augmentent pas le risque de cancer ou d'effet indésirable sur la reproduction selon les données probantes scientifiques actuelles.

Manipulation des dispositifs

- La manipulation de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX doit se faire sous contrôle radioscopique.
- Ne pas exposer le système de largage à des solvants organiques (de l'alcool, par exemple).
- Ne pas utiliser de système à injection automatique avec le système de largage.
- Ne pas rincer le dispositif avec du produit de contraste.
- Ne pas tenter de retirer l'endoprothèse du système d'introduction avant son utilisation.
- Un guide de 0,89 mm (0,035 inch) doit être utilisé pour la maniabilité, le déploiement et le retrait afin d'assurer un soutien adéquat du système. Dans le cas de l'utilisation de guides hydrophiles, ils doivent être entièrement humidifiés. L'utilisation d'un guide de plus petit diamètre peut entraîner finalement un déploiement partiel de l'endoprothèse. Les résultats possibles d'un déploiement partiel sont les suivants :
 - Une procédure prolongée (p. ex., une exposition supplémentaire à la radiation/au produit de contraste)
 - La nécessité d'une endoprothèse supplémentaire
 - Une intervention secondaire (p. ex., incision du vaisseau)
- En cas de résistance au cours de l'avancement du système de largage, ne pas forcer le passage. Retirer le système de largage et le remplacer par un nouveau dispositif. Si le praticien continue à forcer le passage, cela risque d'entraîner finalement un déploiement partiel de l'endoprothèse. Les résultats possibles d'un déploiement partiel sont les suivants :
 - Une procédure prolongée (p. ex., une exposition supplémentaire à la radiation/au produit de contraste)
 - La nécessité d'une endoprothèse supplémentaire
 - Une intervention secondaire (p. ex., incision du vaisseau)
- Ne pas exercer de torsion sur le système de largage pendant l'introduction ou le déploiement. Une torsion appliquée au dispositif peut entraîner des difficultés ou une incapacité à déployer et/ou déplacer le dispositif sur le guide.
- S'assurer que le bouton de sécurité rouge n'a pas été enfoncé par accident avant le déploiement de l'endoprothèse au moment voulu.

Mise en place de l'endoprothèse

- Avant de désengager le bouton de sécurité du dispositif, s'assurer que l'extrémité distale de la gaine de stabilité se trouve à l'intérieur de la gaine d'introduction. Le non-respect de cette consigne peut entraîner l'endommagement de l'endoprothèse et/ou la compression de l'endoprothèse lors du déploiement.
- En cas de résistance élevée au début du déploiement, ne pas forcer le déploiement. Retirer avec précaution le système de largage sans déployer l'endoprothèse et le remplacer par un nouveau dispositif.
- Une fois que l'endoprothèse est en apposition contre la paroi du vaisseau, il est déconseillé de la repositionner. Une fois que le déploiement de l'endoprothèse a commencé, il n'est plus possible d'avancer à nouveau la gaine rétractable et l'endoprothèse ne peut pas être récupérée.

Retrait du dispositif

- Après le déploiement de l'endoprothèse, en cas de résistance au cours du retrait du système de largage, retirer avec précaution, et d'un seul tenant, le système de largage et le guide.
- Si la résistance persiste lors du retrait simultané du système de largage et du guide, retirer d'un seul tenant le guide, le système de largage et la gaine d'introduction.

Après l'intervention

- Il est recommandé de procéder à une évaluation périodique du dispositif pendant la période de demeure.
- L'endommagement/déplacement d'une endoprothèse placée peut se produire lors de procédures supplémentaires.

INFORMATIONS RELATIVES À LA SÉCURITÉ D'EMPLOI EN IRM



Ce symbole indique que le dispositif est compatible avec l'IRM sous certaines conditions.

Les patients porteurs de cette endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX peuvent subir un examen par IRM sans problème dans les conditions suivantes. Le non-respect de ces conditions peut entraîner des blessures pour le patient.

- Valeur(s) nominale(s) du champ magnétique statique : 1,5 T ou 3 T
- Champ de gradient spatial maximum : 24 T/m (2 400 gauss/cm)
- Excitation par RF : Polarisation circulaire (CP)
- Type de bobine d'émission RF : Bobine d'émission pour le corps entier, bobine d'émission-réception RF pour la tête
- DAS maximal du corps entier : 2,0 W/kg (mode de fonctionnement normal)
- Limites de la durée du balayage : DAS moyen du corps entier de 2,0 W/kg pendant 15 minutes de RF continue (une séquence ou une série/un balayage ininterrompu sans pause)
- Artéfact d'image RM : La présence de cet implant peut produire un artéfact d'image de 15 mm.

Si aucune information à propos d'un paramètre spécifique n'est fournie, cela signifie qu'aucune condition n'est associée à ce paramètre.

ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES POSSIBLES

Parmi les événements indésirables susceptibles de se produire, on citera :

- réaction allergique au traitement anticoagulant et/ou antithrombotique ou au produit de contraste
- réaction allergique à l'alliage de nickel et titane (nitinol)
- athéro-embolie (syndrome des ortels bleus)
- anévrisme artériel
- rupture artérielle
- thrombose artérielle
- fistule artérioveineuse
- décès
- dissection
- embolie
- fièvre
- hématome/hémorragie
- réactions d'hypersensibilité
- infection
- infection/formation d'un abcès au niveau du site d'accès
- ischémie nécessitant une intervention (pontage ou amputation d'un orteil, d'un pied ou d'une jambe)
- occlusion
- douleur/migène
- formation d'un pseudoanévrisme
- insuffisance rénale
- resténose de l'artère prothésée
- embolisation de l'endoprothèse
- malposition de l'endoprothèse
- migration de l'endoprothèse
- rupture d'une maille de l'endoprothèse
- perforation ou rupture du vaisseau
- spasme vasculaire
- aggravation de la claudication/douleur au repos.

Bien que des effets systémiques ne soient pas anticipés, consulter le Physicians' Desk Reference pour des informations supplémentaires sur les événements indésirables possibles observés associés au paclitaxel. Des événements indésirables possibles qui ne sont pas décrits dans la source susmentionnée peuvent s'appliquer uniquement au revêtement médicamenteux de paclitaxel et incluent :

- réaction allergique/immunologique au revêtement médicamenteux
- alopecie
- anémie
- transfusion de produits sanguins
- symptômes gastro-intestinaux
- dyscrasie hématologique (dont leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie)
- altérations des enzymes hépatiques
- changements histologiques dans la paroi vasculaire, dont inflammation, lésion cellulaire ou nécrose
- myalgie/arthralgie
- dépression médullaire
- neuropathie périphérique.

PRÉSENTATION

Produit fourni stérilisé à l'oxyde d'éthylène. La poche externe en aluminium est non stérile et protège le contenu de la lumière et de l'humidité. La poche interne constitue la barrière stérile et est un emballage déchirable. Après la stérilisation, la poche est à nouveau emballée dans une boîte.

Ce dispositif s'accompagne d'une carte d'implant qui doit être remise au patient après avoir été renseignée par le professionnel de santé.

SIGNE DE MORTALITÉ TARDIVE POUR LES DISPOSITIFS RECOURVETS DE PACLITAXEL

Une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés publiée en décembre 2018 par Katsanos et al.⁷ a identifié un risque accru de mortalité tardive à 2 ans et au-delà pour les ballonnets revêtus de paclitaxel et les endoprothèses à libération de paclitaxel utilisés pour le traitement d'une maladie artérielle fémoro-poplitée. En réponse à ces données, la FDA a réalisé une méta-analyse au niveau des patients des données de suivi à long terme provenant des essais randomisés pivots avant la mise sur le marché des dispositifs recourvés de paclitaxel utilisés pour traiter la maladie fémoro-poplitée en utilisant les données cliniques disponibles jusqu'en mai 2019. La méta-analyse a également révélé un signe de mortalité tardive chez les sujets participant à l'étude traités avec des dispositifs recourvés de paclitaxel par rapport aux patients traités avec des dispositifs non recourvés. Plus précisément, pour les 3 essais randomisés, représentant un total de 1 090 patients et des données disponibles sur 5 ans, le taux brut de mortalité était de 19,8 % (plage : 15,9 %–23,4 %) chez les patients traités avec les dispositifs recourvés de paclitaxel contre 12,7 % (plage : 11,2 %–14,0 %) chez les sujets traités avec des dispositifs non recourvés. Le risque relatif d'une augmentation de la mortalité à 5 ans était de 1,57 (intervalle de confiance à 95 % : 1,16–2,13), ce qui correspond à une augmentation relative de la mortalité de 57 % chez les patients traités avec les dispositifs recourvés de paclitaxel. Comme il a été présenté lors de la réunion du Comité Consultatif de la FDA, en juin 2019, une méta-analyse indépendante de données similaires au niveau des patients, fournie par VIVA Physicians, une organisation de médecine vasculaire, fait état de constatations similaires avec un risque relatif de 1,38 (intervalle de confiance à 95 % : 1,06–1,80). Des analyses supplémentaires ont été réalisées et sont en cours ; ces analyses sont conçues spécifiquement pour évaluer le lien entre la mortalité et les dispositifs recourvés de paclitaxel. Il convient d'interpréter la présence et l'ampleur du risque de mortalité tardive avec prudence à cause des nombreuses limitations des données disponibles ; on citera notamment les intervalles de confiance étendus dus à la petite taille d'échantillons, le regroupement d'études sur les différents dispositifs recourvés de paclitaxel et qui ne devaient pas être combinées, les quantités importantes de données d'études manquantes, l'absence de données probantes concernant un effet de dose du paclitaxel sur la mortalité et l'absence d'un mécanisme physiopathologique identifié en ce qui concerne les décès tardifs.

Les ballonnets et les endoprothèses recourvés de paclitaxel améliorent le débit sanguin vers les jambes et diminuent la probabilité de nouvelles interventions pour rouvrir les vaisseaux sanguins obstrués par rapport aux dispositifs non recourvés. Les bénéfices des dispositifs recourvés de paclitaxel (p. ex., une baisse des réinterventions) doivent être pris en compte chez les patients individuels, tout comme les risques potentiels (p. ex., mortalité tardive).

Dans l'étude clinique randomisée Zilver PTX⁸, les estimations Kaplan Meier de la mortalité à 2, 3 et 5 ans sont respectivement de 5,4 % (intervalle de confiance à 95 % : 3,0 %–7,9 %), 10,3 % (7,0 %–13,6 %) et 19,1 % (14,2 %–24,1 %) pour tous les patients traités avec le dispositif de traitement Zilver PTX et respectivement de 5,7 % (1,8 %–9,5 %), 10,7 % (5,6 %–15,9 %) et 17,1 % (10,0 %–24,2 %) pour les patients traités uniquement avec le dispositif ATP/BMS de contrôle ($P = 0,60$). Les publications de grandes études observationnelles n'ont pas identifié un risque accru de mortalité avec l'endoprothèse à libération de principe actif Zilver PTX ; Secemsky et al.⁹ ont rapporté des taux de mortalité comparables jusqu'à 4 ans pour les endoprothèses à libération de principe actif et les endoprothèses en métal nu (BMS) chez les personnes qui souffrent de claudication ($P = 0,55$) et les patients atteints d'ICMI ($P = 0,52$); Freisinger et al.¹⁰ ont rapporté un risque relatif de 1,01 (intervalle de confiance à 95 % : 0,83–1,23) à 5 ans pour les endoprothèses à libération de principe actif vs BMS ; Katsuki et al.¹¹ ont rapporté un risque relatif de 0,89 (intervalle de confiance à 95 % : 0,66–1,19) à 5 ans pour les endoprothèses à libération de principe actif vs les dispositifs non recourvés de paclitaxel.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les concentrations systémiques de paclitaxel après la pose d'une endoprothèse lors d'essais cliniques étant extrêmement faibles et rapidement éliminées ($C_{max} < 10$ ng/mL ; < 1 ng/mL après 8 heures), il est peu probable que des interactions possibles du paclitaxel avec des médicaments administrés de façon concomitante soient détectables.

Le métabolisme du paclitaxel est catalysé par les CYP2C8 et CYP3A4 qui sont des isoenzymes du cytochrome P450.

Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses n'a été menée avec l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX. En l'absence d'études cliniques formelles sur les interactions médicamenteuses, il convient de prendre des précautions lors de l'administration de paclitaxel conjointement avec des substrats ou inhibiteurs connus des isoenzymes CYP2C8 et CYP3A4 du cytochrome P450.

RECOMMANDATIONS RELATIVES AU PRODUIT Illustrations

Mise en place de plusieurs endoprothèses

Si un patient nécessite la mise en place de plusieurs endoprothèses pour couvrir la longueur de la lésion, tenir compte des recommandations suivantes :

- Par rapport au site de la lésion, poser la première endoprothèse sur la zone distale du rétrécissement, et les suivantes aux emplacements proximaux (c.-à-d., la seconde endoprothèse doit être mise en place en amont de la précédente).
- Les endoprothèses posées en tandem doivent se chevaucher pour permettre la couverture complète de la lésion.
- Si plusieurs endoprothèses doivent être placées de façon superposée, elles doivent être de composition similaire (c'est-à-dire en alliage de nickel et titane [nitinol]).
- Ne pas implanter plus d'une quantité médicamenteuse totale maximale de 3 mg de paclitaxel (c'est-à-dire une longueur totale prothésée de 320 mm).

Taille d'endoprothèse

• Déterminer la taille d'endoprothèse qui convient après une évaluation diagnostique complète. Le déploiement de l'endoprothèse doit être réalisé sous contrôle radioscopique. Mesurer la longueur de la lésion ciblée pour déterminer la longueur d'endoprothèse requise. Laisser les faces proximale et distale de l'endoprothèse couvrir toute la zone ciblée.

Remarque : L'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX est conçue pour ne pas se raccourcir lors de son déploiement.

- L'utilisation de l'endoprothèse est recommandée dans les artères fémoro-poplitées au-dessus du genou ayant un diamètre de référence du vaisseau compris entre 4 et 7 mm.
- Mesurer le diamètre du vaisseau de référence (en amont et en aval de la lésion) et se baser sur LE PLUS GROS diamètre de référence pour choisir la taille d'endoprothèse qui convient.
- Sélectionner la taille de l'endoprothèse de façon à ce que son diamètre sans contrainte soit supérieur d'au moins 1 mm et pas plus de 2 mm par rapport au diamètre de référence du vaisseau.

Introduction de l'endoprothèse

1. Inspecter visuellement l'intégrité de l'emballage stérile. Ne pas utiliser si l'emballage stérile est endommagé ou a été accidentellement ouvert avant l'utilisation.
2. Examiner visuellement chaque dispositif en veillant particulièrement à l'absence de plicatures, courbures et ruptures. Ne pas utiliser en cas d'anomalie susceptible d'empêcher le bon fonctionnement du dispositif. Avertir Cook Medical pour obtenir une autorisation de retour.
3. Établir l'accès au site en utilisant une gaine de 6 Fr avec un diamètre interne minimum de 2,1 mm.
4. Afin d'assurer un soutien adéquat du système, introduire un guide de 0,89 mm (0,035 inch). Dans le cas de l'utilisation de guides hydrophiles, ils doivent être entièrement humidifiés.
5. La prédilatacion avant la mise en place de l'endoprothèse est facultative et à la discrétion du médecin.
6. Avant d'avancer le système sur le guide et d'introduire le système dans le corps, rincer la lumière pour guide du dispositif et l'endoprothèse en utilisant une seringue remplie de sérum physiologique standard ou hépariné, par l'embase du dispositif. Ne pas rincer le dispositif avec du produit de contraste. Purger la lumière pour guide jusqu'à ce que quelques gouttes de sérum physiologique s'écoulent par l'extrémité du dispositif (**Figure 2**). Placer ensuite délicatement le doigt sur l'orifice d'extrémité du dispositif, puis rincer à nouveau jusqu'à voir apparaître quelques gouttes de sérum physiologique s'écouler entre l'extrémité de la gaine et l'extrémité du dispositif (**Figure 3**).
7. Sous radioscopie, avancer le système de largage sur le guide de 0,89 mm (0,035 inch) par la gaine d'introduction, jusqu'à ce que les marqueurs-or radio-opaques distaux de l'endoprothèse se trouvent au-delà du site de la lésion ciblée (**Figure 4**).

Remarque : En cas de résistance au cours de l'avancement du système de largage, ne pas forcer le passage. Retirer le système de largage et le remplacer par un nouveau dispositif.

Remarque : S'assurer que l'extrémité distale de la gaine de stabilité se trouve à l'intérieur de la gaine d'introduction.

Mise en garde : Une torsion appliquée au dispositif peut entraîner des difficultés ou une incapacité à déployer et/ou déplacer le dispositif sur le guide.

Alignement et déploiement de l'endoprothèse

1. Sous radioscopie, tirer le système de largage en arrière pour en éliminer complètement le mou et aligner les marqueurs radio-opaques de l'endoprothèse sur la lésion (**Figure 5**).
2. Débrayer le bouton de sécurité du dispositif en enfonçant délicatement le bouton de sécurité rouge, dans le sens indiqué dans la **Figure 6**.
3. Commencer le déploiement de l'endoprothèse en faisant tourner lentement la molette du dispositif dans le sens indiqué sur la **Figure 7**.

Remarque : En cas de résistance élevée au niveau de la molette avant le déploiement de l'endoprothèse, ne pas forcer le déploiement. Retirer avec précaution le système d'endoprothèse sans déployer l'endoprothèse.

4. En tournant la molette, le praticien peut retirer la gaine rétractable par-dessus l'endoprothèse.
Remarque : Confirmer visuellement que les marqueurs radio-opaques de l'endoprothèse restent alignés sur la position souhaitée. Repositionner si nécessaire.
Remarque : Le déploiement de l'endoprothèse commence dès que les marqueurs radio-opaques distaux de l'endoprothèse ont avancé au-delà du marqueur annulaire de la gaine (consulter la **Figure 1** afin d'identifier les marqueurs de la gaine et de l'endoprothèse). Une fois que l'endoprothèse est en apposition contre la paroi du vaisseau, il est déconseillé de la repositionner. La récupération ou le regainage de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX n'est pas possible, puisque la gaine rétractable de l'endoprothèse ne peut pas être avancée à nouveau. Consulter la section **Mise en place de plusieurs endoprothèses** de ce mode d'emploi pour des informations en cas de lésions manquées.
5. L'endoprothèse se déploie complètement sur toute sa longueur lorsque l'extrémité distale de la gaine rétractable a été regainée au-delà des marqueurs radio-opaques proximaux de l'endoprothèse (**Figure 8**).

Après le déploiement de l'endoprothèse

1. Sous radioscopie, retirer l'intégralité du système de largage d'un seul tenant, sur le guide, dans la gaine d'introduction et hors du corps. Retirer le système de largage du guide.
Remarque : Après le déploiement de l'endoprothèse, en cas de résistance au cours du retrait du système de largage, retirer avec précaution, et d'un seul tenant, le système de largage et le guide.
Si la résistance persiste lors du retrait simultané du système de largage et du guide, retirer d'un seul tenant le guide, le système de largage et la gaine d'introduction.
2. Réaliser une angiographie artérielle pour vérifier le déploiement complet du dispositif. En cas d'expansion incomplète de l'endoprothèse à n'importe quel point le long de la lésion, le médecin peut recourir à une dilatation par ballonnet après le déploiement (ATP standard).
Remarque : Les limitations du débit qui persistent après le déploiement de l'endoprothèse (p. ex., sténose ou dissection proximale ou distale résiduelles, ou débit de sortie distal inadéquat) peuvent augmenter le risque de thrombose de l'endoprothèse. Les débits d'entrée et de sortie doivent être évalués à la fin de la procédure et des mesures supplémentaires doivent être envisagées (p. ex. une ATP supplémentaire, la pose d'endoprothèses supplémentaires ou un pontage distal) selon les besoins pour préserver des débits d'entrée et de sortie adéquats.

7. Katsanos K, et al. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e011245.

8. Dake MD, et al. Paclitaxel-coated Zilver PTX Drug-Eluting Stent treatment does not result in increased long-term all-cause mortality compared to uncoated devices. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019; <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02324-4>

9. Secemsky EM, et al. Drug-eluting stent implantation and long-term survival following peripheral artery revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2636–2638.

10. Freisinger E, et al. Mortality after use of paclitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *Eur Heart J*. 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz698.

11. Katsuki T, et al. Mortality risk following application of a paclitaxel-coated stent in femoropopliteal lesions. *J Endovasc Ther*. 2019; doi:10.1177/1526602819870309

3. Retirer le guide et la gaine d'introduction du corps du patient.
4. Fermer la plaie au site d'accès selon le protocole standard.
5. Éliminer conformément aux directives de l'établissement.

RÉFÉRENCES

Le présent mode d'emploi a été rédigé sur la base de l'expérience de médecins et/ou de publications médicales. Pour obtenir des renseignements sur la documentation existante, s'adresser au représentant Cook local.

MISE AU REBUT DES DISPOSITIFS

Ce dispositif peut être contaminé par des substances potentiellement infectieuses d'origine humaine et doit être spiralé afin de l'éliminer conformément aux directives de l'établissement.

CONSEILS AUX PATIENTS

Veillez informer le patient, si nécessaire, des avertissements, mises en garde, contre-indications, mesures à prendre et limites d'utilisation applicables qu'il est important de connaître.

Lorsqu'il est disponible, le site web d'EUDAMED (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>), ainsi que le IUD de base de ce produit (0827002CIRL202011054026AM), peuvent être utilisés pour localiser le résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques (RCSPC) de ce produit.

Les informations destinées aux patients peuvent être consultées sur cookmedical.eu/patient-implant-information.

DÉCLARATION D'UN INCIDENT GRAVE

Il est nécessaire de déclarer tout incident grave en lien avec ce dispositif à Cook Medical et aux autorités compétentes de l'État membre de l'UE où le dispositif a été utilisé.

HRVATSKI

PERIFERNI STENT KOJI IZLUČUJE LIJEK ZILVER® PTX®

OPIS PROIZVODA

Periferni stent koji izlučuje lijek Zilver PTX je samošireći stent izrađen od slitine nikla i titanija (nitinol) s premazom od lijeka paklitaksela. Zlatni markeri na oba kraja stenta osiguravaju vidljivost pod fluoroskopijom. Stent je savitljiva cijev s utorima koja je unaprijed umetnuta u sustav za postavljanje promjera 2,1 mm (6 Fr). Postavljanjem stenta upravlja se rotiranjem kotačića na drški sustava za postavljanje.

Tablica 1: Pregled značajki perifernog stenta koji izlučuje lijek Zilver PTX i sustava za postavljanje

Periferni stent koji izlučuje lijek Zilver PTX	
Dostupne duljine stenta	40, 60, 80, 100, 120, 140 mm
Dostupni promjeri stenta	5, 6, 7, 8 mm
Materijal stenta	Slitina nikla i titanija (nitinol) sa zlatnim markerima
Premaz lijekom	Paklitaksel
Sustav za postavljanje	
Dostupne duljine sustava za postavljanje	80, 125 cm
Kompatibilnost žice vodilice	0,89 mm (0,035 inch)
Vanjski promjer sustava za postavljanje	2,1 mm (6 Fr)
Uvodna ovojnica	6 Fr (minimalni unutarnji promjer 2,1 mm)

Periferni stentovi koji izlučuju lijek Zilver PTX premazani su aktivnim farmaceutskim sastojkom paklitakselom putem patentiranog procesa. Nisu uključene nikakve pomoćne tvari, polimeri, nosači, vezivne tvari, drugi materijali ili druge modifikacije proizvoda.

Paklitaksel može biti ekstrahiran iz kore, grana ili iglica tise ili se može proizvesti putem fermentacije biljnih stanica koristeći namjensku vrstu biljnih stanica. U oba slučaja, paklitaksel se pročišćava i koncentrira kromatografijom na stupcu, kristalizacijom i rekristalizacijom.

Karakteristike učinkovitosti

U nastavku se opisuju funkcija i ključne značajke proizvoda.

Sustav za postavljanje - funkcija sustava za postavljanje uvođenja je stenta kroz uvodnu ovojnicu veličine 6 Fr preko unaprijed postavljene žice vodilice promjera 0,035 inch do predviđene lokacije. Sustav održava položaj stenta tijekom postavljanja.

Sustav za postavljanje ima sljedeće značajke (sl. 1):

- Duljine sustava za postavljanje od 80 cm ili 125 cm radi pristupa ciljnoj lokaciji.
- Vrh sustava za postavljanje
 - Atraumatski - vrh je oblikovan tako da bude atraumatski za anatomiju.
 - Savitljiv - vrh je oblikovan tako da bude savitljiv tijekom uvođenja i izvlačenja iz tijela.
- Rendgenska vidljivost - distalna traka markera omogućuje fluoroskopsku vidljivost sustava za postavljanje.
- Uvodnica za izvlačenje - stent se postavlja kontroliranim izvlačenjem uvođenice za izvlačenje pomoću kotačića. Graničnik stenta održava položaj stenta dok se uvodnica izvlači proksimalno radi otkrivanja stenta.
- Uvodnica za stabilnost - daje savitljivu potporu i zaštitu za uvodnicu za izvlačenje i unutarnji kateter tijekom uvođenja i izvlačenja proizvoda.
- Kotačić - omogućuje postupno postavljanje stenta jednom rukom. Ne omogućuje ponovno hvatanje stenta.
- Sigurnosna blokada - sprječava rotaciju kotačića prije željenog postavljanja stenta. Mora se isključiti da bi se započelo postavljanje na ciljnoj lokaciji.
- Luer čvorište - omogućuje priključivanje brizgaljke za ispiranje lumena vodilice i lokacije stenta unutar sustava za postavljanje prije uvođenja u tijelo. Čvorište omogućuje da žica vodilica izade proksimalno tijekom uvođenja.

Stent - stent je namijenjen za pružanje radijalne sile prema van na unutarnji lumen krvne žile, uspostavljajući prohodnost u regiji u kojoj je stent postavljen. Stent je premazan lijekom paklitakselom. Tablica 3 predstavlja veličine stenta i nazivnu ukupnu količinu paklitaksela na svakom stentu na temelju utvrđene gustoće doze od 3 µg/mm².

Stent Zilver PTX ima sljedeće značajke:

- Stent je proizveden od slitine nikla i titanija (nitinol), zahvaljujući čemu postaje samošireći na tjelesnoj temperaturi nakon postavljanja.
- Rendgenska vidljivost - zlatni markeri na oba kraja stenta daju vidljivost pod fluoroskopijom.
- Premaz od lijeka paklitaksela (PTX) na stentu smanjuje restenozu time što sprječava proliferaciju stanica glatkih mišića i neointimalnu hiperplaziju nakon postavljanja.
- Stent je savitljiva cijev s utorima koja je namijenjena za pružanje potpore uz održavanje fleksibilnosti krvne žile nakon postavljanja.
- Stent je predviđen kao trajni implantat.

Kompatibilnost proizvoda

- žica vodilica promjera 0,89 mm (0,035 inch)
- uvodna ovojnica veličine 6 Fr minimalnog unutarnjeg promjera 2,1 mm
- štrcaljka
- dilatirajući baloni. Za dilataciju prije i nakon postavljanja, preporučuje se balonski kateter prikladne veličine.
- fiziološka otopina ili heparinizirana fiziološka otopina
- kontrastno sredstvo*

* Napomena: vanjski dio sustava za postavljanje kompatibilan je s kontrastnim sredstvom. Proizvod se ne smije ispirati kontrastnim sredstvom. (Pogledajte odjeljak „Mjere opreza“)

Kvalitativne i kvantitativne informacije

Svaki stent sastoji se od slitine nikla i titanija (nitinol), zlatnih markera i lijeka paklitaksela.

Tablica 2: Kvalitativne i kvantitativne informacije

Kvalitativne informacije Materijal proizvoda		Kvantitativne informacije Masa (g)
Slitina nikla i titanija (nitinol)	Stent	Do 0,50
Zlato	Zlatni markeri	Do 0,0080
Paklitaksel	Lijek	Pogledajte u nastavku

Tablica 3 predstavlja veličine stenta i nazivnu ukupnu količinu paklitaksela na svakom stentu na temelju utvrđene gustoće doze od 3 µg/mm².

Tablica 3: Veličine stenta i ukupna količina paklitaksela

Veličina stenta (promjer x dužina, mm)	6 Fr
	Ukupno paklitaksela (µg/stent)
5 x 40	383
6 x 40	383
7 x 40	383
8 x 40	356
5 x 60	552
6 x 60	552

Veličina stenta (promjer x dužina, mm)	6 Fr
	Ukupno paklitaksela (µg/stent)
7 x 60	552
8 x 60	579
5 x 80	722
6 x 80	722
7 x 80	722
8 x 80	757
5 x 100	934
6 x 100	934
7 x 100	934
8 x 100	935
5 x 120	1103
6 x 120	1103
7 x 120	1103
8 x 120	1112
5 x 140	1273
6 x 140	1273
7 x 140	1273

Populacija pacijenata

Odrasli pacijenti sa simptomatskom vaskularnom bolešću femoropoplitealnih arterija u natkoljenici.

Predviđeni korisnik

Ovaj proizvod smiju upotrebljavati samo obučeni zdravstveni djelatnici. Proizvod je namijenjen da ga upotrebljavaju liječnici obučeni za dijagnostičke i intervencijske tehnike na krvnim žilama i s iskustvom u tim tehnikama. Treba primjenjivati standardne tehnike za intervencijske zahvate na krvnim žilama.

Kontakt s tkivom u tijelu

Ovaj proizvod dolazi u kontaktu s tjelesnim tkivom i krvlju, sukladno predviđenoj uporabi.

Načela funkcioniranja

Stent Zilver PTX postavlja se preko unaprijed postavljene žice vodilice te se uvodi kroz uvodnu ovojnicu do ciljne lokacije. Trake rendgenski vidljivih markera na distalnom kraju sustava za postavljanje daju vidljivost pod fluoroskopijom tijekom uvođenja i postavljanja stenta.

Ručno uvođenje stenta nije moguće. Kada je na mjestu, postavljanjem stenta upravlja se rotiranjem kotačića na drški sustava za postavljanje. Nakon postavljanja, stent je namijenjen za pružanje radialne sile prema van na unutarnji lumen krvne žile, uspostavljajući prohodnost u regiji u kojoj je stent postavljen. Funkcija stenta je potpora i održavanje savitljivosti u krvnoj žili nakon postavljanja.

Premaz od lijeka paklitaksela (PTX) smanjuje restenozu time što sprječava proliferaciju stanica glatkih mišića i neointimalnu hiperplaziju nakon postavljanja.

PREDVIĐENA UPORABA

Periferni stent koji izlučuje lijek Zilver® PTX® služi za poboljšanje prohodnosti lumena primjenom radialne sile prema van na unutarnju stijenku femoropoplitealnih arterija natkoljenice.

INDIKACIJE ZA UPORABU

Periferni stent koji izlučuje lijek Zilver® PTX® indiciran je za liječenje *de novo* ili restenoznih simptomatskih lezija u nativnoj krvožilnoj bolesti femoropoplitealnih arterija iznad koljena referentnog promjera krvne žile od 4 mm do 7 mm.

Radi izbjegavanja obuhvaćanja zajedničke femoralne arterije, proksimalni kraj stenta treba postaviti najmanje 1 cm ispod položaja površinske femoralne arterije. Radi izbjegavanja obuhvaćanja poplitealne arterije ispod koljena, distalni kraj stenta treba postaviti iznad ravnine femoralnih epikondila.

KLINIČKE KORISTI

- Poboljšava luminalnu prohodnost (protok krvi) kroz femoropoplitealne arterije iznad koljena
- Smanjuje ponovne intervencije
- Poboljšava pacijentovu kvalitetu života

KONTRAINDIKACIJE

- Stenoza koja se ne može dilatirati da bi se omogućio prolazak uvodne ovojnice.
- Postavljanje stenta u arteriju gdje se curenje iz te arterije može pogoršati stavljanjem stenta.
- Pacijenti koji ne mogu primiti odgovarajuću antitrombotičnu terapiju i/ili terapiju antikoagulantima.

UPOZORENJA

- **Nakon uporabe balona s premazom od paklitaksela i stentova koji izlučuju paklitaksel za bolest femoropoplitealnih arterija utvrđen je signal za povećani rizik od kasnog mortaliteta, s početkom oko 2 – 3 godine nakon liječenja u usporedbi s upotrebom proizvoda bez premaza s lijekom. Magnituda i mehanizam povećanog rizika od kasnog mortaliteta nisu poznati, uključujući utjecaj ponavljanog izlaganja proizvodima s premazom od paklitaksela. Liječnici moraju razgovarati sa svojim pacijentima o signalu kasnog mortaliteta i o rizicima dostupnih opcija liječenja.**
- Osobe s alergijskim reakcijama na slitinu nikla i titanja (nitinol) mogu doživjeti alergijsku reakciju na ovaj implantat.
- Osobe alergične na paklitaksel ili strukturalno povezane spojeve mogu doživjeti alergijsku reakciju na ovaj implantat.
- Nemojte implantirati stentove s ukupnom količinom lijeka Paklitaksela većom od 3 mg. U kliničkim ispitivanjima utvrđena je sigurnost i učinkovitost implantacije višestrukih perifernih stentova koji izlučuju lijek Zilver PTX s ukupnom maksimalnom količinom lijeka paklitaksela do 3 mg (tj., ukupne duljine postavljanja stenta od 320 mm).^{1,2,3,4} Osim toga, ukupna količina lijeka paklitaksela od 3 mg nije povezana s genotoksičnim ili reproduktivno toksikološkim učincima; iako su genotoksični ili reproduktivno toksikološki učinci zabilježeni za mnogo veće doze paklitaksela, više od 20 puta veće od maksimalne količine dozvoljene u liječenju stentom koji izlučuje lijek Zilver PTX.^{5,6} Sigurnosna granica za stent koji izlučuje lijek Zilver PTX nadalje je potvrđena u ispitivanjima na životinjama koja nisu pokazala nikakve sistemske ili regionalne učinke nakon postavljanja stentova koji izlučuju lijek Zilver PTX s gustoćama doze paklitaksela do četiri puta većima od nazivne razine (tj. 12 µg/mm² umjesto nazivnih 3 µg/mm²), ili nakon postavljanja stentova koji izlučuju lijek Zilver PTX s količinom lijeka preko tri puta većom od ukupne maksimalne kliničke doze (tj. 10,5 mg umjesto kliničkog maksimuma od 3 mg).
- Ovaj proizvod za jednokratnu uporabu nije dizajniran za ponovnu uporabu. Pokušaji reprociranja, sterilizacije i/ili ponovne uporabe mogu dovesti do kontaminacije biološkim ili kemijskim sredstvima te do kvara mehaničkog integriteta proizvoda.
- Vizualno pregledajte cjelovitost sterilnog pakiranja. Nemojte upotrebljavati ako je sterilna ambalaža oštećena ili nenamjerno otvorena prije uporabe.
- Vizualno pregledajte proizvod te obratite posebnu pozornost na eventualna uvijanja, savijanja i puknuća. Ako otkrijete nepravilnost koja bi onemogućila ispravno radno stanje, nemojte koristiti proizvod. Obavijestite tvrtku Cook Medical radi odobrenja za povrat.
- Ograničenje protoka koja ostanu nakon postavljanja stenta (npr. ostatna proksimalna ili distalna stenoza ili disekcija ili slab distalni izlazni protok) mogu povećati rizik od tromboze stenta. Pri završetku zahvata treba provjeriti ulazni i izlazni protok te prema potrebi razmotriti dodatne mjere (npr. dodatni PTA, adjuktivno postavljanje stenta ili distalna premonosa) radi održavanja dobrog ulaznog i izlaznog protoka.
- Stent je predviđen kao trajni implantat.
- Ne preporučuje se da žene koje su trudne ili namjeravaju zatrudnjeti u sljedećih 12 mjeseci, ili muškarci koji namjeravaju oploditi ženu u sljedećih 9 mjeseci, dobiju periferni stent koji izlučuje lijek Zilver PTX, budući da nisu poznati reproduktivni i genotoksični učinci na ljudskim ispitanicima. Treba izbjegavati dojenje tijekom 6 mjeseci nakon implantacije proizvoda budući da postoji mogućnost nepoželjne reakcije kod dojenčadi zbog izlaganja paklitakselu.


MJERE OPREZA

Prije upotrebe

- Ovim se proizvodom mogu koristiti samo obučeni zdravstveni djelatnici.
- Proizvod moraju koristiti obučeni liječnici koji imaju iskustvo u dijagnostičkim i intervencijskim tehnikama na krvnim žilama. Treba primjenjivati standardne tehnike za intervencijske zahvate na krvnim žilama.
- Proizvod nije indiciran za upotrebu u liječenju restenozne unutar stenta.
- Nemojte držati na temperaturi višoj od 25 °C (77 °F), dopušteni raspon odstupanja temperature je od 15 °C do 30 °C (od 59 °F do 86 °F). Čuvajte na tamnom, suhom i hladnom mjestu. Izbjegavajte dugotrajno izlaganje svjetlosti. Proizvod mora biti zaštićen od vlage.
- Potreban je oprez pri davanju paklitaksela zajedno s poznatim supstratima i inhibitorima izoenzima CYP2C8 i CYP3A4 citokroma P450.
- Treba davati terapiju antitrombotičima/antikoagulantima tijekom i nakon postupka u skladu s bolničkim standardom skrbi.

1. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Zeller T, Roubin GS, Burket MW, Khatib Y, Snyder SA, Ragheb AO, White JK, Machan LS; Zilver PTX Investigators. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4:495-504. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962324.
2. Dake MD, Scheinert D, Tepe G, Tessarek J, Fanelli F, Bosiers M, Ruhlmann C, Kaveladze Z, Lottes AE, Ragheb AO, Zeller T; Zilver PTX Single-Arm Study Investigators. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther.* 2011;18:613-623. doi: 10.1583/11-3560.1.
3. Yokoi H, Ohki T, Kichikawa K, Nakamura M, Komori K, Nanto S, O'Leary EE, Lottes AE, Snyder SA, Dake MD. Zilver PTX post-market surveillance study of paclitaxel-eluting stents for treating femoropopliteal artery disease in Japan: 12-month results. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2016;9:271-277. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.035.
4. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Machan LS, Snyder SA, O'Leary EE, Ragheb AO, Zeller T. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation.* 2016;133:1472-1483. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900.
5. Tinwell H and Ashby J. Genetic toxicity and potential carcinogenicity of taxol. *Carcinogenesis* 1994; 15 (8): 1499-1501.
6. Physician's Desk Reference, 52nd edition, Medical Economics Inc, 1998, pp 762-766.

- Ako se planira postavljanje više stentova s preklapanjem, oni moraju biti sličnog sastava (tj. od slitine nikla i titanija (nitinol)).

-  Ovaj simbol na oznaci znači da komponente sustava za postavljanje sadrže kobalt (Co) na razini iznad 0,1 % masenog udjela. Kobalt je tvar koja je toksična za reprodukciju i koja je kancerogena (klasa 1B). Međutim, komponente sustava za postavljanje sadrže kobalt u obliku slitine kobalta (ili slitine nehrđajućeg željeza koja sadrži kobalt) i koja ne uzrokuje povećani rizik od raka ili štetnih učinaka na reprodukciju u skladu s aktualnim znanstvenim dokazima.

Rukovanje proizvodom

- Za upravljanje perifernim stentom koji izlučuje lijek Zilver PTX potrebna je kontrola fluoroskopijom.
- Sustav za postavljanje nemojte izlagati organskim otapalima (npr. alkoholu).
- Sa sustavom za postavljanje nemojte upotrebljavati automatske injektore.
- Nemojte ispirati ovaj proizvod kontrastnim sredstvom.
- Nemojte pokušavati vaditi stent iz sustava uvodnice prije upotrebe.
- Tijekom uvođenja, postavljanja i vađenja treba upotrebljavati žicu vodilicu od 0,89 mm (0,035 inča) da bi se zajamčila odgovarajuća potpora sustava. Ako se upotrebljavaju hidrofilne žice vodilice, trebaju biti potpuno aktivirane. Uporabom žice vodilice manjeg promjera može u konačnici doći do djelomičnog postavljanja stenta. Mogući ishodi djelomičnog postavljanja su
 - produljenje zahvata (npr. dodatno izlaganje zračenju/kontrastnom sredstvu)
 - potreba za dodatnim stentom
 - sekundarna intervencija (npr. incizija krvne žile).
- Ako se osjeti otpor za vrijeme uvođenja sustava za postavljanje, nemojte silom nastojati ga uvući. Izvadite sustav za postavljanje i zamijenite ga novim. Daljnjim prisilnim uvođenjem može se u konačnici prouzročiti djelomično postavljanje stenta. Mogući ishodi djelomičnog postavljanja su
 - produljenje zahvata (npr. dodatno izlaganje zračenju/kontrastnom sredstvu)
 - potreba za dodatnim stentom
 - sekundarna intervencija (npr. incizija krvne žile).
- Nemojte rotirati sustav za postavljanje oko svoje osi tijekom uvođenja ili postavljanja. zatezanjem proizvoda oko svoje osi može doći do poteškoća ili nemogućnosti postavljanja i/ili pomicanja proizvoda preko žice vodilice.
- Pobrinite se da nehotično ne pritisnete crveni element za zaključavanje prije nego što želite postavljanje stenta.

Postavljanje stenta

- Prije otpuštanja elementa za zaključavanje uređaja, pobrinite se da se distalni kraj uvodnice za stabilnost nalazi u uvodnoj ovojnicu. U suprotnom može doći do oštećenja stenta i/ili kompresije stenta nakon postavljanja.
- Ako osjetite jak otpor na početku postavljanja, nemojte raditi prisilno postavljanje. Pažljivo izvucite sustav za postavljanje bez postavljanja stenta i zamijenite ga novim proizvodom.
- Nakon što stent sjedne uz stijenku krvne žile, ne preporučuje se ponovno namještanje stenta. Nakon početka postavljanja stenta uvodnica za izvlačenje stenta ne može se dalje uvoditi niti se stent može ponovno uhvatiti.

Uklanjanje proizvoda

- Sustav za postavljanje i žicu vodilicu oprezno izvadite zajedno kao jednu jedinicu ako nakon postavljanja stenta osjetite otpor prilikom izvlačenja sustava za postavljanje.
- Ako i dalje osjećate otpor prilikom vađenja sustava za postavljanje i žice vodilice kao jedne jedinice, zajedno izvadite žicu vodilicu, sustav za postavljanje i uvodnu ovojnicu kao jednu jedinicu.

Nakon postupka

- Preporučuju se redovite provjere proizvoda tijekom razdoblja ugradnje.
- Dodatni postupci mogu uzrokovati oštećenje/ispadanje postavljenog stenta.

SIGURNOSNE INFORMACIJE ZA MR



Ovaj simbol znači da je korištenje proizvoda uvjetno sigurno prilikom snimanja MR-om.

Pacijent s perifernim stentom koji izlučuje lijek Zilver PTX može se sigurno snimati pod sljedećim uvjetima: Nepriдрžavanje ovih uvjeta može dovesti do ozljede pacijenta.

- Nazivne vrijednosti statičkog magnetskog polja: 1,5 T ili 3 T
- Maksimalni gradijent prostornog polja: 24 T/m (2400 gauss/cm)
- RF pobuda: kružno polarizirana
- Vrsta odašiljačke RF zavojnice: odašiljačka zavojnica za cijelo tijelo, odašiljačko-prijemna RF zavojnica za glavu
- Maksimalna specifična stopa apsorpcije za cijelo tijelo: 2,0 W/kg (normalni način rada)
- Ograničenja trajanja snimanja: prosječna specifična stopa apsorpcije za cijelo tijelo od 2,0 W/kg za 15 minuta kontinuirane RF energije (niz ili uzastopna serija/ snimanje bez prekida)
- Artefakt na slici MR-a: Prisutnost ovog implantata može proizvesti artefakt na slici od 15 mm.

Ako nisu uključene informacije o određenom parametru, nema uvjeta povezanih s ovim parametrom.

MOGUĆI ŠTETNI DOGAĐAJI

Mogući štetni događaji koji se mogu javiti između ostaloga uključuju:

- alergijsku reakciju na terapiju antikoagulantima i/ili antitromboticima ili kontrastno sredstvo
- alergijsku reakciju na slitinu nikla i titanija (nitinol) • aterioembolizaciju (sindrom plavih nožnih prstiju) • aneurizmu arterije • rupturu arterije • trombozu arterije
- arteriovensku fistulu • smrt • disekciju • emboliju • groznicu • hematom/krvarenje • reakcije preosjetljivosti • infekciju • nastanak infekcije/apscosa na mjestu pristupa
- ishemiju za koju je potrebna intervencija (premosnica ili amputacija nožnog prsta, stopala ili noge) • okluziju • bol/neudobnost • nastanak pseudoaneurizme
- zatezanje bubrega • restenozu arterije u koju je postavljen stent • embolizaciju stenta • nepravilno prijanjanje stenta uz krvnu žilu • migraciju stenta • pucanje potporne stenta • perforaciju ili rupturu krvne žile • spazam krvne žile • pogoršanje klaudikacije/bol pri mirovanju.

Iako se ne očekuju sistemski učinci, više informacija o potencijalnim štetnim događajima uočenima pri paklitakselu potražite u Physicians' Desk Reference. Potencijalni štetni događaji koji prethodno nisu opisani mogu biti jedinstveni za oblogu s lijekom paklitakselom:

- alergijska/imunološka reakcija na premas s lijekom • alopecija • anemija • transfuzija krvnih pripravaka • gastrointestinalni simptomi • hematološka diskrazija (uključujući leukopeniju, neutropeniju, trombocitopeniju) • promjene jetrenih enzima • histološke promjene stijenke krvne žile, uključujući upalu, oštećenje stanice i nekrozu • mialgija/arthralgija • mijelosupresija • periferna neuropatija.

KAKO SE ISPORUČUJE

Proizvod se isporučuje steriliziran etilen-oksidom. Vanjska vrećica nije sterilna i štiti sadržaj od svjetla i vlage. Unutarnja vrećica je sterilna barijera i to je pakiranje koje se otvara odjeljivanjem. Nakon sterilizacije, vrećica se pakira u kutiju.

Uz ovaj proizvod priložen je iskaznica implantata koju treba dati pacijentu nakon što ju zdravstveni djelatnik popuni.

SIGNAL KASNOG MORTALITETA PRI PROIZVODIMA S PREMAZOM OD PAKLITAKSELA

Meta-analizom randomiziranih kontroliranih ispitivanja objavljenom u prosincu 2018. koju su izvršili Katsanos et al.⁷ utvrđen je povećan rizik od kasnog mortaliteta nakon 2 godine i kasnije pri balonima s premazom od paklitaksela i stentovima koji izlučuju paklitaksel za liječenje bolesti femoropoplitealne arterije.

Kao odgovor na te podatke FDA je izvršio meta-analizu dugoročnog kontrolnog praćenja na razini pacijenata iz pivotalnih randomiziranih ispitivanja prije stavljanja u promet proizvoda s premazom od paklitaksela za liječenje femoropoplitealne bolesti uporabom dostupnih kliničkih podataka do svibnja 2019. Ta je meta-analiza također utvrdila postojanje signala kasnog mortaliteta u ispitanih liječenih proizvodima s premazom od paklitaksela u usporedbi s pacijentima liječenima neobloženim proizvodima. Konkretno, u 3 randomizirana ispitivanja s ukupno 1090 pacijenata i dostupnim 5-godišnjim podacima, neobrađena stopa mortaliteta bila je 19,8 % (raspon 15,9 % – 23,4 %) kod pacijenata liječenih proizvodima s premazom od paklitaksela u usporedbi s 12,7 % (raspon 11,2 % – 14,0 %) u ispitanih liječenih neobloženim proizvodima. Relativni rizik od povećanog mortaliteta pri 5 godina bio je 1,57 (95 %-tni interval pouzdanosti 1,16 – 2,13), što odgovara 57 %-tnom relativnom povećanju mortaliteta kod pacijenata liječenih proizvodima s premazom od paklitaksela.

Kako je bilo predstavljeno na sjednici savjetodavnog odbora FDA-a u lipnju 2019., neovisnom meta-analizom sličnih podataka na razini pacijenta koju je izvršila organizacija za kruvožilnu medicinu VIVA Physicians utvrđeni su slični nalazi s omjerom opasnosti od 1,38 (95 %-tni interval pouzdanosti 1,06 – 1,80). Provedene su dodatne analize i provode se analize specifično dizajnirane za procjenu odnosa mortaliteta s proizvodima s premazom od paklitaksela. Prisutnosti i magnitudi rizika od kasnog mortaliteta treba oprezno tumačiti zbog više ograničenja u pogledu dostupnih podataka, uključujući široke intervalne pouzdanosti zbog male veličine uzorka, objedinjavanja ispitivanja različitih proizvoda s premazom od paklitaksela čije kombiniranje nije bilo predviđeno, znatne količine podataka iz ispitivanja koji nedostaju, nedostaju jasni dokazi o učinku doze paklitaksela na mortalitet i nema utvrđenog patofiziološkog mehanizma nastanka tih kasnih smrti. Baloni i stentovi s premazom od paklitaksela poboljšavaju protok krvi u noge i smanjuju vjerojatnost od ponavljanja zahvata radi ponovnog otvaranja blokiranih krvnih žila u usporedbi s neobloženim proizvodima. Koristi proizvod s premazom od paklitaksela (npr. smanjenje ponovnih intervencija) treba razmotriti kod svakog pojedinog pacijenta zajedno s potencijalnim rizicima (npr. kasni mortalitet).

U randomiziranom kliničkom ispitivanju stenta Zilver PTX,⁸ procjene Kaplan-Meierovom krivuljom mortaliteta nakon 2, 3 i 5 godina su 5,4 % (95 %-tni interval pouzdanosti 3,0 % – 7,9 %), 10,3 % (7,0 % – 13,6 %) odnosno 19,1 % (14,2 % – 24,1 %) za sve pacijente liječene proizvodom Zilver PTX te 5,7 % (1,8 % – 9,5 %), 10,7 % (5,6 % – 15,9 %) odnosno 17,1 % (10,0 % – 24,2 %) za pacijente liječene samo kontrolnim proizvodom za PTA/BMS (P = 0,60). U rezultatima velikih opservacijskih ispitivanja nije utvrđen povećan rizik od mortaliteta s proizvodom Zilver PTX DES; Secemsky et al.⁹ izvjestili su o usporedivim stopama mortaliteta tijekom 4 godine za stent koji izlučuje lijek i goli metalni stent (BMS) u pacijenata s klaudikacijom (P = 0,55) i KIE-om (P = 0,52); Freisinger et al.¹⁰ izvjestili su o omjeru opasnosti od 1,01 (95 %-tni interval pouzdanosti 0,83 – 1,23) nakon 5 godina za stent koji izlučuje lijek u odnosu na goli metalni stent (BMS); Katsuki et al.¹¹ izvjestili su o omjeru opasnosti od 0,89 (95 %-tni interval pouzdanosti 0,66 – 1,19) nakon 5 godina za stent koji izlučuje lijek u odnosu na proizvode bez paklitaksela.

7. Katsanos K, et al. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e011245.

8. Dake MD, et al. Paclitaxel-coated Zilver PTX Drug-Eluting Stent treatment does not result in increased long-term all-cause mortality compared to uncoated devices. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019; <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02324-4>

9. Secemsky EM, et al. Drug-eluting stent implantation and long-term survival following peripheral artery revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2636-2638.

10. Freisinger E, et al. Mortality after use of pacitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *Eur Heart J.* 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz698.

11. Katsuki I, et al. Mortality risk following application of a paclitaxel-coated stent in femoropopliteal lesions. *J Endovasc Ther.* 2019; doi:10.1177/1526602819870309

INTERAKCIJE S LIJEKOVIMA

Budući da su u kliničkim ispitivanjima razine paklitaksela u sustavu nakon postavljanja stenta bile izvanredno niske i brzo su nestale (C_{max} <10 ng/mL; <1 ng/mL nakon 8 sati), nije vjerojatna mogućnost otkrivanja mogućih interakcija paklitaksela s drugim istodobno primijenjenim lijekovima. Metabolizam paklitaksela kataliziraju CYP2C8 i CYP3A4, koji su izoenzimi citokroma P450.

S perifernim stentom koji izlučuje lijek Zilver PTX nisu provedena formalna ispitivanja interakcije s lijekovima. Pri izostanku formalnih kliničkih ispitivanja interakcija s lijekovima treba oprezno postupiti pri davanju paklitaksela zajedno s poznatim supstratima i inhibitorima izoenzima CYP2C8 i CYP3A4 citokroma P450.

PREPORUKE U VEZI S PROIZVODOM

Ilustracije

Postavljanje više stentova

Ako je u pacijenta potrebno postavljanje više stentova radi prekrivanja cijele dužine lezije, treba razmotriti sljedeće preporuke:

- U odnosu na mjesto lezije, najprije treba postaviti stent na distalno područje suženja, a nakon toga na proksimalna mjesta (tj. drugi stent treba postaviti proksimalno u odnosu na prethodno postavljeni stent).
- Zajedno postavljeni stentovi moraju se preklapati da bi omogućili pokrivanje lezije.
- Ako se planira postavljanje više stentova s preklapanjem, oni moraju biti sličnog sastava (tj. od slitine nikla i titanija (nitinol)).
- Nemojte implantirati više od ukupne maksimalne količine lijeka paklitaksela od 3 mg (tj. ukupne duljine stentova od 320 mm).

Određivanje veličine stenta

- Određite ispravnu veličinu stenta nakon potpune dijagnostičke procjene. Postavljanje stenta treba vršiti pod fluoroskopskom kontrolom. Izmjerite dužinu ciljne lezije da biste utvrdili dužinu potrebnog stenta. Omogućite da proksimalni i distalni aspekti stenta prekrivaju cijelo ciljno područje.
- Napomena:** periferni stent koji izlučuje lijek Zilver PTX izrađen je tako da se nakon postavljanja ne skraćuje.
- Stent se preporučuje za uporabu u femoropoplitealnim arterijama iznad koljena čiji je referentni promjer od 4 mm do 7 mm.
- Izmjerite promjer referentne krvne žile (proksimalno i distalno u odnosu na leziju) i kao temelj za odabir odgovarajuće veličine stenta upotrijebite NAJVEĆI referentni promjer.
- Veličinu stenta treba odabrati tako da je promjer raširenog stenta najmanje 1 mm, a najviše 2 mm veći od promjera referentne krvne žile.

Uvođenje stenta

- Vizualno pregledajte cjelovitost sterilnog pakiranja. Nemojte upotrebljavati ako je sterilna ambalaža oštećena ili nenamjerno otvorena prije uporabe.
- Vizualno pregledajte proizvod te obratite posebnu pozornost na eventualna uvijanja, savijanja i puknuća. Ako otkrijete nepravilnost koja bi onemogućila ispravno radno stanje, nemojte koristiti proizvod. Obavijestite tvrtku Cook Medical radi odobrenja za povrat.
- Ostvarite pristup mjestu pomoću uvodne ovojnice veličine 6 Fr i minimalnog unutarnjeg promjera od 2,1 mm.
- Kako biste zajamčili odgovarajuću potporu sustava, uvedite žicu vodilicu veličine 0,89 mm (0,035 inča). Ako se upotrebljavaju hidrofilne žice vodilice, trebaju biti potpuno aktivirane.
- Prethodna dilatacija prije postavljanja stenta je opcijaska i provodi se prema liječničkoj odluci.
- Prije uvođenja sustava preko žice i uvođenja sustava u tijelo, štrcaljkom obavite ispiranje lumena vodilice i stenta fiziološkom otopinom ili hepariniziranim fiziološkom otopinom kroz čvorište proizvoda. Nemojte ispirati ovaj proizvod kontrastnim sredstvom. Ispirite lumen žice sve dok na vrhu proizvoda ne izađe nekoliko kapi fiziološke otopine (**slika 2**). Zatim pažljivo stavite prst preko završnog otvora uređaja i ponovo ispirite sve dok se ne vidi nekoliko kapi fiziološke otopine na izlazu između kraja uvodne ovojnice i vrha uređaja (**slika 3**).
- Pod fluoroskopijom uvodite sustav za postavljanje preko žice vodilice od 0,89 mm (0,035 inč) kroz uvodnu ovojnicu sve dok distalni zlatni rendgenski vidljivi markeri na stentu ne dođu iznad mjesta ciljne lezije (**slika 4**).
- Napomena:** ako se osjeti otpor za vrijeme uvođenja sustava za postavljanje, nemojte silom nastojati ga provući. Izvadite sustav za postavljanje i zamijenite ga novim.
- Napomena:** uvjerite se da je distalni kraj uvodnice za stabilnost unutar uvodne ovojnice.
- Oprez:** zatezanjem proizvoda oko svoje osi može doći do poteškoća ili nemogućnosti postavljanja i/ili pomicanja proizvoda preko žice vodilice.

Poravnane i postavljanje stenta

- Pod fluoroskopijom povlačite sustav za postavljanje sve dok više ne bude labav i dok rendgenski vidljivi markeri na stentu ne budu poravnati s lezijom (**slika 5**).
- Otpustite element za zaključavanje tako da lagano pritisnete crveni sigurnosni gumb u smjeru naznačenom na **slici 6**.
- Započnite postavljanje stenta polaganim rotiranjem kotačića na uređaju u smjeru prikazanom na **slici 7**.
- Napomena:** ako se na kotačiću prije postavljanja stenta osjeti velik otpor, nemojte silom vršiti postavljanje. Oprezno izvucite sustav stenta bez postavljanja stenta.
- Rotiranjem kotačića sa stenta će se uvući uvodnica za izvlačenje.
- Napomena:** vizualno potvrdite da su rendgenski vidljivi markeri na stentu i dalje poravnati sa željenim položajem. Ako je potrebno, ponovno namjestite položaj.
- Napomena:** postavljanje stenta započeto će nakon što distalni rendgenski vidljivi markeri na stentu dođu iznad trake markera stenta (pogledajte **sliku 1** za identifikaciju uvodne ovojnice i markera stenta). Nakon što stent sjedne uz stijenku krvne žile, ne preporučuje se ponovno namještanje stenta. Ponovno hvatanje stenta odnosno ponovno uvlačenje perifernog stenta koji izlučuje lijek Zilver PTX nije moguće jer se uvodnica za izvlačenje ne može ponovno uvoditi. Pogledajte odjeljak **Postavljanje više stentova** u ovim uputama za uporabu radi informacija o promašenim lezijama.
- Potpuno postavljanje cijele dužine stenta dogodit će se kada se distalni kraj uvodnice za izvlačenje uvuče preko proksimalnih rendgenski vidljivih markera stenta (**slika 8**).

Nakon postavljanja stenta

- Pod fluoroskopijom izvucite cijeli sustav za postavljanje kao jednu jedinicu preko žice vodilice, u uvodnu ovojnicu i iz tijela. Izvadite sustav za postavljanje iz žice vodilice.
- Napomena:** sustav za postavljanje i žicu vodilicu oprezno izvadite zajedno kao jednu jedinicu ako nakon postavljanja stenta osjetite otpor prilikom izvlačenja sustava za postavljanje.
- Ako i dalje osjećate otpor prilikom vađenja sustava za postavljanje i žice vodilice kao jedne jedinice, zajedno izvadite žicu vodilicu, sustav za postavljanje i uvodnu ovojnicu kao jednu jedinicu.
- Izvršite angiogram arterije da biste potvrdili potpuno postavljanje uređaja. Ako je na bilo kojoj točki unutar stenta uzduž lezije došlo do nepotpunog širenja, prema liječničkoj odluci može se izvršiti balonska dilatacija nakon postavljanja (standardni PTA).
- Napomena:** ograničenja protoka koja ostanu nakon postavljanja stenta (npr. ostatna proksimalna ili distalna stenoza ili disekcija ili slab distalni izlazni protok) mogu povećati rizik od tromboze stenta. Pri završetku zahvata treba provjeriti ulazni i izlazni protok te prema potrebi razmotriti dodatne mjere (npr. dodatni PTA, adjuktivno postavljanje stenta ili distalna premosnica) radi održavanja dobrog ulaznog i izlaznog protoka.
- Izvadite žicu vodilicu i uvodnu ovojnicu iz pacijenta.
- Zatvorite ulaznu ranu na odgovarajući način.
- Odložite u otpad u skladu sa smjernicama ustanove.

LITERATURA

Ove upute za uporabu temelje se na iskustvu liječnika i/ili njihovoj objavljenoj literaturi. Za informacije o dostupnoj literaturi obratite se lokalnom prodajnom zastupniku tvrtke Cook.

ODLAGANJE PROIZVODA U OTPAD

Ovaj proizvod može biti kontaminiran potencijalno zaraznim tvarima ljudskog podrijetla i treba ga smotati u zavojnicu radi odlaganja u skladu sa smjernicama ustanove.

INFORMACIJE O SAVJETOVANJU PACIJENTA

Po potrebi obavijestite pacijenta o relevantnim upozorenjima, mjerama opreza, kontraindikacijama, mjerama koje treba poduzeti i ograničenjima uporabe kojih pacijent mora biti svjestan.

Kada je dostupno, web-mjesto EUDAMED (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>), zajedno s BUDI-jem za ovaj proizvod (0827002CIRL202011054026AM), može se koristiti za lociranje Sažetka sigurnosti i kliničke učinkovitosti (SSCP) za ovaj proizvod.

Web-stranica cookmedical.eu/patient-implant-information nudi pristup informacijama za pacijente.

PRIJAVLJIVANJE OZBILJNIH ŠTETNIH DOGAĐAJA

Ako je nastupio bilo kakav ozbiljan štetni događaj u vezi s ovim proizvodom, to treba prijaviti tvrtki Cook Medical i nadležnom tijelu države u kojoj je proizvod korišten.

MAGYAR

ZILVER® PTX® GYÓGYSZERKIBOCSÁTÓ PERIFÉRIÁS SZTENT

AZ ESZKÖZ LEÍRÁSA

A Zilver PTX gyógyszerkibocsátó perifériás sztent nikkel-titán ötvözetből (nitinolból) készült, paclitaxel gyógyszerrel bevont öntáglós sztent. A sztent mindegyik végén elhelyezett arany markerek biztosítják a fluoroszkóp alatti megjelenítést. A sztent hajlékony, résekkel ellátott cső, amely 2,1 mm (6 Fr) méretű bejuttatórendszerbe van előre betöltve. A sztent kinyitása a bejuttatórendszer fogantyúján lévő, hüvelykujjal forgatható gomb forgatásával végezhető.

1. táblázat: A Zilver PTX gyógyszerkibocsátó perifériás sztent és bejuttatórendszer jellemzőinek áttekintése

Zilver PTX gyógyszerkibocsátó perifériás sztent	
Kapható sztenthosszak	40, 60, 80, 100, 120, 140 mm
Kapható sztentátmérok	5, 6, 7, 8 mm
Sztent anyaga	Nikkel-titán ötvözet (nitinol) arany markerekkel
Gyógyszerbevonat	Paclitaxel
Bejuttatórendszer	
Kapható bejuttatórendszer-hosszak	80, 125 cm
Vezetődrót-kompatibilitás	0,89 mm (0,035 inçh)
Bejuttatórendszer külső átmérője	2,1 mm (6 Fr)
Bevezetőhüvely	6 Fr (minimális belső átmérő 2,1 mm)

A Zilver PTX gyógyszerkibocsátó perifériás sztentek paclitaxel gyógyszerhatóanyaggal vannak bevonva saját fejlesztésű eljárás segítségével, segédanyagok, polimerek, hordozók, kötőanyagok, egyéb anyagok felhasználása és az eszköz egyéb módosítása nélkül.

A paclitaxel kivonható a tisztafa kérgéből, ágából és tüleveiből, vagy növényi sejtek általi fermentációval előállítható erre a célra kifejlesztett növényi sejtvonal segítségével. A paclitaxelt mindkét esetben oszlopkromatográfiával, kristályosítással és átkristályosítással tisztítják.

Teljesítményjellemzők

Az eszköz funkcióját és főbb jellemzőit az alábbiak ismertetik.

Bejuttatórendszer - a bejuttatórendszer funkciója, hogy a 6 Fr méretű bevezetőhüvelyen át, az előre elhelyezett 0,035 inch méretű vezetődrót mentén előretolja a sztentet a kívánt helyre. Megtartja a sztent helyzetét a telepítés során.

A bejuttatórendszer jellemzői a következők (1. ábra):

- 80 cm vagy 125 cm hosszúságú bejuttatórendszerek a célhely megközelítéséhez.
- A bejuttatórendszer csúcsa
 - Atraumatikus – a csúcsot úgy alakították ki, hogy ne okozzon traumát az adott anatómiai környezetben.
 - Hajlékony – a csúcsot úgy alakították ki, hogy a testbe való behelyezés és az onnan való visszahúzás során hajlékonyan viselkedjen.
- Sugárfogó tulajdonság – a disztális markersáv lehetővé teszi a bejuttatórendszer fluoroszkópos megjelenítését.
- Visszahúzó hüvely – a sztent kinyitása a visszahúzó hüvely kontrollált visszahúzásával történik, ami a hüvelykujjal forgatható gomb használatával végezhető. A sztent kibújtatási végpontját jelző marker megtartja a sztent helyzetét, miközben a hüvely proximálisan visszahúzódik, felfedve a sztentet.
- Stabilizálóhüvely – hajlékony támaszt és védelmet nyújt a visszahúzó hüvely és a belső katéter számára az eszköz behelyezése és visszahúzása során.
- Hüvelykujjal forgatható gomb – lehetővé teszi a sztent lépésenkénti, egykezes kinyitását. Nem teszi lehetővé a sztent újrabejuttatását.
- Biztosítózárr – megelőzi a hüvelykujjal forgatható gomb elfordulását a sztent tervezett kinyitása előtt. A célhelyen történő kinyitás megkezdéséhez ki kell oldani.
- Luer kónusz – lehetővé teszi fecskendő csatlakoztatását a vezetődrót lumenének és a sztent helyének átöblítéséhez a bejuttatórendszer belsejében, a testbe való behelyezést megelőzően. A kónusz lehetővé teszi, hogy a vezetődrót a behelyezés során proximálisan kilépjen.

Sztent – a sztent kivitelezése révén kifelé ható sugárirányú erőt fejt ki az ér belső lumenére, ezzel biztosítva a sztentelt terület átjárhatóságát. A paclitaxel elnevezésű gyógyszerrel van bevonva. A 3. táblázat bemutatja a sztentméreteket és az egyes sztenteken található, a 3 µg/mm² értékű megállapított dózissűrűség alapján számított teljes névleges paclitaxelmennyiséget.

A Zilver PTX sztent jellemzői a következők:

- A sztent nikkelt-titán ötvözetből (nitinolból) készül, ami lehetővé teszi a telepítés utáni öntágulást a test hőmérsékletén.
- Sugárfogó tulajdonság – a sztent mindegyik végén elhelyezett arany markerek biztosítják a fluoroszkóp alatti megjelenítést.
- A sztent paclitaxel (PTX) gyógyszerbevonata gátolja a simaizomsejtek szaporodását és a neointimális hyperplasiát, ezáltal ellene hat a szűkület telepítés utáni, újbóli kialakulásának.
- A sztent résekkel ellátott, hajlékony cső, amely kialakításánál fogva a hajlékonyság fenntartása mellett tartást biztosít az éren belül a kinyitás után.
- A sztent állandó implantátumként szolgál.

Az eszköz kompatibilitása

- 0,89 mm (0,035 inch) átmérőjű vezetődrót
- 6 Fr méretű bevezetőhüvely 2,1 mm minimális belső átmérővel
- Fecskendő
- Tágító ballonok. Elő- és utótágításhoz megfelelő méretű ballonkatéter ajánlott
- Fiziológias sóoldat vagy heparinizált fiziológias sóoldat
- Kontrasztanyagok*

* Megjegyzés: A bevezetőrendszer külső része kompatibilis a kontrasztanyagokkal. Az eszközt nem szabad kontrasztanyagokkal átöblíteni (lásd az Övintézkedések c. szakaszt).

Minőségi és mennyiségi adatok

Mindegyik sztent nikkelt-titán ötvözetből (nitinolból), arany markerekből és a paclitaxel gyógyszerből áll.

2. táblázat: Minőségi és mennyiségi adatok

Minőségre vonatkozó információk Eszköz anyaga		Mennyiségre vonatkozó információk Tömeg (g)
Nikkel-titán ötvözet (nitinol)	Sztent	Max. 0,50
Arany	Arany markerek	Max. 0,0080
Paclitaxel	Gyógyszer	Lásd alább

A 3. táblázat bemutatja a sztentméreteket és az egyes sztenteken található, a 3 µg/mm² értékű megállapított dózissűrűség alapján számított teljes névleges paclitaxel-mennyiséget.

3. táblázat: Sztentméretek és teljes paclitaxel-mennyiség

Sztentméret (átmérő x hossz, mm)	6 Fr
	Össz paclitaxel (µg/sztent)
5 x 40	383
6 x 40	383
7 x 40	383
8 x 40	356
5 x 60	552
6 x 60	552
7 x 60	552
8 x 60	579
5 x 80	722
6 x 80	722
7 x 80	722
8 x 80	757
5 x 100	934
6 x 100	934
7 x 100	934
8 x 100	935
5 x 120	1103
6 x 120	1103
7 x 120	1103
8 x 120	1112
5 x 140	1273
6 x 140	1273
7 x 140	1273

Betegpopuláció

A térd fölötti femoropopliteális artériák szimptomatikus érbetegségeiben szenvedő felnőtt betegek.

Rendeltetészerű felhasználó

Az eszközt csak képzett egészségügyi szakember használhatja. A termék a diagnosztikus és intervenciós vaszkuláris technikákra kiképzett és azokban járatos orvosok általi használatra készült. Az intervenciós vaszkuláris eljárásoknak megfelelő standard technikákat kell alkalmazni.

Testszövettel való érintkezés

Ez az eszköz rendeltetésének megfelelően érintkezésbe kerül a testszövetekkel és a vérrrel.

Működési elvek

A Zilver PTX eszközt előre elhelyezett vezetődrót segítségével kell felhelyezni, és bevezetőhüvelyen át kell eljuttatni a célhelyre. A bejuttatórendszer disztális végén elhelyezett sugárfogó markersávok biztosítják a fluoroszkópos megjelenítést a sztent behelyezése és kinyitása során.

A sztent kézzel történő betöltése nem lehetséges. Amint a sztent a megfelelő helyzetbe került, kinyitása a bejuttatórendszer fogantyúján lévő, hüvelykujjal forgatható gomb forgatásával vezérelhető. A telepítést követően a sztent kivitelezése révén kifelé ható sugárirányú erőt fejt ki az ér belső lumenére, ezzel biztosítva a sztentelt terület átjárhatóságát. A kinyitást követően a sztent a hajlékonyság fenntartása mellett tartást biztosít az ér számára.

A paclitaxel (PTX) gyógyszerbevonat gátolja a simaizomsejtek szaporodását és a neointimális hyperplasiát, ezáltal ellene hat a szűkület telepítés utáni, újbóli kialakulásának.

RENDELTERÉS

A Zilver® PTX® gyógyszerkibocsátó perifériás sztent rendelhetése, hogy javítsa a térd fölötti femoropopliteális artériák lumenének átjárhatóságát ezáltal, hogy kifelé ható sugárirányú erőt fejt ki azok belső falára.

HASZNÁLATI JAVALLATOK

A Zilver® PTX® gyógyszerkibocsátó perifériás sztent alkalmazása a térd fölötti, 4 és 7 mm közötti referencia-átmérőjű femoropopliteális artériák natív érbetegségeiben jelentkező *de novo* vagy újra beszűkült szímtomatikus léziók kezelése során javallott.

Az artéria femoralis communis érintettségének elkerülése érdekében a sztent proximális végét legalább 1 cm-re az artéria femoralis superficialis eredése alatt kell elhelyezni. A térd alatti artéria poplitealis érintettségének elkerülése érdekében a sztent disztális végét a femoralis epicondylusok síkjá fölé kell elhelyezni.

KLINIKAI ELŐNYÖK

- Javítja a térd fölötti femoropopliteális artériák lumenének átjárhatóságát (véráramlást)
- Csökkenti az ismételt beavatkozások számát
- Javítja a beteg életminőségét

ELLENJAVALLATOK

- Olyan sztenózis, amely nem tágítható a bevezetőhüvely áthaladásához szükséges méretűre.
- Artéria sztentelése olyan helyen, ahol az artériából való szivárgást egy sztent elhelyezése súlyosbíthatná.
- Olyan betegeket, akik nem kaphatnak megfelelő thrombocytagátoló vagy alvadásgátló kezelést.

„VIGYÁZAT” SZINTŰ FIGYELMUTATÉSEK

- **A gyógyszerbevonat nélküli eszközök alkalmazásához képest a késői mortalitás megnövekedett kockázatát jelezték femoropopliteális artériális betegség kezelésére alkalmazott paclitaxel-bevonatú ballonok és paclitaxel kibocsátó sztentek használatát követően, amely a kezelés után 2-3 évvel jelentkezett. A késői mortalitás megnövekedett kockázatának nagysága és mechanizmusa, valamint a paclitaxel-bevonatú eszközöknek való ismételt expozíció hatása pontosan nem ismert. Az orvosoknak meg kell beszélniük betegeikkel ezt a késői mortalitás megnövekedett kockázatára vonatkozó jelést, továbbá a választható kezelési lehetőségek előnyeit és kockázatait.**
- A nikkel-titán ötvözetre (nitinolra) allergiás reakciókat adó személyeknél ez az implantátum allergiás reakciókat válthat ki.
- A paclitaxelre vagy az ahhoz hasonló szerkezetű vegyületekre allergiás személyeknél az implantátum allergiás reakciókat válthat ki.
- Összesen 3 mg-nál nagyobb mennyiségű paclitaxel tartalmazó sztenteket tilos beültetni! Klinikai vizsgálatokban megállapítást nyert több, összesen legfeljebb 3 mg paclitaxelt hordozó Zilver PTX gyógyszerkibocsátó perifériás sztent (azaz összesen 320 mm hosszúságú sztent) beültetésének biztonságossága és hatásossága.^{1,2,3,4} Összesen 3 mg paclitaxelt tartalmazó gyógyszeradag genotoxikus vagy reproduktív toxikológiai hatásokkal sem társul, bár a Zilver PTX gyógyszerkibocsátó sztenttel történő kezelésben megengedett maximális mennyiség több mint húszorosra esetében már leírtak nemkívánatos genotoxikus vagy reproduktív toxikológiai hatásokat.^{5,6} A Zilver PTX gyógyszerkibocsátó sztent biztonságossági tervésztáratát a továbbiakban állapotokon végzett vizsgálatokban is ellenőrizték; ezek nem mutattak ki akár szisztémás, akár helyi hatásokat sem a nominális szintnél legfeljebb négyyszer magasabb paclitaxel dózisúrsűségű (azaz a nominális 3 µg/mm² helyett 12 µg/mm²) Zilver PTX gyógyszerkibocsátó sztentek behelyezése után, sem pedig a teljes maximális klinikai dózis több mint háromszorosát (azaz a teljes maximális klinikai dózis, 3 mg helyett 10,5 mg-ot) hordozó Zilver PTX gyógyszerkibocsátó sztentek behelyezése után.
- Ezt az egyszer használatos eszközt nem többszöri használatra tervezték. Az újrafeldolgozásra, újarterializálásra és/vagy újrafelhasználásra tett kísérletek biológiai vagy vegyi anyagokkal való szennyeződéshez és/vagy az eszköz mechanikai épségének a leromlásához vezethetnek.
- Szemrevételezéssel győződjön meg a steril csomagolás épségéről. Tilos használni, ha a steril csomagolás megsérült vagy véletlenül fel lett bontva használat előtt.
- Szemrevételezéssel ellenőrizze az eszközt, különös tekintettel a megtörésekre, meghajlásokra és szakadásokra. Ha a megfelelő működést gátló rendellenességet észlel, ne használja az eszközt. Kérjen visszaruukódot a Cook Medical cégtől.
- A sztent kinyitása után megmaradó áramláskorlátozás (pl. visszamaradó proximális vagy disztális szűkület vagy dissecio, vagy gyenge disztális kiáramlás) esetleg a sztenttrombózis kockázatát. Az eljárás befejezésekor értékelni kell a beáramlást és a kiáramlást, és mérlegelni kell a jó be- és gyengébb fenntartásához szükséges további intézkedéseket (pl. pótlólagos PTA, járulékos sztentelés, vagy disztális bypass).
- A sztent állandó implantátumként szolgál.
- Terhes, vagy a következő 12 hónapban terhességet tervező nő, valamint a következő 9 hónapban gyermeknemzést tervező férfiak számára nem ajánlott a Zilver PTX gyógyszerkibocsátó sztent beültetése, mivel a reproduktív és genotoxikus hatások embereknél nem ismertek. A termék beültetése után 6 hónapon át a szoptatás kerüendő, mivel az anyatejbe táplált csecsemőknél fennáll a paclitaxel hatására bekövetkező nemkívánatos hatás lehetősége.

ÖVINTÉZKEDÉSEK

Használat előtt

- Ezt az eszközt csak képzett egészségügyi szakember használhatja.
- A termék a diagnosztikus és intervenciók vaszkuláris technikákra kiképzett és azokban járatos orvosok általi használatra készült. Az intervenciók vaszkuláris eljárásoknak megfelelő standard technikákat kell alkalmazni.
- Az eszköz használata nem javallott sztenben belül kiültült szűkület kezelésében.
- 25 °C (77 °F) alatt tárolandó, rövid időre 15–30 °C (59–86 °F) megegedett. Sötét, száraz, hűvös helyen tárolandó. Tartós megvilágítása kerüendő. Az eszköz nedvszegtől óvandumó.
- Óvatossággal kell eljárni, ha a paclitaxelt a citokróom P450 CYP2C8 és CYP3A4 izoenzimeinek ismert szubsztrátaival vagy inhibitoraival együttesen alkalmazzák.
- Az eljárás során és azt követően az intézmény előírásai szerinti thrombocytagátoló/alvadásgátló kezelést kell alkalmazni.
- Ha több sztentet terveznek elhelyezni átfedő elrendezésben, akkor azoknak hasonló összetételű anyagból (azaz nikkel-titán ötvözetből (nitinolból)) kell állniuk.
- Ez a címkén szereplő szimbólum azt jelzi, hogy a bejuttatórendszer komponensei 0,1 tömegszázalékot meghaladó koncentrációban tartalmaznak kobaltot (Co), amely reprodukciós toxicitását és rákkeltő hatását (1B. veszélyességi kategóriába tartozó) anyag. Ugyanakkor kobaltot a bejuttatórendszer komponensei kobaltötvözet (vagy kobalt tartalmú rozsdamentesacél-ötvözet) formájában tartalmaznak, amely a jelenleg rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok alapján nem növeli a rák vagy a kedvezőtlen reprodukciós hatás kialakulásának a kockázatát.



Az eszköz kezelése

- A Zilver PTX gyógyszerkibocsátó perifériás sztent manipulálásához fluoroszkópos kontroll szükséges.
- Ne tegye ki a bejuttatórendszert szerves oldószereknek (pl. alkoholnak).
- A bejuttatórendszerrel tilos befecskendezőautomatát használni!
- Tilos az eszközt kontrasztanyaggal átöblíteni!
- Használat előtt ne próbálja meg eltávolítani a sztentet a bevezetőrendszerből.
- A rendszer megfelelő tartásának biztosításához a felvezetés, a kinyitás és az eltávolítás során 0,89 mm (0,035 inch) átmérőjű vezetődrótot kell használni. Ha hidrofili vezetődrótot használ, azokat teljesen aktívált állapotban kell tartani. Kisebb átmérőjű vezetődrót használatra végül a sztent részleges kinyúlását eredményezheti. A részleges kinyúlás lehetséges következményei
 - Az eljárás meghosszabbodása (pl. sugárzásnak/kontrasztanyagnak való további expozíció)
 - További sztent szükségessége
 - Másoldagos beavatkozás (pl. ér bevágása)
- Ha a bejuttatórendszer előretétele során ellenállást tapasztal, ne erőltesse az áthaladást. Távoltítsa el a bejuttatórendszert, és cserélje ki új eszköze. Ha további erőlteti az áthaladást, ez végül a sztent részleges kinyúlását okozhatja. A részleges kinyúlás lehetséges következményei
 - Az eljárás meghosszabbodása (pl. sugárzásnak/kontrasztanyagnak való további expozíció)
 - További sztent szükségessége
 - Másoldagos beavatkozás (pl. ér bevágása)
- A felvezetés vagy a kinyitás során ne forgassa el a bejuttatórendszert. Az eszköz elforgatása nehezítheti vagy megakadályozhatja az eszköz kinyitását és/vagy a vezetődrót mentén való mozgását.
- Ügyeljen arra, nehogy véletlenül lenyomja a piros biztosítózárát azelőtt, hogy ki akarná nyitni a sztentet.

Sztent behelyezése

- Az eszköz biztosítózárának kioldása előtt gondoskodjon arról, hogy a stabilizálóhüvely disztális része a bevezetőhüvely belsejében legyen. Ellenkező esetben a kinyitás során a sztent károsodhat vagy összenyomódhat.
- Ha a kinyitás kezdetekor erős ellenállást érez, ne erőltesse a kinyitást. Óvatosan húzza vissza a bejuttatórendszert anélkül, hogy kinyitná a sztentet, és cserélje új eszköze.
- Ha a sztent már felfeküdt az érfaára, többé nem ajánlott áthelyezni a sztentet. A sztent kinyitásának megkezdése után a sztentvisszahúzó hüvely nem tolható újra előre, és a sztentet nem lehet újra befogni.

Az eszköz eltávolítása

- Ha a sztent kinyitása után, a bejuttatórendszer visszahúzása során ellenállás jelentkezik, óvatosan, egy egységként, együtt távolítsa el a bejuttatórendszert és a vezetődrótot.
- Ha a bejuttatórendszer és a vezetődrót egy egységként való eltávolítása során továbbra is ellenállás jelentkezik, együtt, egy egységként távolítsa el a vezetődrótot, a bejuttatórendszert és a bevezetőhüvelyt.

1. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Zeller T, Roubin GS, Burket MW, Khatib Y, Snyder SA, Ragheb AO, White JK, Machan LS; Zilver PTX Investigators. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4:495-504. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962324.
2. Dake MD, Scheiner D, Tepe G, Tessarek J, Fanelli F, Bosiers M, Ruhlmann C, Kaveladze Z, Lottes AE, Ragheb AO, Zeller T; Zilver PTX Single-Arm Study Investigators. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther.* 2011;18:613-623. doi: 10.1583/11-3560.1.
3. Yokoi H, Ohki T, Kichikawa K, Nakamura M, Komori K, Nanto S, O'Leary EE, Lottes AE, Snyder SA, Dake MD. Zilver PTX post-market surveillance study of paclitaxel-eluting stents for treating femoropopliteal artery disease in Japan: 12-month results. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2016;9:271-277. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.035.
4. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Machan LS, Snyder SA, O'Leary EE, Ragheb AO, Zeller T. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation.* 2016;133:1472-1483. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900.
5. Tinwell H and Ashby J. Genetic toxicity and potential carcinogenicity of taxol. *Carcinogenesis* 1994; 15 (8): 1499-1501.
6. Physician's Desk Reference, 52nd edition, Medical Economics Inc, 1998, pp 762-766.

Műtét utáni eljárás

- Az eszköz rendszeres értékelése javasolt a testben maradás időtartama során.
- További eljárások alkalmával előfordulhat a behelyezett sztent károsodása/kimozdulása.

AZ MRI BIOTONTSÁGSSÁGÁVAL KAPCSOLATOS INFORMÁCIÓK



Ez a jel azt jelenti, hogy az eszköz MR-kondicionális.

A Zilver PTX gyógyszerkibocsátó sztenttel ellátott beteg biztonságosan szkenelhető a következő feltételek mellett. Ezen feltételek be nem tartása a beteg sérüléséhez vezethet.

- A sztatikus mágneses tér nominális értéke(i): 1,5 T vagy 3 T
- A mágneses tér gradienseinek maximuma: 24 T/m (2400 gauss/cm)
- RF-gerjesztés: körkörösen polarizált (CP)
- Az RF vételei tekercs típusa: teljesest-vételei tekercs, RF adó-vevő fejtekercs
- Maximális teljesest SAR: 2,0 W/kg (normális üzemmódban)
- A vizsgálat időtartamára vonatkozó korlátozások: 2,0 W/kg teljes tesre vonatkoztatott átlagos SAR 15 perces, folyamatos RF-leadás mellett (folytatólagosan vagy egymást követően leadott sorozat / szünet nélküli vizsgálat)
- MR-képműtermék: az implantátum jelenléte miatt 15 mm-es képműtermék jöhet létre.

Amennyiben valamely meghatározott paraméterrel kapcsolatban nem szerepel adat, az adott paraméterrel nem függ össze feltétel.

LEHETSÉGES NEMKÍVÁNATOS ESEMÉNYEK

A lehetséges nemkívánatos események közé tartoznak eyegek között az alábbiak: • a vérvalvadásgótló és/vagy thrombocytagátló terápiában alkalmazott gyógyszerekkel vagy a kontrasztanyaggal szembeni allergiás reakció • allergiás reakció a nikkel-titán ötvözettel (nítinollal) szemben • atheroembolisatio (kék-lábujj-szindróma) • artériás aneurysma • az artéria ruptúrája • artériás trombózis • arteriovenosus fistula • halál • dissectio • embólia • láb • haematoma/vérzés • túlérzékenységi reakciók • fertőzés • fertőzés/tályog kialakulása a hozzáférési helyen • beavatkozást (bypass, vagy lábujj, lábfej) vagy lábszár amputációját) szükségessé tevő ischaemia • oclusio • fájdalom/kényelmetlenségérzet • álaneurysma kialakulása • veseleállás • a sztentelt artéria újbóli szűkülete • sztent-embolizáció • a sztent nem megfelelő illeszkedése • a sztent elvándorlása • a sztent merivítőjének törése • a vérér perforációja vagy felhasadása • érgörcs • sántítás/nyugalmi fájdalom fokozódása.

Bár szisztémás hatások nem várhatók, a paclitaxellel kapcsolatban megfigyelt lehetséges nemkívánatos eseményekre vonatkozó további információkért olvassa el a Physicians' Desk Reference-t (Orvosi kézikönyvet). A fenti irodalomban nem szereplő, lehetséges nemkívánatos események a paclitaxel gyógyszeres bevonatra egyedileg jellemzőek lehetnek: • allergiás/immunológiai reakció a gyógyszerbevonattal szemben • hajhullás • anémia • vértermék-transzfúzió • gyomor- és bélrendszeri tünetek • hematológiai dyscrasia (ide értve a leukopéniát, a neutropéniát és a thrombocytopéniát) • májenzim-változások • az érfa hisztológiai elváltozásai, ideértve a gyulladást, a sejtkárosodást és a nekrotizist • izomfájdalom/izületi fájdalom • myeloszuppresszió • perifériás idegbántalom.

KISZERELÉS

Etilén-oxid gázzal sterilizálva szállítjuk. A külső fóliataskon nem steril, a fénytől és a nedvességtől védi a tasak tartalmát. A belső tasak a steril korlát, ez széthúzható csomagolás. Sterilizálást követően a tasakot további csomagolásként dobozba teszük.

Ehhez az eszközökhöz implantátumkártya tartozik, amelyet az egészségügyi szakember általi kitöltés után át kell adni a betegnek.

KÉSEI MORTALITÁSRA UTALÓ JELZÉS PACLITAXEL-BEVONATÚ ESZKÖZÖKNÉL

Egy randomizált kontrollos vizsgálatokon végzett, 2018. decemberében publikált metaanalízisben Katsanos és mtsai.⁷ kései mortalitás megnövekedett kockázatát mutatták ki femoropopliteális artériás betegség kezelésére alkalmazott paclitaxel-bevonatú ballonok és paclitaxelt kibocsátó sztentek esetében, a kezelés után 2 évvel és azon túl.

Ezekre az adatokra reagálva az FDA betegszintű metaanalízist készített a femoropopliteális artériás betegség kezelésére alkalmazott paclitaxel-bevonatú eszközökkel végzett kulcsfontosságú, piacravítást megelőző, randomizált vizsgálatok hosszú távú utánkövetési adatain, a 2019. májusáig rendelkezésre álló klinikai adatok felhasználásával. A metaanalízis szintén kései mortalitást jelzett a paclitaxel-bevonatú eszközökkel kezelt vizsgálati alanyoknál, összehasonlítva a bevonat nélküli eszközökkel kezelt betegekkel. Konkrétan, az összesen 1090 beteggel végzett 3 randomizált vizsgálatban, 5 év rendelkezésre álló adatai szerint a nyers halálozási arány paclitaxel-bevonatú eszközökkel kezelt betegeknel 19,8% volt (15,9%–23,4%), míg bevonat nélküli eszközökkel kezelt vizsgálati alanyoknál 12,7% (11,2%–14,0%). A megnövekedett mortalitás relatív kockázata 5 évnél 1,57 volt (95%-os konfidencia-intervallum 1,16–2,13), ami a mortalitás 57%-os relatív emelkedésének felel meg paclitaxel-bevonatú eszközökkel kezelt betegeknel.

AZ FDA Tanácsadó Bizottságának 2019. júniusában tartott ülésén elhangzottak szerint a VIVA Physicians, egy érgyógyászati szervezet hasonló betegszintű adatokon végzett független metaanalízisében hasonló eredményeket kapott, ahol a kockázati arány 1,38 volt (95%-os konfidencia-intervallum 1,06–1,80). További analízisek is készültek, illetve vannak folyamatban, amelyek kifejezetten a mortalitás és a paclitaxel-bevonatú eszközök közötti kapcsolat értékelésére tervezték. A kései mortalitás kockázatának meglétét és nagyságát óvatossággal kell értelmezni a rendelkezésre álló adatok többszörös korlátai miatt, amelyek többek között: a kis mintaszám miatt széles konfidencia-intervallumok; olyan különféle paclitaxel-bevonatú eszközökkel végzett vizsgálatok összehasonlása, amelyek nem voltak kombinálhatók; a hiányzó vizsgálati adatok nagy száma; egyértelmű bizonyíték hiánya a paclitaxel-dózis mortalitásra gyakorolt hatására vonatkozólag; és a kései halálozások patofiziológiai mechanizmusra azonosításának hiánya.

A paclitaxel-bevonatú ballonok és sztentek javítják a lábakra irányuló véráramlást, és a bevonat nélküli eszközökhöz képest csökkentik az elzáródó vérekek újranyitására irányuló, megismételt eljárások valószínűségét. A paclitaxel-bevonatú eszközök előnyeit (pl. kevesebb reintervenció) a betegeknel egyénenként kell mérlegelni, a lehetséges kockázatokkal együtt (pl. kései mortalitás).

A Zilver PTX randomizált klinikai vizsgálatban a halálozásra vonatkozó⁸ Kaplan–Meier-becslés értéke 2, 3 és 5 évnél 5,4% (95% konfidencia-intervallum 3,0%–7,9%), 10,3% (7,0%–13,6%) illetve 19,1% (14,2%–24,1%) az összes, Zilver PTX eszközzel kezelt betegnél, és 5,7% (1,8%–9,5%), 10,7% (5,6%–15,9%) illetve 17,1% (10,0%–24,2%) a csak PTA/BMS kontroll eszközzel kezelt betegeknel ($P = 0,60$). A nagy megfigyeléses vizsgálatok közleményeiben nem mutatták ki a mortalitás megnövekedett kockázatát Zilver PTX DES eszközök esetében; Secemsky és mtsai.⁹ hasonló mortalitási arányokról számoltak be DES és BMS esetében 4 évnél, sántító ($P = 0,55$) és kritikus végtagi ischaemiában szenvedő betegeknel ($P = 0,52$); Freisinger és mtsai.¹⁰ 1,01 értékű kockázati arányt (95% konfidencia-intervallum 0,83–1,23) írtak le DES és BMS összehasonlításakor 5 évnél; Katsuki és mtsai.¹¹ 0,89 értékű kockázati arányt (95% konfidencia-intervallum 0,66–1,19) közölték DES és paclitaxel nélküli eszközök összehasonlításakor 5 évnél.

GYÓGYSZERKÖLCSÖNHATÁSOK

Mivel a klinikai vizsgálatokban a paclitaxel sztentelés utáni szisztémás szintje rendkívül alacsony volt és a gyógyszer gyorsan kiürült (C_{max} <10 ng/mL; 8 óra elteltével <1 ng/mL), nem valószínű, hogy kimutathatók a paclitaxel lehetséges kölcsönhatásai a vele együttesen alkalmazott gyógyszerekkel.

A paclitaxel metabolizmusát a CYP2C8 és a CYP3A4 katalizálja, amelyek citokróm P450 izoenzimek.

A Zilver PTX gyógyszerkibocsátó perifériás sztenttel nem végeztek formális gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatokat. Formális gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatok hiányában óvatossággal kell eljárni, ha a paclitaxelt a citokróm P450 CYP2C8 és CYP3A4 izoenzimeinek ismert szubsztrátaival vagy inhibitoraival együttesen alkalmazzák.

TERMÉKJAVASLATOK

Több sztent behelyezése

Ha egy betegnél több sztent elhelyezése szükséges a lézió hosszának lefedéséhez, akkor vegye figyelembe az alábbi ajánlásokat:

- A laesio helyének vonatkozásában a szűkület disztális területét kell először sztentelni, majd a proximális helyeket (azaz a második sztentet az előzőleg elhelyezettől proximálisan kell elhelyezni).
- A tandem elrendezésben elhelyezett sztenteknek a laesio teljes lefedése érdekében át kell fedniük egymást.
- Ha több sztentet terveznek elhelyezni átfedő elrendezésben, akkor azoknak hasonló összetételű anyagból (azaz nikkel-titán ötvözetből (nítinollból)) kell állniuk.
- Ne ültessen be többet, mint összesen legfeljebb 3 mg paclitaxelt hordozó sztentet (azaz összesen 320 mm hosszúságú sztentet).

A sztent méretezése

• A teljes diagnosztikai értékelést követően határozza meg a megfelelő sztentméretet. A sztent kinyitását fluoroszkópos ellenőrzés mellett kell elvégezni. Mérje meg a céllaesio hosszát a szükséges sztenthossz meghatározása érdekében. Hagyjon elegendően nagy proximális és disztális sztentszakaszt ahhoz, hogy a teljes céltérületet lefedje.

Megjegyzés: A Zilver PTX gyógyszerkibocsátó perifériás sztent kivitelezésénél fogva nem rövidül meg a kinyitás során.

- A sztent alkalmazása 4 és 7 mm közötti referencia-átmérőjű, térd fölötti femoropopliteális artériákban javasolt.
- Mérje meg a referencia-vérér átmérőjét (a laesiohoz képest proximálisan és disztálisan), és a megfelelő sztentméret kiválasztásához alkalmazza a LEGNAGYOBB referenciaátmérőt.
- A sztent méretét úgy kell kiválasztani, hogy az össze nem húzott sztent átmérője legalább 1 mm-rel, de legfeljebb 2 mm-rel nagyobb legyen a referencia-vérér átmérőjénél.

A sztent bevezetése

1. Szemrevételezéssel győződjön meg a steril csomagolás épségéről. Tilos használni, ha a steril csomagolás megsérült vagy véletlenül fel lett bontva használat előtt.
2. Szemrevételezéssel ellenőrizze az eszközt, különös tekintettel a megtörésekre, meghajlásokra és szakadásokra. Ha a megfelelő működést gátló rendellenességet észlel, ne használja az eszközt. Kérjen visszarukodót a Cook Medical cégtől.
3. Legalább 2,1 mm belső átmérőjű, 6 Fr méretű hüvellyel biztosítson hozzáférést a beavatkozás helyéhez.
4. A rendszer megfelelő tartásának biztosításához vezessen fel egy 0,89 mm (0,035 inch) méretű vezetődrótot. Ha hidrofili vezetődrótokat használ, azokat teljesen aktivált állapotban kell tartani.

7. Katsanos K, et al. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e011245.

8. Dake MD, et al. Paclitaxel-coated Zilver PTX Drug Eluting Stent treatment does not result in increased long-term all-cause mortality compared to uncoated devices. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019; <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02324-4>

9. Secemsky EM, et al. Drug-eluting stent implantation and long-term survival following peripheral artery revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2636–2638.

10. Freisinger E, et al. Mortality after use of paclitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *Eur Heart J.* 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz698.

11. Katsuki I, et al. Mortality risk following application of a paclitaxel-coated stent in femoropopliteal lesions. *J Endovasc Ther.* 2019; doi:10.1177/1526602819870309

5. A stent behelyezését megelőző előtágítás opcionális művelet, amely az orvos belátására van bízva.
6. Mielőtt a rendszert előretolná a drót mentén, és a rendszert a testbe vezetné, fecskendő segítségével fiziológias sóoldattal vagy heparinos fiziológias sóoldattal öblítse át az eszköz vezetődrótlumenét és a sztentet. Tilos az eszköz kontrasztanyaggal átöblíteni!
Addig öblítse a vezetődrótlumet, amíg az eszköz csúcán ki nem lép néhány csepp fiziológias sóoldat (2. ábra). Ezután finoman helyezze ujját az eszköz végnyílására, és öblítse át ismét, amíg néhány csepp fiziológias sóoldat láthatóan ki nem lép a hüvely vége és az eszköz csúcsa között (3. ábra).
7. Fluoroszkópos ellenőrzés mellett tolja előre a bejuttatórendszert a 0,89 mm (0,035 inch) méretű vezetődrót mentén a bevezetőhüvelyen át, egészen addig, amíg a sztenten lévő disztális arany sugárfogó markerek a kezelni kívánt lézió túlra nem kerülnek (4. ábra).
Megjegyzés: Ha a bejuttatórendszer előretolása során ellenállást tapasztal, ne erőltesse az áthaladást. Távolítsa el a bejuttatórendszert, és cserélje ki új eszköze.
Megjegyzés: Győződjön meg arról, hogy a stabilizálójú hüvely disztális vége a bevezetőhüvely belsejében van.
Figyelem: Az eszköz elforgatása nehezítheti vagy megakadályozhatja az eszköz kinyitását és/vagy a vezetődrót mentén való mozgását.

A sztent beigazítása és kinyitása

1. Fluoroszkópos ellenőrzés mellett húzza vissza a bejuttatórendszert egészen addig, amíg a bejuttatórendszer belógása meg nem szűnik, és a sztent sugárfogó markerei a lézióhoz igazodó helyzetbe nem kerülnek (5. ábra).
2. Oldja ki az eszköz biztosítózárat, ehhez óvatosan nyomja le a piros biztonsági billentyűt a 6. ábrán jelzett irányba.
3. Indítsa meg a sztent kinyitását, ehhez lassan fordítsa el az eszköz hüvelykujjal forgatható gombját a 7. ábrán jelzett irányba.
Megjegyzés: Ha a sztent kinyitása előtt a hüvelykujjal forgatható gombon erős ellenállást érez, ne erőltesse a kinyitást. Óvatosan húzza vissza a sztentrendszert anélkül, hogy kinyitná a sztentet.
4. A hüvelykujjal forgatható gomb elforgatása a visszahúzó hüvelyt lehúzza a sztentről.
Megjegyzés: Vizuálisan győződjön meg arról, hogy a sugárfogó sztentmarkerek továbbra is a kívánt pozícióba vannak igazítva. Ha szükséges, pozícionálja újra.
Megjegyzés: A sztent kinyitása akkor kezdődik, amikor a sztent disztális sugárfogó markerei a hüvely markerszávján túlra lettek előretolva. (A hüvely és a sztent markereinek azonosítását lásd az 1. ábrán.) Ha a sztent már felfeküdt az érfalra, többé nem ajánlatos áthelyezni a sztentet. A Zilver PTX gyógyszerkibocsátó perifériás sztentet nem lehet újra befogni vagy a hüvelybe visszajuttatni, mert a sztentvisszahúzó hüvelyt nem lehet újra előretolni. A kihagyott léziókra vonatkozóan lásd a jelen használati utasítás **Több sztent behelyezése** című fejezetét.
5. A sztent teljes hosszán történő kinyitása akkor valósul meg, amikor a visszahúzó hüvely disztális vége a sztent proximális sugárfogó markerein túlra lett visszahúzva (8. ábra).

A sztent kinyitása után

1. Fluoroszkópos ellenőrzés mellett, egy egységként húzza vissza az egész bejuttatórendszert a vezetődrót mentén a bevezetőhüvelybe és ki a beteg testéből. Távolítsa el a bejuttatórendszert a vezetődrótról.
Megjegyzés: Ha a sztent kinyitása után, a bejuttatórendszer visszahúzása során ellenállás jelentkezik, óvatosan, egy egységként, együtt távolítsa el a bejuttatórendszert és a vezetődrót.
Ha a bejuttatórendszer és a vezetődrót egy egységként való eltávolítása során továbbra is ellenállás jelentkezik, együtt, egy egységként távolítsa el a vezetődrót, a bejuttatórendszert és a bevezetőhüvelyt.
2. Arteriogram készítésével győződjön meg az eszköz teljes kinyitásáról. Amennyiben a laesio mentén a sztent bármely pontjában a tágulás nem teljes mértékű, úgy az orvos döntése szerint kinyitást utáni ballonos tágítást (standard PTA-t) lehet végrehajtani.
Megjegyzés: A sztent kinyitása után megmaradó áramláskorlátozás (pl. visszamaradó proximális vagy disztális szűkület vagy dissectio, vagy gyenge disztális kiáramlás) növelheti a sztenttrombózis kockázatát. Az eljárás befejezésekor értékelni kell a beáramlást és a kiáramlást, és mérlegelni kell a jó be- és kiáramlás fenntartásához esetleg szükséges további intézkedéseket (pl. pótlólagos PTA, járulékos sztentelés, vagy disztális bypass).
3. Távolítsa el a vezetődrót és a bevezetőhüvelyt a betegből.
4. Megfelelően zárja le a belépési sebet.
5. Az intézményi irányelveknek megfelelően helyezze hulladékba.

HIVATKOZÁSOK

Ez a használati utasítás orvosok tapasztalatán és/vagy az általuk közölt szakirodalmon alapul. A rendelkezésre álló szakirodalomról a Cook helyi értékesítési képviselője tud felvilágosítással szolgálni.

AZ ESZKÖZÖK ÁRTALMATLANÍTÁSA

Ez az eszköz emberi eredetű, potenciálisan fertőző anyagokkal szennyeződhet, és az intézményi irányelveknek megfelelő ártalmatlanítás előtt össze kell tekerni.

BETEGTÁJÉKOZTATÁS

Kérjük, szükség szerint tájékoztassa a beteget a releváns „Vigázat” szintű figyelmeztetésekről, óvintézkedésekről, ellenjavallatokról, a megteendő intézkedésekről és a használati korlátokról, amelyekről a betegnek tudnia kell.

Amikor az EUDAMED weboldala (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>) az erre a termékre vonatkozó alapvető egyedi azonosítóval (BUDI: 0827002CIRL202011054026AM) elérhetővé válik, ezek segítségével megkereshető lesz az ezzel a termékkel kapcsolatos A biztonságossági és klinikai teljesítmény összefoglalása (SSCP) című dokumentum. A betegeknek szóló tájékoztatás elérhető a cookmedical.eu/patient-implant-information oldalon.

SÚLYOS VÁRATLAN ESEMÉNYEK JELENTÉSE

Ha az eszközzel kapcsolatosan súlyos váratlan esemény következik be, azt jelenteni kell a Cook Medical és az eszköz használati helye szerinti ország illetékes hatósága felé.

ITALIANO

STENT PERIFERICO A ELUIZIONE DI FARMACO ZILVER® PTX®

DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO

Lo stent periferico a eluizione di farmaco Zilver PTX è uno stent auto-espandibile realizzato in una lega di nichel e titanio (nitinol), e rivestito con il farmaco paclitaxel. I marker d'oro posti all'estremità dello stent garantiscono la visibilità sotto guida fluoroscopica. Lo stent è un tubo flessibile, scanalato, che viene preacariato in un sistema di inserimento da 2,1 mm (6 Fr). Il rilascio dello stent è gestito in modo controllato mediante l'apposita rotella posta sull'impugnatura del sistema di inserimento.

Tabella 1. Descrizione generale delle caratteristiche dello stent periferico a eluizione di farmaco e del sistema di inserimento Zilver PTX

Stent periferico a eluizione di farmaco Zilver PTX	
Lunghezze di stent disponibili	40, 60, 80, 100, 120, 140 mm
Diametri di stent disponibili	5, 6, 7, 8 mm
Materiale dello stent	Lega di nichel e titanio (nitinol) con marker d'oro
Rivestimento di farmaco	Paclitaxel
Sistema di inserimento	
Lunghezze disponibili del sistema di inserimento	80, 125 cm
Compatibilità con guide	0,89 mm (0,035 inch)
Diametro esterno del sistema di inserimento	2,1 mm (6 Fr)
Guaina di introduzione	6 Fr (diametro interno minimo di 2,1 mm)

Gli stent periferici a eluizione di farmaco Zilver PTX sono rivestiti con l'ingrediente farmaceutico attivo (API, active pharmaceutical ingredient) paclitaxel mediante l'impiego di un processo proprietario. Non sono previsti l'uso di eccipienti, polimeri, vettori, agenti biologici, altri materiali o altre modifiche al dispositivo. Paclitaxel può essere estratto dalla corteccia, dai rami, dagli aghi di betulla oppure essere prodotto tramite fermentazione delle cellule vegetali attraverso un ceppo cellulare vegetale dedicato. In entrambi i casi paclitaxel è purificato e concentrato per cromatografia su colonna, cristallizzazione e ricristallizzazione.

Caratteristiche prestazionali

La funzione e le caratteristiche principali del dispositivo sono descritte di seguito.

Sistema di inserimento: la funzione del sistema di inserimento è far avanzare lo stent attraverso una guaina di introduzione da 6 Fr, lungo una guida da 0,035 inch preposizionata, nella sede di destinazione. Il sistema mantiene la posizione dello stent durante il rilascio.

Il sistema di inserimento si distingue per le caratteristiche riportate di seguito (Fig. 1).

- Lunghezze comprese fra 80 cm e 125 cm per l'approccio alla sede target.
- Punta del sistema di inserimento:
 - atraumatica - la punta è progettata in modo tale da non provocare traumi all'anatomia.
 - flessibile - progettata per essere flessibile durante l'introduzione e l'estrazione dall'organismo.
- Radiopacità: il marker distale a banda consente la visibilità del sistema di inserimento sotto guida fluoroscopica.
- Guaina di retrazione: con la rotella, lo stent viene rilasciato attraverso un'operazione di ritiro controllato della guaina di retrazione. Il fermo dello stent mantiene la posizione dello stent alla graduale retrazione in direzione prossimale della guaina, che va a scoprire lo stent.
- Guaina di stabilità: offre un supporto flessibile e protegge la guaina di retrazione e il catetere interno durante l'introduzione e il ritiro del dispositivo.
- Rotella: consente di effettuare con una sola mano, gradualmente, l'operazione di rilascio dello stent. Non permette di ricattare lo stent.
- Blocco di sicurezza: impedisce la rotazione della rotella prima che sia il momento di rilasciare lo stent. Deve essere svitata prima di avviare la fase di rilascio nella sede target.
- Raccordo Luer: consente di fissare una siringa per l'irrigazione del lume per guida e la sede dello stent all'interno del sistema di inserimento prima dell'introduzione nell'organismo. Permette alla guida di uscire prossimamente durante l'introduzione.

Stent: lo stent è progettato in modo da impartire una forza radiale verso l'esterno sul lume interno del vaso, ripristinando la pervietà della regione trattata. È rivestito con il farmaco paclitaxel. La Tabella 3 riporta le misure degli stent e la dose nominale complessiva di paclitaxel su ciascuno stent in base alla densità di dose stabilita di 3 µg/mm².

Lo stent Zilver PTX si distingue per le caratteristiche riportate di seguito.

- Lo stent è realizzato in una lega di nichel e titanio (nitinol) che ne consente l'autoespansione a temperatura corporea in sede di rilascio.
- Radiopacità: i marker d'oro posti all'estremità di ogni stent garantiscono la visibilità sotto guida fluoroscopica.

- Il rivestimento con il farmaco paclitaxel (PTX) sullo stent riduce la ristenesi inibendo la proliferazione delle cellule muscolari lisce (SMC) e l'iperplasia neointimale post-rilascio.
- Lo stent è un tubo scanalato flessibile progettato per sostenere le pareti del vaso sanguigno e al contempo preservarne la flessibilità in sede di rilascio.
- Lo stent è destinato a un impianto permanente.

Compatibilità del dispositivo

- Guida da 0,89 mm (0,035 inch)
- Guaina di introduzione da 6 Fr con un diametro interno minimo di 2,1 mm
- Siringa
- Palloncini dilatatori Per la dilatazione preventiva e successiva, si consiglia l'uso di un catetere a palloncino della misura idonea.
- Soluzione fisiologica o soluzione fisiologica eparinata
- Mezzo di contrasto*

* Nota – La parte esterna del sistema di inserimento è compatibile con il mezzo di contrasto. Il dispositivo non deve essere irrigato con il mezzo di contrasto (vedere la sezione Precauzioni).

Informazioni qualitative e quantitative

Ogni stent è composto da una lega di nichel e titanio (nitinol), marker d'oro e dal farmaco paclitaxel.

Tabella 2. Informazioni qualitative e quantitative

Informazioni sulla qualità Materiale del dispositivo		Informazioni quantitative Peso (g)
Lega di nichel e titanio (nitinol)	Stent	Fino a 0,50
Oro	Marker d'oro	Fino a 0,0080
Paclitaxel	Farmaco	Vedere di seguito

La **Tabella 3** riporta le misure degli stent e la dose nominale complessiva di paclitaxel con cui è rivestito ciascuno stent in base alla densità di dose stabilita di 3 µg/mm².

Tabella 3. Misure degli stent e dose complessiva di paclitaxel

Misura dello stent (diametro x lunghezza, mm)	6 Fr
	Paclitaxel complessivo (µg/stent)
5 x 40	383
6 x 40	383
7 x 40	383
8 x 40	356
5 x 60	552
6 x 60	552
7 x 60	552
8 x 60	579
5 x 80	722
6 x 80	722
7 x 80	722
8 x 80	757
5 x 100	934
6 x 100	934
7 x 100	934
8 x 100	935
5 x 120	1103
6 x 120	1103
7 x 120	1103
8 x 120	1112
5 x 140	1273
6 x 140	1273
7 x 140	1273

Popolazione di pazienti

Pazienti adulti con vasculopatia sintomatica delle arterie femoro-poplitee sopra il ginocchio.

Utilizzatori previsti

L'uso del presente dispositivo è riservato esclusivamente a operatori sanitari debitamente addestrati. Il prodotto deve essere utilizzato solo da medici competenti ed esperti nelle tecniche diagnostiche e interventistiche a carico del sistema vascolare. Il posizionamento dello stent prevede l'impiego di tecniche standard per le procedure vascolari interventistiche.

Contatto con il tessuto corporeo

Questo dispositivo è in contatto con il tessuto corporeo e il sangue, compatibilmente all'uso previsto.

Principi operativi

Il dispositivo Zilver PTX viene collocato su una guida preposizionata e fatto avanzare attraverso una guaina di introduzione fino alla sede target. I marker radiopachi a banda posti all'estremità distale del sistema di inserimento garantiscono visibilità sotto guida fluoroscopica in sede di introduzione e rilascio dello stent.

Lo stent non può essere caricato manualmente. Una volta in posizione, la fase di rilascio dello stent viene gestita in modo controllato mediante l'apposita rotella posta sull'impugnatura del sistema di inserimento. Dopo il suo rilascio, lo stent è progettato in modo da impartire una forza radiale verso l'esterno sul lume interno del vaso, ripristinando la pervietà della regione trattata. Lo stent è progettato per offrire sostegno e mantenere al contempo la flessibilità all'interno del vaso in sede di rilascio. Il rivestimento con il farmaco paclitaxel (PTX) riduce la ristenesi inibendo la proliferazione delle cellule muscolari lisce (SMC) e l'iperplasia neointimale post-rilascio.

USO PREVISTO

Lo stent periferico a eluizione di farmaco Zilver® PTX® è destinato a migliorare la pervietà luminale impartendo una forza radiale verso l'esterno sulla parete interna delle arterie femoro-poplitee sopra il ginocchio.

INDICAZIONI PER L'USO

L'uso dello stent periferico a eluizione di farmaco Zilver® PTX® è previsto nel trattamento di lesioni sintomatiche *de novo* o restenotiche in corso di vasculopatie native a carico delle arterie femoro-poplitee sopra il ginocchio e con un diametro di riferimento del vaso compreso tra 4 mm e 7 mm.

Per evitare il coinvolgimento dell'arteria femorale comune, l'estremità prossimale dello stent deve essere collocata almeno 1 cm sotto l'origine dell'arteria femorale superficiale. Per evitare il coinvolgimento dell'arteria poplitea al di sotto del ginocchio, l'estremità distale dello stent deve essere collocata in posizione superiore rispetto al piano degli epicondili femorali.

BENEFICI CLINICI

- Migliora la pervietà luminale (flusso sanguigno) nelle arterie femoro-poplitee sopra il ginocchio
- Riduce il tasso di reintervento
- Migliora la qualità della vita del paziente

CONTROINDICAZIONI

- Stenosi non sufficientemente dilatabili per consentire il passaggio della guaina di introduzione.
- Impianto in un vaso arterioso nel quale la perdita dal vaso potrebbe essere aggravata dall'impianto dello stent.
- Quadri che non consentono la somministrazione di un'opportuna terapia antiplastrinica e/o anticoagulante.

AVVERTENZE

- È stato identificato un segnale di aumento del rischio di mortalità a lungo termine rispetto all'uso di dispositivi privi di rivestimento farmacologico, in seguito all'uso di palloncini rivestiti di paclitaxel e di stent a eluizione di paclitaxel nel quadro dell'arteriopatia femoro-poplitea, con esordio a 2-3 anni circa dal trattamento. Sussiste incertezza riguardo all'entità e al meccanismo alla base dell'aumento del rischio di mortalità a lungo termine, nonché all'impatto dell'esposizione ripetuta ai dispositivi rivestiti di paclitaxel. I medici devono valutare insieme ai pazienti questo segnale di mortalità a lungo termine e i rischi e benefici di tutte le opzioni di trattamento disponibili.
- Gli individui che sviluppano una reazione allergica alla lega di nichel e titanio (nitinol) possono manifestare una reazione allergica a questo impianto.
- Gli individui allergici a paclitaxel o a composti correlati dal punto di vista strutturale possono sviluppare una reazione allergica a questo impianto.

- Non impiantare stent con una quantità di paclitaxel totale maggiore di 3 mg. La sicurezza e l'efficacia dell'impianto di più stent periferici a eluizione di farmaco Zilver PTX con una quantità di paclitaxel massima di 3 mg (ossia una lunghezza trattata totale di 320 mm) sono state stabilite nell'ambito di studi clinici.^{1,2,3,4} Una dose di paclitaxel totale di 3 mg non è inoltre associata a effetti genotossici o reprotossici, anche se sono stati riportati effetti avversi genotossici o reprotossici in associazione all'uso di dosi di paclitaxel molto maggiori, più di 20 volte la dose massima consentita, nel trattamento con lo stent a eluizione di stent Zilver PTX.^{5,6} Il margine di sicurezza dello stent a eluizione di farmaco Zilver PTX è stato ulteriormente valutato nell'ambito di studi condotti su modelli animali che non hanno dimostrato effetti sistemici o regionali dopo il posizionamento degli stent a eluizione di farmaco Zilver PTX con densità di dose di paclitaxel fino a quattro volte maggiori del livello nominale (ossia 12 µg/mm² anziché il valore nominale 3 µg/mm²) o dopo il posizionamento degli stent a eluizione di farmaco Zilver PTX con una dose di oltre tre volte quella clinica totale massima (ossia 10,5 mg anziché la dose clinica massima di 3 mg).
- Il presente dispositivo non è progettato per essere riutilizzato. Ogni tentativo di ricondizionamento, sterilizzazione e/o riutilizzo può determinare contaminazione con agenti biologici o chimici e/o compromissione dell'integrità meccanica del dispositivo.
- Ispezionare visivamente l'integrità della confezione sterile. Non usare il dispositivo se la confezione sterile è danneggiata o è stata accidentalmente aperta prima dell'uso.
- Ispezionare visivamente il dispositivo prestando particolare attenzione all'eventuale presenza di attorcigliamenti, piegature e rotture. In caso di anomalie in grado di compromettere la corretta funzionalità del dispositivo, non utilizzarlo. Rivolgersi a Cook Medical per ottenere l'autorizzazione al reso.
- Le limitazioni di flusso che permangono dopo l'impianto dello stent (ad esempio, stenosi o dissezione prossimale o distale residua oppure scarso efflusso distale) possono aumentare il rischio di trombosi dello stent. Al termine della procedura è necessario valutare l'afflusso e l'efflusso e prendere in considerazione eventuali misure supplementari (quali, ad esempio, un'ulteriore PTA, stenting aggiuntivo o bypass distale) finalizzate al mantenimento di un afflusso e un efflusso adeguati.
- Lo stent è destinato a un impianto permanente.
- Si sconsiglia di impiantare lo stent periferico a eluizione di farmaco Zilver PTX in donne gravide o che desiderano una gravidanza nei successivi 12 mesi o uomini che desiderano diventare padri nei successivi 9 mesi, perché gli effetti sull'apparato riproduttore e genotossici su soggetti umani non sono noti. L'allattamento va evitato per 6 mesi successivamente all'impianto del prodotto, perché nei bambini allattati esiste un potenziale di reazione avversa da esposizione a paclitaxel.

PRECAUZIONI

Prima dell'uso

- L'uso del presente dispositivo è riservato esclusivamente a operatori sanitari debitamente addestrati.
- Il prodotto deve essere utilizzato solo da medici competenti ed esperti nelle tecniche diagnostiche e interventistiche a carico del sistema vascolare. Il posizionamento dello stent prevede l'impiego di tecniche standard per le procedure vascolari interventistiche.
- Il dispositivo non è indicato per l'uso nel trattamento di ristrenosi intra-stent.
- Non conservare a temperature superiori a 25 °C (77 °F); sono consentite escursioni termiche tra 15 °C e 30 °C (59 °F e 86 °F). Conservare in luogo fresco e asciutto, al riparo dalla luce. Evitare l'esposizione prolungata alla luce. Il dispositivo deve essere protetto dall'umidità.
- Paclitaxel va somministrato con cautela in concomitanza a terapie con noti substrati o inibitori degli isoenzimi CYP2C8 e CYP3A4 del citocromo P450.
- La terapia antiplastrinica/anticoagulante deve essere somministrata nel corso della procedura e nella fase post-operatoria secondo il trattamento standard della struttura sanitaria di appartenenza.
- Se è in programma un impianto di più stent sovrapposti, gli stent devono essere di composizione simile (ovvero in lega di nichel e titanio [nitinol]).
- Questo simbolo sull'etichetta indica che i componenti del sistema di inserimento contengono cobalto (Co) in concentrazione maggiore dello 0,1% in peso (p/p), sostanza reprotossica e cancerogena (classe 1B). Ciò nonostante, i componenti del sistema di inserimento contengono cobalto in forma di lega di cobalto (o lega di acciaio inossidabile contenente cobalto), la quale, sulla base delle prove scientifiche attualmente disponibili, non provoca un aumento del rischio di cancro né effetti avversi sulla riproduzione.



Manipolazione del dispositivo

- La manipolazione dello stent periferico a eluizione di farmaco Zilver PTX deve essere eseguita sotto osservazione fluoroscopica.
- Non esporre il sistema di inserimento all'azione di solventi organici (come, ad esempio, l'alcool).
- Non usare sistemi di iniezione automatici con il sistema di inserimento.
- Non irrigare il dispositivo con il mezzo di contrasto.
- Non tentare di estrarre lo stent dal sistema di introduzione prima dell'uso.
- Utilizzare una guida da 0,89 mm (0,035 inch) durante l'avanzamento, il rilascio e la rimozione al fine di garantire un supporto adeguato del sistema. Se si utilizzano guide idrofile, mantenerle sempre perfettamente attivate. L'impiego di una guida di diametro inferiore può determinare il rilascio parziale dello stent. Le possibili conseguenze di un rilascio parziale sono le seguenti.
 - Aumento della durata della procedura (con ulteriore esposizione a radiazioni/mezzo di contrasto)
 - Necessità di uno stent aggiuntivo
 - Necessità di un intervento secondario (ad esempio, l'incisione del vaso)
- Se si avverte resistenza durante l'avanzamento del sistema di inserimento, non forzare il passaggio. Rimuovere il sistema di inserimento e sostituirlo con un dispositivo nuovo. Continui tentativi di passaggio forzato possono determinare il rilascio parziale dello stent. Le possibili conseguenze di un rilascio parziale sono le seguenti.
 - Aumento della durata della procedura (con ulteriore esposizione a radiazioni/mezzo di contrasto)
 - Necessità di uno stent aggiuntivo
 - Necessità di un intervento secondario (ad esempio, l'incisione del vaso)
- Non torcere il sistema di inserimento durante l'introduzione o il rilascio. La torsione del dispositivo può renderne difficile o impossibile il rilascio e/o lo spostamento lungo la guida.
- Accertarsi che il blocco di sicurezza rosso non venga inavvertitamente premuto prima del momento desiderato per il rilascio finale dello stent.

Posizionamento dello stent

- Prima di disinnestare il blocco di sicurezza del dispositivo, accertarsi che l'estremità distale della guaina di stabilità si trovi all'interno della guaina di introduzione. In caso contrario, lo stent potrebbe subire danni e/o risultare compresso dopo il rilascio.
- Se si avverte una forte resistenza all'inizio delle operazioni di rilascio, non forzare il rilascio. Ritirare con cautela il sistema di inserimento senza rilasciare lo stent e sostituirlo con un dispositivo nuovo.
- Una volta eseguita l'apposizione dello stent alla parete del vaso, se ne sconsiglia il riposizionamento. Dopo l'avvio del rilascio dello stent, non è possibile fare nuovamente avanzare la sua guaina di retrazione né ricatturarla.

Rimozione del dispositivo

- Dopo il rilascio dello stent, se si incontra resistenza durante il ritiro del sistema di inserimento, rimuovere con cautela quest'ultimo e la guida come un'unica unità.
- Se la resistenza persiste durante la rimozione del sistema di inserimento e della guida come un'unica unità, estrarre simultaneamente la guida, il sistema di inserimento e la guaina di introduzione.

Post-procedura

- Durante il periodo di permanenza si consiglia una valutazione periodica del dispositivo.
- Eventuali procedure aggiuntive potrebbero compromettere l'integrità dello stent/determinarne uno spostamento.

INFORMAZIONI SULLA SICUREZZA IN AMBIENTE RM



Questo simbolo indica che il dispositivo può essere sottoposto a RM in presenza di condizioni specifiche.

I pazienti con uno stent periferico a eluizione di farmaco Zilver PTX possono essere sottoposti a scansioni in sicurezza alle condizioni definite di seguito. La mancata osservanza di tali condizioni può avere esiti lesivi sul paziente.

- Valori nominali del campo magnetico statico: 1,5 T o 3 T
- Gradiente spaziale di campo massimo: 24 T/m (2,400 gauss/cm)
- Eccitazione RF: con polarizzazione in circolare (PC)
- Tipo di bobina di trasmissione RF: bobina di trasmissione su corpo intero, bobina di trasmissione-ricezione RF encefalo
- SAR massimo mediato su corpo intero: 2,0 W/kg (modalità operativa normale)
- Limiti di durata della scansione: SAR mediato su corpo intero 2,0 W/kg per 15 minuti di RF continua (sequenza o serie/scansione consecutiva senza interruzioni)
- Artefatto d'immagine in RM La presenza di questo impianto può produrre un artefatto d'immagine di 15 mm.

Se non sono precisate informazioni specifiche su un determinato parametro, significa che a tale parametro non sono previste condizioni associate.

POSSIBILI EVENTI AVVERSI

I possibili eventi avversi che potrebbero verificarsi includono i seguenti: • reazione allergica alla terapia anticoagulante e/o antitrombotica o al mezzo di contrasto • reazione allergica alla lega di nichel e titanio (nitinol) • ateroeMBOLizzazione (sindrome del dito blu) • aneurisma arterioso • rottura dell'arteria • trombosi arteriosa • fistola arterovenosa

1. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Zeller T, Roubin GS, Burket MW, Khatib Y, Snyder SA, Ragheb AO, White JK, Machan LS; Zilver PTX Investigators. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4:495-504. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962324.
2. Dake MD, Scheiner D, Tepe G, Tessarek J, Fanelli F, Bosiers M, Ruhlmann C, Kaveladze Z, Lottes AE, Ragheb AO, Zeller T; Zilver PTX Single-Arm Study Investigators. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther.* 2011;18:613-623. doi: 10.1583/11-3560.1.
3. Yokoi H, Ohki T, Kichikawa K, Nakamura M, Komori K, Nanto S, O'Leary EE, Lottes AE, Snyder SA, Dake MD. Zilver PTX post-market surveillance study of paclitaxel-eluting stents for treating femoropopliteal artery disease in Japan: 12-month results. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2016;9:271-277. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.035.
4. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Machan LS, Snyder SA, O'Leary EE, Ragheb AO, Zeller T. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation.* 2016;133:1472-1483. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900.
5. Tinwell H and Ashby J. Genetic toxicity and potential carcinogenicity of taxol. *Carcinogenesis* 1994; 15 (8): 1499-1501.
6. Physician's Desk Reference, 52nd edition, Medical Economics Inc, 1998, pp 762-766.

• decesso • dissezione • embolia • febbre • ematoma/emorragia • reazioni da ipersensibilità • infezione • infezione/assesso nel sito di accesso • ischemia con necessità di intervento chirurgico (bypass o amputazione del dito del piede, del piede o della gamba) • occlusione • dolore/fastidio • formazione di pseudoaneurisma • insufficienza renale • ristenoisi dell'arteria in cui è stato impiantato lo stent • embolizzazione dello stent • errato posizionamento dello stent • migrazione dello stent • frattura delle sezioni componenti dello stent • perforazione o rottura del vaso • vasospasmo • peggioramento del dolore in corso di claudicatio e/o a riposo.

Sebbene non si prevedano effetti sistemici, consultare il Physicians' Desk Reference per ottenere maggiori informazioni sui possibili eventi avversi osservati con il paclitaxel. Possibili eventi avversi, non descritti nella fonte sopra citata, possono essere esclusivi del rivestimento in paclitaxel: • reazione allergica/immunologica al rivestimento di farmaco • alopecia • anemia • necessità di trasfusione di emoderivato • sintomi gastroenterici • discrasia ematica (incluse leucopenia, neutropenia, trombocitopenia) • alterazioni degli enzimi epatici • alterazioni istologiche a carico della parete del vaso, inclusi infiammazione, lesioni cellulari o necrosi • mialgia/ artralgia • mielosoppressione • neuropatia periferica.

CONFEZIONAMENTO

Il prodotto è sterilizzato con ossido di etilene. L'involucro di pellicola esterno è non sterile e protegge il contenuto dalla luce e dall'umidità. L'involucro interno è la barriera sterile ed è una confezione a strappo. Dopo la sterilizzazione l'involucro viene a sua volta confezionato all'interno di una scatola.

Questo dispositivo è accompagnato da una tessera per il portatore di impianto che deve essere consegnata al paziente una volta compilata dall'operatore sanitario.

SEGNALE DI MORTALITÀ A LUNGO TERMINE PER I DISPOSITIVI RIVESTITI DI PACLITAXEL

Una meta-analisi condotta su studi randomizzati controllati pubblicata nel dicembre 2018 da Katsanos et al.⁷ ha identificato un aumento del rischio di mortalità a lungo termine (2 anni e oltre) per i palloncini rivestiti di paclitaxel e gli stent a eluizione di paclitaxel usati nel trattamento dell'arteriopatia femoro-poplitea.

In risposta a questi dati, la FDA ha condotto una meta-analisi a livello di paziente dei dati di follow-up a lungo termine ottenuti dagli studi pivotali randomizzati pre-commercializzazione dei dispositivi rivestiti di paclitaxel utilizzati per il trattamento della malattia femoro-poplitea, utilizzando i dati clinici disponibili fino al mese di maggio del 2019. La meta-analisi ha evidenziato anche un segnale di mortalità a lungo termine nei soggetti di studio trattati con dispositivi rivestiti di paclitaxel rispetto ai pazienti trattati con dispositivi non medicati. In particolare, nei 3 studi randomizzati con un totale di 1090 pazienti e dati disponibili a 5 anni, il tasso grezzo di mortalità è risultato del 19,8% (range, 15,9%-23,4%) nei pazienti trattati con dispositivi rivestiti di paclitaxel rispetto al 12,7% (range, 11,2%-14,0%) nei soggetti trattati con dispositivi non medicati. Il rischio relativo di aumento della mortalità a 5 anni è risultato di 1,57 (intervallo di confidenza del 95%, 1,16-2,13), corrispondente a un aumento relativo del 57% della mortalità nei pazienti trattati con dispositivi rivestiti di paclitaxel.

Come presentato alla riunione del comitato consultivo della FDA del giugno 2019, una meta-analisi indipendente di dati simili a livello di paziente forniti da VIVA Physicians, un'organizzazione di medicina vascolare, ha segnalato risultati simili con un rapporto di rischio di 1,38 (intervallo di confidenza del 95%, 1,06-1,80). Sono state condotte e sono in corso ulteriori analisi specificamente strutturate per valutare la relazione tra la mortalità e i dispositivi rivestiti di paclitaxel. La presenza e l'entità del rischio di mortalità a lungo termine devono essere interpretate con cautela a causa delle molteplici limitazioni nei dati disponibili, tra cui gli ampi intervalli di confidenza dovuti alla piccola dimensione del campione, la combinazione di studi di diversi dispositivi rivestiti di paclitaxel inizialmente non destinati a essere combinati, le notevoli quantità di dati di studio mancanti, l'assenza di prove evidenti dell'effetto della dose di paclitaxel sulla mortalità e la mancata identificazione di un meccanismo fisiopatologico per i decessi tardivi.

I palloncini e gli stent rivestiti di paclitaxel migliorano il flusso sanguigno agli arti inferiori e riducono la probabilità di ulteriori procedure per riaprire i vasi sanguigni bloccati rispetto ai dispositivi non medicati. I benefici dei dispositivi rivestiti di paclitaxel (ad esempio, il numero ridotto di ulteriori interventi) devono essere soppesati per i singoli pazienti, unitamente ai potenziali rischi (ad esempio, la mortalità a lungo termine).

Nello studio clinico randomizzato di Zilver PTX,⁸ le stime di mortalità di Kaplan-Meier a 2, 3 e 5 anni sono risultate rispettivamente del 5,4% (intervallo di confidenza del 95%, 3,0%-7,9%), del 10,3% (7,0%-13,6%) e del 19,1% (14,2%-24,1%) per tutti i pazienti trattati con il dispositivo di trattamento Zilver PTX e rispettivamente del 5,7% (1,8%-9,5%), del 10,7% (5,6%-15,9%) e del 17,1% (10,0%-24,2%) per i pazienti trattati solo con il dispositivo di controllo (PTA/stent metallico non medicato) ($P = 0,60$). Le pubblicazioni relative ad ampi studi osservazionali non hanno identificato un aumento del rischio di mortalità in relazione allo stent a eluizione di farmaco (DES) Zilver PTX; Secemsky et al.⁹ hanno riportato tassi di mortalità comparabili a 4 anni per gli stent a eluizione di farmaco (DES) e gli stent metallici non medicati (BMS) nei claudicanti ($P = 0,55$) e nei pazienti affetti da ischemia critica degli arti inferiori (CLI) ($P = 0,52$); Freisinger et al.¹⁰ hanno riportato un rapporto di rischio di 1,01 (intervallo di confidenza del 95%, 0,83-1,23) a 5 anni per gli stent a eluizione di farmaco (DES) rispetto agli stent metallici non medicati (BMS); Katsuki et al.¹¹ hanno segnalato un rapporto di rischio di 0,89 (intervallo di confidenza del 95%, 0,66-1,19) a 5 anni per gli stent a eluizione di farmaco (DES) rispetto ai dispositivi senza paclitaxel.

INTERAZIONI TRA FARMACI

Poiché i livelli sistemici di paclitaxel post-posizionamento dello stent nell'ambito degli studi clinici condotti sono risultati estremamente bassi e sono stati eliminati rapidamente (C_{max} 10 ng/mL; <1 ng/mL dopo 8 ore), è improbabile che si rilevino possibili interazioni di paclitaxel con farmaci somministrati in concomitanza. Il metabolismo di paclitaxel viene catalizzato da CYP2C8 e CYP3A4, che sono isoenzimi del citocromo P450.

Non sono stati condotti studi formali sulle interazioni tra farmaci con lo stent periferico a eluizione di farmaco Zilver PTX. In assenza di tali studi clinici formali, è necessario somministrare con cautela il paclitaxel in concomitanza con noti substrati o inibitori degli isoenzimi CYP2C8 e CYP3A4 del citocromo P450.

CONSIGLI PER L'UTILIZZO DEL PRODOTTO

Illustrazioni

Posizionamento di più stent

Se un paziente richiede il posizionamento di più stent allo scopo di coprire l'intera lunghezza della lesione, tenere presente le seguenti raccomandazioni.

- In relazione al sito della lesione, l'area distale della stenosi va trattata per prima, seguita dalle aree più prossimali (cioè, il secondo stent va impiantato in posizione prossimale rispetto a quello precedentemente posizionato).
- Gli stent collocati uno in seguito all'altro devono essere parzialmente sovrapposti allo scopo di garantire la copertura completa dell'intera lesione.
- Se è in programma un impianto di più stent sovrapposti, gli stent devono essere di composizione simile (ovvero in lega di nichel e titanio [nitinol]).
- Non impiantare una quantità totale di paclitaxel maggiore di quella totale massima di 3 mg (ossia una lunghezza trattata totale di 320 mm).

Determinazione della misura idonea dello stent

- Eseguire una completa valutazione diagnostica per determinare le dimensioni corrette dello stent da utilizzare. Il posizionamento e il rilascio dello stent devono essere eseguiti sotto osservazione fluoroscopica. Misurare la lunghezza della lesione interessata per determinare la lunghezza necessaria dello stent. Gli aspetti prossimale e distale dello stent devono coprire l'intera area interessata.
- **Nota** – Lo stent periferico a eluizione di farmaco Zilver PTX è progettato e realizzato in modo da non accorciarsi una volta rilasciato.
- L'uso dello stent è consigliato nelle arterie femoro-poplitee sopra il livello del ginocchio e con un diametro di riferimento del vaso compreso tra 4 mm e 7 mm.
- Misurare il diametro di riferimento del vaso (in posizione distale e prossimale rispetto alla lesione) e adottare il diametro di riferimento MAGGIORE come punto di partenza per la selezione della misura corretta per lo stent da utilizzare.
- La misura dello stent deve essere selezionata in modo che il diametro dello stent non vincolato sia di almeno 1 mm superiore rispetto al diametro di riferimento del vaso ma non lo superi di più di 2 mm.

Introduzione dello stent

1. Ispezionare visivamente l'integrità della confezione sterile. Non usare il dispositivo se la confezione sterile è danneggiata o è stata accidentalmente aperta prima dell'uso.
2. Ispezionare visivamente il dispositivo prestando particolare attenzione all'eventuale presenza di attorcigliamenti, piegature e rotture. In caso di anomalie in grado di compromettere la corretta funzionalità del dispositivo, non utilizzarlo. Rivolgersi a Cook Medical per ottenere l'autorizzazione al reso.
3. Accedere al sito usando una guaina da 6 Fr con diametro interno minimo di 2,1 mm.
4. Per assicurare un supporto adeguato del sistema, introdurre una guida da 0,89 mm (0,035 inch). Se si utilizzano guide idrofile, mantenerle sempre perfettamente attive.
5. La dilatazione preliminare prima del posizionamento dello stent è facoltativa e viene eseguita a discrezione del medico.
6. Prima di fare avanzare il sistema sulla guida e di introdurlo nel corpo del paziente, usare una siringa per lavare il lume del dispositivo riservato alla guida e lo stent con soluzione fisiologica o soluzione fisiologica eparinata attraverso il connettore apposito del dispositivo. Non irrigare il dispositivo con il mezzo di contrasto. Irrigare il lume riservato alla guida fino a osservare la fuoriuscita di alcune gocce di soluzione fisiologica dalla punta del dispositivo (**Figura 2**). Appoggiare quindi con cautela un dito sul foro terminale del dispositivo e lavare nuovamente fino a osservare la fuoriuscita di alcune gocce di soluzione fisiologica tra l'estremità della guaina e la punta del dispositivo (**Figura 3**).
7. Sotto osservazione fluoroscopica, fare avanzare il sistema di inserimento sulla guida da 0,89 mm (0,035 inch) e attraverso la guaina di introduzione finché i marker distali radiopachi in oro dello stent non oltrepassano il sito della lesione interessata (**Figura 4**).
Nota – Se si avverte resistenza durante l'avanzamento del sistema di inserimento, non forzare il passaggio. Rimuovere il sistema di inserimento e sostituirlo con un dispositivo nuovo.
Nota – Accertarsi che l'estremità distale della guaina di stabilità si trovi all'interno della guaina di introduzione.
Attenzione – La torsione del dispositivo può rendere difficile o impossibile il rilascio e/o lo spostamento lungo la guida.

Allineamento e rilascio dello stent

1. Sotto osservazione fluoroscopica, retrarre il sistema di inserimento fino a eliminarne il gioco e ad allineare i marker radiopachi dello stent con la lesione (**Figura 5**).
2. Sbloccare il blocco di sicurezza del dispositivo premendo delicatamente il pulsante di sicurezza rosso nella direzione indicata nella **Figura 6**.
3. Avviare l'operazione di rilascio dello stent ruotando lentamente la rotella del dispositivo nella direzione indicata nella **Figura 7**.
Nota – Se si avverte una resistenza eccessiva a livello della rotella prima del rilascio dello stent, non forzare il rilascio. Ritirare con cautela il sistema senza rilasciare lo stent.
4. Facendo girare la rotella si provoca il ritiro della guaina di retrazione da sopra lo stent.
Nota – Confermare visivamente che i marker radiopachi dello stent siano ancora allineati con la posizione desiderata. Se necessario, riposizionare.
Nota – Il rilascio dello stent ha inizio dopo l'avanzamento dei marker radiopachi distali dello stent oltre il marker a banda della guaina (fare riferimento alla **Figura 1** per identificare i marker dello stent e della guaina). Una volta eseguita l'apposizione dello stent alla parete del vaso, se ne sconsiglia il riposizionamento. La ricattura o il reinserimento dello stent periferico a eluizione di farmaco Zilver PTX nella guaina non sono possibili, poiché non si può fare avanzare nuovamente la guaina di retrazione sullo stent. Per informazioni nel caso di lesioni mancate, consultare la sezione **Posizionamento di più stent** delle presenti istruzioni per l'uso.
5. Il rilascio completo dell'intera lunghezza dello stent avviene quando l'estremità distale della guaina di retrazione viene retratta oltre i marker radiopachi prossimali dello stent (**Figura 8**).

7. Katsanos K, et al. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e011245.

8. Dake MD, et al. Paclitaxel-coated Zilver PTX Drug-Eluting Stent treatment does not result in increased long-term all-cause mortality compared to uncoated devices. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019; <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02324-4>

9. Secemsky EM, et al. Drug-eluting stent implantation and long-term survival following peripheral artery revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2636-2638.

10. Freisinger E, et al. Mortality after use of paclitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *Eur Heart J.* 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz698.

11. Katsuki T, et al. Mortality risk following application of a paclitaxel-coated stent in femoropopliteal lesions. *J Endovasc Ther.* 2019; doi:10.1177/1526602819870309

Dopo il rilascio dello stent

- Sotto osservazione fluoroscopica, retrarre l'intero sistema di inserimento come una singola unità all'interno della guaina di introduzione facendolo scorrere sulla guida, quindi estrarlo dal corpo del paziente. Sfilare il sistema di inserimento dalla guida.
Nota – Dopo il rilascio dello stent, se si incontra resistenza durante il ritiro del sistema di inserimento, rimuovere con cautela quest'ultimo e la guida come un'unica unità.
Se la resistenza persiste durante la rimozione del sistema di inserimento e della guida come un'unica unità, estrarre simultaneamente la guida, il sistema di inserimento e la guaina di introduzione.
- Eseguire un'angiografia arteriosa per verificare il completo rilascio del dispositivo. Qualora notasse la dilatazione incompleta dello stent in qualsiasi punto lungo la lesione, il medico può, a sua discrezione, eseguire la dilatazione dello stent dopo il rilascio mediante palloncino (PTA standard).
Nota – Le limitazioni di flusso che permangono dopo l'impianto dello stent (ad esempio, stenosi o disezione prossimale o distale residua oppure scarso efflusso distale) possono aumentare il rischio di trombosi dello stent. Al termine della procedura è necessario valutare l'afflusso e l'efflusso e prendere in considerazione eventuali misure supplementari (quali, ad esempio, un'ulteriore PTA, stenting aggiuntivo o bypass distale) finalizzate al mantenimento di un afflusso e un efflusso adeguati.
- Rimuovere la guida e la guaina di introduzione dal paziente.
- Chiudere l'incisione di accesso come opportuno.
- Smaltire nel rispetto delle linee guida della struttura sanitaria di appartenenza.

BIBLIOGRAFIA

Le presenti istruzioni per l'uso si basano sull'esperienza di medici e/o sulle loro pubblicazioni specialistiche. Per ottenere informazioni sulla letteratura specializzata disponibile, rivolgersi al rappresentante Cook di zona.

SMALTIMENTO DEI DISPOSITIVI

Questo dispositivo potrebbe essere contaminato con sostanze di origine umana potenzialmente infettive e dovrà essere smaltito avvolta nel rispetto delle linee guida dell'istituto.

INFORMAZIONI DA FORNIRE AI PAZIENTI

Informare il paziente secondo necessità riguardo alle avvertenze, alle precauzioni, alle controindicazioni, alle misure da adottare e ai limiti di impiego pertinenti di cui debba essere messo a conoscenza.

Quando disponibile, il sito Web EUDAMED (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>), unitamente all'UDI di base di questo prodotto (0827002CIRL202011054026AM), si può utilizzare per individuare la Sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica (SSCP) di questo prodotto.

Le informazioni rivolte al paziente sono consultabili alla pagina cookmedical.eu/patient-implant-information.

SEGNALAZIONE DI INCIDENTI GRAVI

Qualsiasi incidente grave verificatosi in relazione a questo dispositivo deve essere segnalato a Cook Medical e all'autorità competente del Paese in cui è stato utilizzato il dispositivo.

LIETUVIŲ K.

VAISTUS IŠSKIRIANTIS PERIFERINIS STENTAS „ZILVER® PTX“

PRIMONĖS APRAŠAS

Vaistus išskiriantis periferinis stentas „Zilver PTX“ yra savaimė išsiplečiantis stentas, pagamintas iš nikelio bei titano lydinio (nitinolo) ir padengtas vaistu paklitakseliu. Aukšiniai žymekliai abiejuose stento galuose užtikrina matomumą kontroliuojant rentgenoskopijai. Stentas yra lankstus kiaurynimės struktūros vamzdelis, iš anksto įstatytas į 2,1 mm (6 Fr) įstūmimo sistemą. Stento išskleidimas reguliuojamas sukant ant įstūmimo sistemos rankenos esantį nykščiu sukamą ratuką.

1 lentelė. Vaistus išskiriančio periferinio stento „Zilver PTX“ ir įstūmimo sistemos savybių apžvalga

Vaistus išskiriantis periferinis stentas „Zilver PTX“	
Galimi stento ilgiai	40, 60, 80, 100, 120, 140 mm
Galimi stento skersmenys	5, 6, 7, 8 mm
Stento medžiaga	Nikelio ir titano lydinys (nitinolas) su aukšniais žymekliais
Vaisto danga	Paklitakselis
Įstūmimo sistema	
Galimi įstūmimo sistemos ilgiai	80, 125 cm
Suderinamas vielinis kreipiklis	0,89 mm (0,035 inch)
Įstūmimo sistemos išorinis skersmuo	2,1 mm (6 Fr)
Įstūmimo vamzdelis	6 Fr (mažiausias vidinis skersmuo – 2,1 mm)

Vaistus išskiriantys periferiniai stentai „Zilver PTX“ padengti paklitakselio veikliąja vaistine medžiaga (VVM), naudojant patentuotą procesą. Nenaudojamos jokios pagalbinės medžiagos, polimerai, nešikliai, rišikliai, kitos medžiagos ar kitos priemonės modifikacijos.

Paklitakselis gali būti gaunamas iš kukmedžio žievės, šakų ir spyglių arba gaminamas fermentuojant augalo lašteles, naudojant specialų augalo laštelių kamieną. Abiem atvejais paklitakselis yra išgryninamas ir koncentruojamas skysčių chromatografijos, kristalizavimo ir rekristalizavimo būdais.

Veikimo charakteristikos

Priemonės funkcijos ir pagrindinės savybės aprašytos toliau.

Įstūmimo sistema – pakranta įstumti stentą, užmauta ant iš anksto įstumto 0,035 inch vielinio kreipiklio, per 6 Fr įstūmimo vamzdelį į numatytą vietą. Ji išlaiko stento padėtį jį išskleidžiant.

Toliau aprašytos įstūmimo sistemos savybės (1 pav.).

- Įstūmimo sistemos ilgis yra 80 cm arba 125 cm, kad būtų galima pasiekti tikslinę vietą.
- Įstūmimo sistemos galiukas
 - Atrauminis – galiukas suprojektuotas taip, kad nežalotų anatomicinės struktūros.
 - Lankstus – galiukas suprojektuotas taip, kad būtų lankstus įstumiant į kūną ir ištraukiant iš jo.
- Rentgenokontrastiškumas – distalinė žymeklio juostelė užtikrina įstūmimo sistemos matomumą atliekant rentgenoskopinę kontrolę.
- Įtraukimo vamzdelis – stentas išskleidžiamas nykščiu sukamu ratuku kontroliuojamai ištraukiant įtraukimo vamzdelį. Stento sustojimo žymeklis išlaiko stento padėtį, kai vamzdelis atitraukiamas proksimaline kryptimi, kad atidengtų stentą.
- Stabilizavimo vamzdelis – suteikia įtraukimo vamzdeliui ir vidiniam kateteriui lankstų atramą bei apsaugą įstumiant ir ištraukiant priemonę.
- Nykščiu sukamas ratukas – suteikia galimybę viena ranka palaipsniui išskleisti stentą. Tačiau juo negalima stento sugražinti.
- Apsauginis fiksatorius – neleidžia pasukti nykščiu sukamo ratuko prieš numatytą stento išskleidimą. Ji reikia atleisti, kad galėtumėte pradėti išskleidimą tikslinėje vietoje.
- Luerio jungtis – suteikia galimybę prijungti švirkštą ir praplauti vielinio kreipiklio spindį bei stento vietą įstūmimo sistemoje, prieš įstumiant į kūną. Per jungtį galima proksimaliai išskirti vielinį kreipiklį įstūmimo metu.

Stentas – suprojektuotas taip, kad veiktų vidinį kraujagyslės spindį išorinė nukreipta radialiųjų jėgų ir užtikrintų pralaidumą stentuojamoje srityje. Jis padengtas vaistu paklitakseliu. 3 lentelėje nurodyti stentų dydžiai ir bendras vardinis paklitakselio kiekis ant kiekvieno stento, pagrįstas nustatytu 3 µg/mm² dozės tankiu.

Toliau aprašytos stento „Zilver PTX“ savybės.

- Stentas pagamintas iš nikelio ir titano lydinio (nitinolo), todėl jį išskleidus stentas gali savaimė išsiplesti kūno temperatūroje.
- Rentgenokontrastiškumas – aukšiniai žymekliai abiejuose stento galuose suteikia matomumą kontroliuojant rentgenoskopijai.
- Vaisto paklitakselio (PTX) danga ant stento sumažina restenozės tikimybę, nes išskleislopina lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją ir naujos intimos hiperplaziją.
- Stentas yra lankstus kiaurynimės struktūros vamzdelis, suprojektuotas taip, kad išskleislopintų kraujagyslę ir išlaikytų jos lankstumą.
- Stentas skirtas naudoti kaip nuolatinis implantas.

Priemonės suderinamumas

- 0,89 mm (0,035 inch) vielinis kreipiklis
- 6 Fr įstūmimo vamzdelis, kurio mažiausias vidinis skersmuo – 2,1 mm
- Švirkštas
- Išplėtimo balionėliai. Priešimplantiniams ir poimplantiniams plėtimui rekomenduojama naudoti atitinkamo dydžio balioninių kateterių
- Heheparinuotas arba heparinuotas fiziologinis tirpalas
- Kontrastinės medžiagos*

* Pastaba. Išorinė įstūmimo sistemos dalis suderinama su kontrastinėmis medžiagomis. Priemonė negalima praplauti kontrastinėmis medžiagomis (žr. skyrių „Atsargumo priemonės“).

Kokybinė ir kiekybinė informacija

Kiekvienas stentas sudarytas iš nikelio ir titano lydinio (nitinolo), aukšinių žymeklių bei vaisto paklitakselio.

2 lentelė: Kokybinė ir kiekybinė informacija

Kokybinė informacija Priemonės medžiaga		Kiekybinė informacija Svoris (g)
Nikelio ir titano lydinys (nitinolas)	Stentas	Iki 0,50
Auksas	Aukšiniai žymekliai	Iki 0,0080
Paklitakselis	Vaistas	Žr. toliau

3 lentelėje nurodyti stentų dydžiai ir bendras vardinis paklitakselio kiekis ant kiekvieno stento, pagrįstas nustatytu 3 µg/mm² dozės tankiu.

3 lentelė: Stentų dydžiai ir bendras paklitakselio kiekis

Stento dydis (skersmuo x ilgis, mm)	6 Fr
	Iš viso paklitakselio (µg ant stento)
5 x 40	383
6 x 40	383
7 x 40	383
8 x 40	356
5 x 60	552
6 x 60	552
7 x 60	552
8 x 60	579
5 x 80	722
6 x 80	722
7 x 80	722
8 x 80	757
5 x 100	934
6 x 100	934
7 x 100	934
8 x 100	935
5 x 120	1103
6 x 120	1103
7 x 120	1103
8 x 120	1112
5 x 140	1273
6 x 140	1273
7 x 140	1273

Pacientų populiacija

Suaugę pacientai, sergantys virš kelio esančių šlaunies-pakinklio arterijų simptomine kraujagyslių liga.

Numatytasis naudotojas

Šią priemonę gali naudoti tik išmokytas sveikatos priežiūros specialistas. Šis gaminytis skirtas naudoti gydytojams, išmokytiems taikyti diagnostinių bei intervencinių kraujagyslių procedūrų metodus ir turintiems jų taikymo patirties. Turi būti taikomi standartiniai intervencinių kraujagyslių procedūrų atlikimo metodai.

Sąlytis su kūno audiniais

Ši priemonė liečia kūno audinius ir kraują naudojant ją pagal numatytąją paskirtį.

Veikimo principai

Priemonė „Zilver PTX“ užmaunama ant iš anksto įstumto vielinio kreipiklio ir įstumiama per įstūmimo vamzdelį į tikslinę vietą. Rentgenokontrastinių žymeklių juostelės distaliniam įstūmimo sistemoms suteikia matomumą atliekant rentgenoskopinę kontrolę įstūmiant ir išskleidžiant stentą.

Stento įstatyti į kateterį rankiniu būdu neįmanoma. Nustčius į reikiamą padėtį, stento išskleidimas reguliuojamas sukant ant įstūmimo sistemos rankenos esantį nykščių sukamą ratuką. Išskleistas stentas suprojektuotas taip, kad veiktų vidinį kraujagyslės spindį išorėn nukreipta radialiajia jėga, užtikrinamas pralaidumą stentuojamoje srityje. Stentas suprojektuotas taip, kad jį išskleidus būtų sutvirtinama kraujagyslė ir išlaikomas jos lankstumas.

Vaisto paklitakselio (PTX) danga sumažina restenozės tikimybę, nes išskleidus slopina lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją ir naujos intimos hiperplaziją.

NUMATYTOJI PASKIRTIS

Vaistus išskiriantis periferinis stentas „Zilver“ PTX™ skirtas spindžio pralaidumui pagerinti, veikiant virš kelio esančių šlaunies-pakinklio arterijų vidinę sienelę išorėn nukreipta radialiajia jėga.

NAUDOJIMO INDIKACIJOS

Vaistus išskiriantis periferinis stentas „Zilver“ PTX™ indikuotinas virš kelio esančių natūralių šlaunies-pakinklio arterijų ligos *naujiams* arba restenoziniams simptominiams pakitimams gydyti, kai pamatinės kraujagyslės skersmuo yra nuo 4 mm iki 7 mm.

Kad nebūtų kliudyta bendroji šlaunies arterija, proksimalinį stento galą reikia nustatyti ne mažiau kaip 1 cm žemiau paviršinės šlaunies arterijos pradžios. Kad nebūtų kliudyta žemiau kelio esanti pakinklio arterija, distalinį stento galą reikia įstatyti virš šlaunikaulio ankrumplių lygio.

KLINIKINĖ NAUDA

- Pagerina spindžio pralaidumą (kraujotaką) virš kelio esančiose šlaunies-pakinklio arterijose
- Sumažina pakartotinių intervencijų skaičių
- Pagerina paciento gyvenimo kokybę

KONTRAINDIKACIJOS

- Stenozė, kurios negalima išplėsti, kad būtų galima perkšti įstūmimo vamzdelį.
- Stentavimas arterijos, kur stento įterpimas gali apsunkinti pratekėjimą iš arterijos.
- Pacientai, kuriems negalima skirti tinkamos antitromboticų ir (arba) pakartotinių terapijos.

ĮSPĖJIMAI

- **Panaudojus paklitakseliu padengtus balionėlius ir paklitakselį išskiriančius stentus šlaunies-pakinklio arterijų ligai gydyti, nustatytas padidėjusio vėlyvojo mirtingumo rizikos signalas, praėjus maždaug 2–3 metams po gydymo, palyginti su situacija, kai gydant naudojamos vaistais nepadengtos priemonės. Neaišku, koks padidėjusio vėlyvojo mirtingumo rizikos dydis ir mechanizmas, taip pat ir kokį poveikį daro pakartotinis paklitakseliu padengtos priemonės panaudojimas. Gydytojai turi aptarti su pacientais šį vėlyvojo mirtingumo signalą ir prieinamų gydymo galimybių naudą bei riziką.**
- Asmenims, kuriems pasireiškia alerginių reakcijų į nikelio ir titano lydinį (nitinolą), gali pasireikšti alerginė reakcija į šį implantą.
- Paklitakseliu arba struktūriškai susijusiems junginiams alergiškiems asmenims gali pasireikšti alerginė reakcija į šį implantą.

- Neimplantuokite stentų, jei jų bendras vaisto paklitakselio kiekis yra didesnis nei 3 mg. Kelių vaistus išskiriančių periferinių stentų „Zilver PTX“, kurių bendras didžiausias vaisto paklitakselio kiekis neviršija 3 mg (t. y. bendras stentuojamas ilgis yra 320 mm), implantavimo kartu sauga ir veiksmingumas nustatyti klinikiniuose tyrimais.^{1,2,3,4} Bendra 3 mg vaisto paklitakselio dozė taip pat nesiejama su genotoksiniu poveikiu ar toksikologiniu poveikiu reprodukcijai. Tačiau nepageidaujamas genotoksinis arba toksikologinis poveikis reprodukcijai užregistruotas vartojant daug didesnes paklitakselio dozes, daugiau nei 20 kartų viršijančias maksimalią dozę, leidžiamą gydant su vaistus išskiriančiu stentu „Zilver PTX“.^{5,6} Vaistus išskiriančio stento „Zilver PTX“ saugos atsarga papildomai patikrinta atlikus tyrimus su gyvūnais, kurie neparodė jokio sisteminio ar vietinio poveikio implantavus vaistus išskiriančius stentus „Zilver PTX“, kurių paklitakselio dozės tankis iki keturių kartų viršijo vardinį (t. y. buvo 12 µg/mm²) vietoj vardinio 3 µg/mm²), arba implantavus vaistus išskiriančius stentus „Zilver PTX“, kurių paklitakselio dozė daugiau nei tris kartus viršijo bendrą didžiausią klinikinę dozę (t. y. buvo 10,5 mg vietoj 3 mg didžiausios klinikinės dozės).

- Ši vienkartinė priemonė neskirta naudoti pakartotinai. Mėginant pakartotinai apdoroti, pakartotinai sterilizuoti ir (arba) pakartotinai naudoti, galima užteršti biologinėmis ar cheminėmis medžiagomis ir (arba) galima pažeisti priemonės mechaninį vientisumą.
- Apžiūrėkite, ar sterilii pakuotė vientisa. Negalima naudoti, jeigu sterilii pakuotė pažeista arba netyčia atidaryta prieš naudojimą.
- Apžiūrėkite priemonę, ypač atkreipdami dėmesį, ar nėra perlinčių, sulenkimų ir įtrūkimų. Pastebeję pakitimų, kurie trukdytų priemoni tinkamai veikti, jos nenaudokite. Praneškite „Cook Medical“, kad gautumėte leidimą gražinti priemonę.
- Išskleidus stentą like kraujo tėkmės suvaržymai (pvz., liekamoji proksimalinė ar distalinė stenozė ar atsiluokniavimas arba prastas ištekejimas pro distalinį galą) gali padidinti stento trombozės riziką. Baigus procedūrą, reikia įvertinti įtekejimą ir ištekejimą bei, jei reikia, nuspręsti dėl papildomų priemonių (pvz., papildomos PTA, papildomo stentavimo ar distalinio šuntavimo) naudojimo norint palaikyti gerą įtekejimą ir ištekejimą.
- Stentas skirtas naudoti kaip nuolatinis implantas.
- Vaistus išskiriančio periferinio stento „Zilver PTX“ nerekomenduojama implantuoti nėščioms ar per kitus 12 mėnesių ketinančioms pastoti moterims ir per kitus 9 mėnesius apvaisinti moterį ketinančioms vyrams, nes poveikis žmonių reprodukcijai ir genotoksinis poveikis žmonėms nežinomi. Po implantavimo reikia 6 mėnesius netaikyti krūtims, nes dėl paklitakselio poveikio žindomiems kūdikiams gali pasireikšti nepageidaujamų reakcijų.

1. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Zeller T, Roubin GS, Burket MW, Khatib V, Snyder SA, Ragheb AO, White JK, Machan LS; Zilver PTX Investigators. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4:495-504. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962324.

2. Dake MD, Scheinert D, Tepe G, Tessarek J, Fanelli F, Bosiers M, Ruhlmann C, Kaveladze Z, Lottes AE, Ragheb AO, Zeller T; Zilver PTX Single-Arm Study Investigators. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther.* 2011;18:613-623. doi: 10.1583/11-3560.1.

3. Yokoi H, Ohki T, Kichikawa K, Nakamura M, Komori K, Nanto S, O'Leary EE, Lottes AE, Snyder SA, Dake MD. Zilver PTX post-market surveillance study of paclitaxel-eluting stents for treating femoropopliteal artery disease in Japan: 12-month results. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2016;9:271-277. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.035.

4. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Machan LS, Snyder SA, O'Leary EE, Ragheb AO, Zeller T. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation.* 2016;133:1472-1483. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900.

5. Tinwell H and Ashby J. Genetic toxicity and potential carcinogenicity of taxol. *Carcinogenesis* 1994; 15 (8): 1499-1501.

6. Physicians' Desk Reference, 52-as leidimas, Medical Economics Inc, 1998, pp 762-766.

ATSARGUMO PRIEMONĖS

Prieš naudojant

- Šią priemonę gali naudoti tik išmokytas sveikatos priežiūros specialistas.
- Šis gaminyš skirtas naudoti gydytojams, išmokytiems taikyti diagnostinius bei intervencinius kraujagyslių metodus ir turintiems jų taikymo patirties. Turi būti taikomi standartiniai intervencinių kraujagyslių procedūrų atlikimo metodai.
- Priemonė neindukuotina naudoti stento restenozei gydyti.
- Negalima laikyti aukštesnėje kaip 25 °C (77 °F) temperatūroje, leidžiami temperatūros svyravimai nuo 15 °C iki 30 °C (nuo 59 °F iki 86 °F). Laikykite tamsioje, sausoje ir vėsioje vietoje. Stenkitės ilgai nelaikyti šviesoje. Priemonė reikia saugoti nuo drėgmės.
- Paklitakselį reikia skirti atsargiai kartu su žinomais citochromo P450 izofermentų CYP2C8 ir CYP3A4 substratais ar inhibitoriais.
- Gydomo įstaigos patvirtinta standartinė priežiūros tvarka per procedūrą ir po jos reikia skirti gydymą antitromboticais ir (arba) antikoagulantais.
- Jei reikia perklojant implantuoti kelis stentus, jie turi būti panašios sudėties (t. y. pagaminti iš nikelio ir titano lydinio (nitinolo)).



Šis etiketėje esantis simbolis rodo, kad įstūmimo sistemos komponentuose esančio kobalto (Co) kiekis viršija 0,1 % m/m. Kobaltas yra reprodukcijai toksiška medžiaga ir kancerogenas (1B klasė). Tačiau kobaltas įstūmimo sistemos komponentuose yra kobalto lydinio sudėtyje (arba nerūdijančio plieno lydinyje, kuriame yra kobalto), o tai, remiantis dabartiniais moksliniais įrodymais, nesukelia didesnio vėžio ar nepageidaujamo poveikio reprodukcijai rizikos.

Priemonės naudojimas

- Vaistus išskiriančiam periferiniam stentui „Zilver PTX“ manipuliuoti reikalinga rentgenoskopinė kontrolė.
- Įstūmimo sistemą saugokite nuo organinių tirpiklių (pvz., alkoholio) poveikio.
- Su šia įstūmimo sistema negalima naudoti elektrinių švirkštimo sistemų.
- Nepraplaukite priemonės kontrastinėmis medžiagomis.
- Nemėginkite prieš naudodami ištraukti stento iš įstūmimo sistemos.
- Kad sistema būtų tinkamai sutvirtinta, stumiant, išskleidžiant ir ištraukiant priemonę reikia naudoti 0,89 mm (0,035 inch) vielinį kreipiklį. Jei naudojami hidrofiliniai vieliniai kreipikliai, jie visą laiką turi būti visišškai sudrėkinti. Naudojant mažesnio skersmens vielinį kreipiklį, galiausiai stentas gali iš dalies išsiskleisti. Galimos toliau išvardytos dalinio išsiskleidimo pasekmės.
 - Užsitęsusi procedūra (pvz., papildoma spinduliuotės apšvita ir kontrastinės medžiagos poveikis)
 - Reikalingas papildomas stentas
 - Antrinė intervencija (pvz., kraujagyslės pjūvis)
- Jei stumiant įstūmimo sistemą pajuntamas pasipriešinimas, nestumkite jos jėga. Ištraukite įstūmimo sistemą ir pakeiskite priemonę nauja. Toliau stumiant per jėga, galiausiai stentas gali iš dalies išsiskleisti. Galimos toliau išvardytos dalinio išsiskleidimo pasekmės.
 - Užsitęsusi procedūra (pvz., papildoma spinduliuotės apšvita ir kontrastinės medžiagos poveikis)
 - Reikalingas papildomas stentas
 - Antrinė intervencija (pvz., kraujagyslės pjūvis)
- Įstumdami ar išskleidždami įstūmimo sistemą nedarykite sukamųjų judesių. Stumiant priemonę sukamaisiais judesiais, gali tapti sunku išskleisti priemonę ir (arba) stumti ją užmautą ant vielinio kreipiklio arba neįmanoma to padaryti.
- Užtikrinkite, kad raudono apsauginio fiksatoriaus netyčia nenuspaustumėte anksčiau, nei norite išskleisti stentą.

Stento įstatymas

- Prieš atleisdami priemonės apsauginį fiksatorių, įsitikinkite, kad stabilizavimo vamzdelio distalinis galas yra įstūmimo vamzdelio viduje. Priešingu atveju išskleisus stentą jis gali būti pažeistas ir (arba) suspaustas.
- Jei pradėdant skleisti stentą pajuntamas stiprus pasipriešinimas, neskleiskite per jėgą. Atsargiai ištraukite įstūmimo sistemą neišskleidę stento ir pakeiskite priemonę nauja.
- Kai stentas priglunda prie kraujagyslės sienelės, jo padėties daugiau keisti nerekomenduojama. Pradėjus skleisti stentą, stento įtraukimo vamzdelio pastumti į priekį ar stento gražinti nebegalima.

Priemonės ištraukimas

- Jei išskleisus stentą pajuntamas pasipriešinimas ištraukiant įstūmimo sistemą, įstūmimo sistemą ir vielinį kreipiklį atsargiai ištraukite kartu kaip vieną mazgą.
- Jei ištraukiant įstūmimo sistemą ir vielinį kreipiklį kartu kaip vieną mazgą vis dar juntamas pasipriešinimas, kartu kaip vieną mazgą ištraukite vielinį kreipiklį, įstūmimo sistemą ir įstūmimo vamzdelį.

Po procedūros

- Priemonei esant kūne, rekomenduojama periodiškai ją įvertinti.
- Atliekant papildomų procedūrų, implantuotas stentas gali būti pažeistas ir (arba) išjudintas.

MR SAUGOS INFORMACIJA



Šis simbolis reiškia, kad priemonė yra sąlygiškai saugi naudoti MR aplinkoje.

Pacientą, kuriam implantuotas vaistas išskiriantis periferinis stentas „Zilver PTX“, galima saugiai skenuoti toliau nurodytomis sąlygomis. Nesilaikant šių sąlygų, pacientas gali būti sužalotas.

- Statinio magnetinio lauko magnetinės indukcijos vardinė (-ės) vertė (-ės): 1,5 T arba 3 T
- Didžiausias erdvinis magnetinio lauko gradientas: 24 T/m (2400 gaušų/cm)
- RD sužadinimas: apskritiminės polarizacijos (angl. circularly polarized, CP)
- RD perdavimo ritės tipas: viso kūno perdavimo ritė, galvos RD perdavimo-priėmimo ritė
- Didžiausia viso kūno vidutinė savitosios sugerties sparta (SSS): 2,0 W/kg (įprastu veikimo režimu)
- Skenavimo trukmės apribojimai: 2,0 W/kg viso kūno vidutinė SSS per 15 minučių nepertraukiamo RD tiekimo (skenavimų seka arba serija skenavimų vienas po kito be pertraukos tarp skenavimų)
- MR vaizdo artefaktai: šis implantas gali sukelti 15 mm vaizdo artefaktą.

Jei informacija apie konkretų parametą nepateikiama, reiškia, kad su tuo parametru susijusių sąlygų nėra.

GALIMI NEPAGEIDAUJAMI ĮVYKIAI

Toliau išvardyti galimi nepageidaujami įvykiai: • alerginė reakcija į gydymą antikoagulantais ir (arba) antitrombiniais preparatais arba į kontrastinę medžiagą • alerginė reakcija į nikelio ir titano lydinį (nitinolą) • ateroembolija (pamėlusių kojų pirštų sindromas) • arterijos aneurizma • arterijos plyšimas • arterijos trombozė • arterioveninė fistulė • mirtis • atsiluoksniaivimas • embolija • karščiavimas • hematoma / kraujavimas • padidėjusio jautrumo reakcijos • infekcija • infekcija / absceso susidarymas prieigos vietoje • intervencijos reikalaujanti išemija (kojos piršto, pėdos ar kojos šuntavimas arba amputacija) • okliuzija • skausmas / diskomfortas • pseudoaneurizmas susidarymas • inkstų nepakankamumas • stentuotos arterijos restenoze • stento embolizacija • nepakankamas stento prigludimas prie sienelės • stento pasislinkimas • stento sutvirtinimo segmentų įtrūkimas • kraujagyslės pradūrimas ar plyšimas • vazospazmas • pasunkėjęs šlubiojimas ar skausmas ramybės būsenoje.

Nors sisteminis poveikis nėra tikėtinas, žr. žinyną „Physicians' Desk Reference“, kuriame pateikta daugiau informacijos apie nepageidaujamus įvykius, galinčius pasireikšti dėl paklitakselio naudojimo. Pirmiau nurodytame šaltinyje neaprašyti galimi nepageidaujami įvykiai, kurie gali būti būdingi tik paklitakselio vaisto dozei: • alerginė / imunologinė reakcija į vaisto dangą • alopecija • anemija • kraujo preparatų perpylimas • virškinimo trakto simptomai • hematologinė diskrazija (įskaitant leukopeniją, neutropeniją, trombocitopeniją) • kepenų fermentų pokyčiai • histologiniai kraujagyslių sienelių pokyčiai, įskaitant uždegimą, ląstelių pažeidimą arba nekrozę • mialgija / artralgija • mielosupresija • periferinė neuropatija.

KAIP TIEKIAMA

Tiekiami sterilizuota etileno oksidu. Išorinis folijos maišelis yra nesterilus ir apsaugo turinį nuo šviesos bei drėgmės. Vidinis maišelis yra sterilus barjeras ir atplėšiamoji pakuotė. Po sterilizavimo maišelis supakuojamas į dėžutę.

Prie priemonės pridėta implanto kortelė, kurią, užpildžius sveikatos priežiūros specialistui, reikia įteikti pacientui.

VĒLYVOJO MIRTINGUMO SIGNALAS, SUSIJĘS SU PAKLITAKSELIU PADENGTOMS PRIEMONĖMS

2018 m. gruodžio mėn. Katsanos et al. 7 paskelbtoje atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų metaanalizėje nustatyta padidėjusi paklitakseliu padengtų balionėlių ir paklitakselių išsiskiriančių stentų, naudojamų šlaunies-pakininkio arterijų ligai gydyti, vėlyvojo mirtingumo rizika, kylanti praėjus 2 ir daugiau metų.

Reaguodama į šiuos duomenis, FDA atliko iš paklitakseliu padengtų priemonių, naudojamų šlaunies-pakininkio arterijų ligai gydyti, pagrindinių prieš pateikiant į rinką atliktų atsitiktinių imčių tyrimų gautų ilgalaikio stebėjimo duomenų pacientų lygio metaanalizę, naudodama 2019 m. gegužės mėn. turėtus klinikinius duomenis. Metaanalizė taip pat parodė vėlyvojo mirtingumo signalą tarp tiriamųjų asmenų, kurių gydymui buvo naudotos paklitakseliu padengtos priemonės, palyginti su pacientais, gydytais nepadengtomis priemonėmis. Tiksliau, per 3 atsitiktinių imčių tyrimus, kuriuose dalyvavo 1090 pacientų, remiantis turimais 5 metų duomenimis, paklitakseliu padengtomis priemonėmis gydytų pacientų bendras mirtingumo rodiklis buvo 19,8 % (intervalas 15,9–23,4 %), o nepadengtomis priemonėmis gydytų tiriamųjų – 12,7 % (intervalas 11,2–14,0 %). Santykinė padidėjusio mirtingumo rizika praėjus 5 metams buvo 1,57 (95 % pasikliautinis intervalas: 1,16–2,13). Tai atitinka 57 % santykinį mirtingumo padidėjimą pacientams, gydomiems paklitakseliu padengtomis priemonėmis.

2019 m. birželio mėn. FDA patariamojo komiteto posėdyje pristatytoje angiologijos organizacijos „VIVA Physicians“ pateiktų panašių pacientų lygio duomenų nepriklausomą metaanalizę nurodomi panašūs rezultatai, kuriuose rizikos santykis yra 1,38 (95 % pasikliautinis intervalas: 1,06–1,80). Yra atliktos ir vis dar vykdomos papildomos analizės, specialiai sukurtos siekiant įvertinti mirtingumo sąsają su paklitakseliu padengtomis priemonėmis. Vėlyvojo mirtingumo rizika ir jos dydis turi būti aiškiami atsargiai, nes turimi duomenys labai riboti, pvz., dideli pasikliautiniai intervalai dėl mažo imties dydžio, sujungti skirtingų paklitakseliu padengtų priemonių tyrimai, kurių nebuvo ketinama sujungti, nemažai trūkstamų tyrimų duomenų, nėra aiški paklitakselio dozės įtakos mirtingumui įrodymų ir nenustatytas patofiziologinis vėlyvųjų mirčių mechanizmas.

7. Katsanos K, et al. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e011245.

Palyginti su nepadengtomis priemonėmis, paklitakseliu padengti balionėliai ir stentai labiau pagerina kraujotaką į kojas ir sumažina pakartotinių procedūrų, skirtų vėl atverti užsikimšusias kraujagysles, tikimybę. Paklitakseliu padengtų priemonių naudą (pvz., sumažėjusi pakartotinių intervencijų skaičių) būtina įvertinti kiekvienam pacientui, atsižvelgiant į galimą riziką (pvz., vėlyvąjį mirtingumą).

„Zilver PTX“ atsitiktinių imčių klinikiniam tyrime⁸ visų pacientų, gydytų priemone „Zilver PTX“, Kaplan-Meier mirtingumo rodiklis praėjus 2, 3 ir 5 metams atitinkamai buvo 5,4 % (95 % pasikliautinis intervalas: 3,0–7,9 %), 10,3 % (7,0–13,6 %) ir 19,1 % (14,2–24,1 %), o pacientų, gydytų tik PTA/BMS kontroline priemone ($P = 0,60$), atitinkamai buvo 5,7 % (1,8–9,5 %), 10,7 % (5,6–15,9 %) ir 17,1 % (10,0–24,2 %). Didelių stebėjimo tyrimų publikacijos nenustatė padidėjusio mirtingumo dėl vaistus išskiriančio stento (DES), „Zilver PTX“ rizikos; Secemsky et al.⁹ nurodė, kad per 4 metus DES ir BMS mirtingumo rodikliai tarp šlubčiojančių ($P = 0,55$) ir CLI pacientų ($P = 0,52$) buvo panašūs; Freising et al.¹⁰ nurodė, kad praėjus 5 metams DES ir BMS rizikos santykis buvo 1,01 (95 % pasikliautinis intervalas: 0,83–1,23); Katsuki et al.¹¹ nurodė, kad praėjus 5 metams DES ir priemonių, kuriose nenaudojamas paklitakselis, rizikos santykis buvo 0,89 (95 % pasikliautinis intervalas: 0,66–1,19).

SĄVEIKA SU VAISTAIS

Per klinikinį tyrimą sisteminė paklitakselio koncentracija po stento implantavimo buvo itin maža ir preparatas greitai pasišalino ($C_{max} < 10$ ng/mL; < 1 ng/mL po 8 val.), todėl mažai tikėtina, kad galimos paklitakselio sąveikos su kartu skiriamais vaistais bus aptinkamos.

Paklitakselio metabolizimą katalizuoja CYP2C8 ir CYP3A4, kurie yra citochromo P450 izofermentai.

Oficialių vaistus išskiriančio periferinio stento „Zilver PTX“ sąveikos su vaistais tyrimų neatlikta. Kadangi nėra oficialių klinikinį sąveikos su vaistais tyrimų, paklitakselį reikia skirti atsargiai kartu su žinomais citochromo P450 izofermentų CYP2C8 ir CYP3A4 substratais ar inhibitoriais.

NAUDOJIMOSI GAMINIŲ REKOMENDACIJOS

Ilustracijos

Kelių stentų įstatymas

Jei pacientui reikia įterpti kelis stentus, kad apimtų pakitimo vietą, reikia vadovautis toliau pateiktomis rekomendacijomis.

- Atsižvelgiant į pakitimo vietą, pirmiau reikia stentuoti distalinę susiaurėjimo sritį, o proksimalines vietas – vėliau (t. y., antrąjį stentą reikia implantuoti proksimaliai pirmiau implantuoto stento atžvilgiu).
- Kartu įterpti stentai turi persikloti, kad visiškai padengtų pakitimo sritį.
- Jei reikia perklojant implantuoti kelis stentus, jie turi būti panašios sudėties (t. y. pagaminti iš nikelio ir titano lydinio (nitinolo)).
- Implantuodami neviršykite 3 mg bendro didžiausio vaisto paklitakselio kiekio (t. y. bendras stentuojamas ilgis turi neviršyti 320 mm).

Stento dydžio nustatymas

- Atlikę visą diagnostinį įvertinimą, nustatykite tinkamą stento dydį. Stentas turi būti išskleidžiamas pasitelkus rentgenoskopinę kontrolę. Išmatuokite tikslinio pakitimo ilgį, kad nustatytumėte reikalingą stento ilgį. Proksimalinė ir distalinė stento dalys turi dengti visą tikslinę sritį.
Pastaba. Vaistus išskiriantis periferinis stentas „Zilver PTX“ suprojektuotas taip, kad išskleistas nesutrumpėtų.
- Stentą rekomenduojama naudoti virš kelio esančioms šlaunies-pakinklio arterijoms, kai pamatinės kraujagyslės skersmuo yra nuo 4 mm iki 7 mm.
- Išmatuokite pamatinės kraujagyslės skersmenį (proksimaliai ir distaliai pakitimui) ir naudokite DIDŽIAUSIĄ pamatinį skersmenį kaip pagrindą tinkamam stento dydžiui rinktis.
- Stento dydį reikia parinkti taip, kad nesuvaržyto stento skersmuo būtų ne mažiau kaip 1 mm didesnis už pamatinės kraujagyslės skersmenį ir ne daugiau kaip 2 mm didesnis už pamatinės kraujagyslės skersmenį.

Stento įstūmimas

- Apžiūrėkite, ar sterili pakuotė vientisa. Negalima naudoti, jeigu sterili pakuotė pažeista arba netyčia atidaryta prieš naudojimą.
 - Apžiūrėkite priemonę, ypač atkreipdami dėmesį, ar nėra perlinių, sulenkimų ir įtrūkimų. Pastebėję pakitimą, kurie trukdytų priemonei tinkamai veikti, jos nenaudokite. Praneškite „Cook Medical“, kad gautumėte leidimą grąžinti priemonę.
 - Sudarykite priegią prie gydymosi vietos, naudodami mažiausią 2,1 mm vidinio skersmens 6 Fr vamzdelį.
 - Kad sistema būtų tinkamai sutvirtinta, įstumkite 0,89 mm (0,035 inch) vielinį kreipiklį. Jei naudojami hidrofiliniai vieliniai kreipikliai, jie visą laiką turi būti visiškai sudrekinėti.
 - Iš anksto išplėsti kraujagyslę prieš įterpiant stentą neprivaloma; tai daroma gydytojo nuožiūra.
 - Prieš stumdami ant vielinio kreipiklio užmautą sistemą ir įstumdami sistemą į kūną, svirkštu pro priemonės jungtį praplaukite priemonės vielinio kreipiklio spindį ir stentą neheparinuotu ar heparinuotu fiziologiniu tirpalu. Nepraplaukite priemonės kontrastine medžiaga.
 - Plaukite kreipiklio spindį, kol keli fiziologinio tirpalo lašai išteks pro priemonės galiuką (**2 pav.**). Tada švelniai uždėkite pirštą ant angos priemonės gale ir vėl plaukite, kol tarp vamzdelio galo ir priemonės galiuko pasirodys keli ištekeję fiziologinio tirpalo lašai (**3 pav.**).
 - Rentgenoskopiškai kontroliuodami stumkite ant 0,89 mm (0,035 inch) vielinio kreipiklio užmautą įstūmimo sistemą įstūmimo vamzdeliu, kol ant stento esantys distaliniai aukšiniai rentgenokontrastiniai žymekliai atsidsurs už tikslinio pakitimo vietos (**4 pav.**).
- Pastaba.** Jei stumiant įstūmimo sistemą pajuntamas pasipriešinimas, nestumkite jos jėga. Ištraukite įstūmimo sistemą ir pakeiskite priemonę nauja.
- Pastaba.** Stabilizuojant vamzdelio distalinis galas turi būti įstūmimo vamzdelio viduje.
- Perspėjimas.** Stumiant priemonę sukamaisiais judesiais, gali tapti sunku išskleisti priemonę ir (arba) stumti ją užmautą ant vielinio kreipiklio arba neįmanoma to padaryti.

Stento lygiavimas ir išskleidimas

- Rentgenoskopiškai kontroliuodami traukite įstūmimo sistemą atgal, kol visa įstūmimo sistema įsitemps, o ant stento esantys rentgenokontrastiniai žymekliai susilygiuos su pakitimo vieta (**5 pav.**).
- Švelniai spausdami raudoną apsauginio fiksatoriaus mygtuką **6 pav.** nurodyta kryptimi, atleiskite priemonės apsauginį fiksatorių.
- Pradėkite skleisti stentą, lėtai sukdamį priemonės nykščiu sukamą ratuką **7 pav.** parodyta kryptimi.
Pastaba. Jei prieš pradėdami skleisti stentą pajuntamas didelis nykščiu sukamo ratuko pasipriešinimas, neskleiskite jo jėga. Neišskleidę stento, atsargiai ištraukite stento sistemą.
- Sukant nykščiu sukamą ratuką, nuo stento numaunamas įtraukimo vamzdelis.
Pastaba. Apžiūredami patikrinkite, ar rentgenokontrastiniai stento žymekliai vis dar sulgyuoti su reikiama vieta. Jei reikia, pakeiskite stento padėtį.
Pastaba. Stento išskleidimas bus pradėtas tada, kai distaliniai rentgenokontrastiniai stento žymekliai atsidsurs už vamzdelio žymeklio juostelės (vamzdelio ir stento žymekliai parodyti **1 pav.**). Kai stentas priglundu prie kraujagyslės sienelės, jo padėties daugiau keisti nerekomenduojama. Vaistus išskiriančio periferinio stento „Zilver PTX“ grąžinti arba iš naujo įkšti į vamzdelį neįmanoma, nes stento įtraukimo vamzdelio nebegalima pastumti į priekį. Apie nevisišką pakitimų uždengimą žr. šios naudojimo instrukcijos skyriuje **Kelių stentų įstatymas**.
- Stentas per visą ilgį bus išskleidęs tuomet, kai distalinis įtraukimo vamzdelio galas bus atitrauktas už proksimalinių rentgenokontrastinių stento žymeklių (**8 pav.**).

Po stento išskleidimo

- Rentgenoskopiškai kontroliuodami įtraukite visą ant vielinį kreipiklio užmautą įstūmimo sistemą kaip vieną mazgą į įstūmimo vamzdelį ir ištraukite ją iš kūno. Numaukite įstūmimo sistemą nuo vielinio kreipiklio.
Pastaba. Jei išskleidus stentą pajuntamas pasipriešinimas ištraukiant įstūmimo sistemą, įstūmimo sistemą ir vielinį kreipiklį atsargiai ištraukite kartu kaip vieną mazgą.
Jei ištraukiant įstūmimo sistemą ir vielinį kreipiklį kartu kaip vieną mazgą vis dar juntamas pasipriešinimas, kartu kaip vieną mazgą ištraukite vielinį kreipiklį, įstūmimo sistemą ir įstūmimo vamzdelį.
- Atlikite arterijų angiografiją patikrindami, ar priemonė visiškai išskleista. Jei bet kuriame pakitimo srityje stentas būtų nevisiškai išsiplėtęs, gydytojo nuožiūra galima atlikti plėtimą balionėliu po išskleidimo (standartinę PTA).
Pastaba. Išskleidus stentą likę kraujo tėkmės suvaržymai (pvz., liekamoji proksimalinė ar distalinė stenozė ar atsiluokniavimas arba prastas ištekėjimas pro distalinį galą) gali padidinti stento trombozės riziką. Baigus procedūrą, reikia įvertinti įtekėjimą ir ištekėjimą bei, jei reikia, nuspręsti dėl papildomų priemonių (pvz., papildomos PTA, papildomo stentavimo) naudojimo norint palaikyti gera įtekėjimą ir ištekėjimą.
- Iš paciento ištraukite vielinį kreipiklį ir įstūmimo vamzdelį.
- Tinkamai uždarykite chirurginę žaizdą.
- Šalinkite laikydamiš įstaigos gairių.

LITERATŪRA

Ši naudojimo instrukcija paremta gydytojų patirtimi ir (arba) jų išleistomis publikacijomis. Noredami gauti informacijos apie prieinamą literatūrą, kreipkitės į „Cook“ vietinį prekybos atstovą.

PRIMONIŲ ŠALINIMAS

Ši priemonė gali būti užteršta potencialiai užkrečiamosiomis žmogaus kilmės medžiagomis, todėl šalinant priemonę, reikia suvnyti ją laikantis įstaigos gairių.

PACIENTŲ KONSULTAVIMO INFORMACIJA

Pagal būtinybę informuokite pacientą apie svarbius įspėjimus, atsargumo priemones, kontraindikacijas, priemones, kurių reikia imtis, ir naudojimo apribojimus, kuriuos pacientas turėtų žinoti.

Kai jau bus galima naudoti EUDAMED svetainę (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>), joje bus galima rasti šio gaminio saugos ir klinikinio veiksmingumo duomenų santrauką (angl. Summary of Safety and Clinical Performance, SSPC), įvedus šio gaminio bazinį priemonės identifikatorių (angl. Basic UDI) (0827002CIRL202011054026AM).

Pacientams skirtą informaciją galima rasti adresu cookmedical.eu/patient-implant-information.

PRANEŠIMAS APIE RIMTUS INCIDENTUS

Praneškite „Cook Medical“ ir valstybės, kurioje priemonė buvo naudojama, kompetentingai institucijai apie visus rimtus su šia priemone susijusius incidentus.

8. Dake MD, et al. Paclitaxel-coated Zilver PTX Drug-Eluting Stent treatment does not result in increased long-term all-cause mortality compared to uncoated devices. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019; <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02324-4>

9. Secemsky EM, et al. Drug-eluting stent implantation and long-term survival following peripheral artery revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2636–2638.

10. Freisinger E, et al. Mortality after use of pacitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *Eur Heart J.* 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz698.

11. Katsuki I, et al. Mortality risk following application of a paclitaxel-coated stent in femoropopliteal lesions. *J Endovasc Ther.* 2019; doi:10.1177/1526602819870309

ZILVER® PTX® ZĀLES IZDALOŠS PERIFĒRO ASINSVADU STENTS

IERĪCES APRAKSTS

Zilver PTX zāles izdalošais perifēro asinsvadu stents ir no niķeļa-titāna sakausējuma (nitinola) izgatavots, pašizvērses, ar paklitakselu pārklāts stents. Zelta marķieri katrā stenta galā nodrošina redzamību fluoroskopijas kontrolē. Stents ir elastīga caurulīte ar atverēm, kas ir iepriekš ievietota 2,1 mm (6 Fr) ievadišanas sistēmā. Stenta izplešana tiek vadīta, griežot ikšķratu uz ievadišanas sistēmas roktura.

1. tabula. Zilver PTX zāles izdalošā perifēro asinsvadu stenta un ievadišanas sistēmas funkciju pārskats

Zilver PTX zāles izdalošs perifēro asinsvadu stents	
Pieejamie stenta garumi	40, 60, 80, 100, 120, 140 mm
Pieejamie stenta diametri	5, 6, 7, 8 mm
Stenta materiāls	Niķeļa-titāna sakausējums (nitinols) ar zelta marķieriem
Zāļu pārklājums	Paklitaksels
Ievadišanas sistēma	
Pieejamie ievadišanas sistēmas garumi	80, 125 cm
Vadītājstīgas saderība	0,89 mm (0,035 inch)
Ievadišanas sistēmas ārējais diametrs	2,1 mm (6 Fr)
Ievadapvalks	6 Fr (minimālais ID 2,1 mm)

Zilver PTX zāles izdalošie perifēro asinsvadu stenti ir pārklāti ar paklitaksela AFV (aktīvo farmaceutisko vielu), izmantojot patentētu procesu. Nav iesaistīts nekādas palīgvielas, polimēri, nesēji, saistvielas, citi materiāli vai citas ierīces modifikācijas.

Paklitakselu var ekstrahēt no ives koka mizas, zariem, skuļām vai paklitakselu var ražot augu šūnu fermentācijas ceļā, izmantojot īpašu augu šūnu celmu.

Abos gadījumos paklitakselu attīra un koncentrē ar kolonnu hromatogrāfiju, kristalizāciju un rekristalizāciju.

Veiktspējas raksturlielumi

Šīs ierīces funkcijas un galvenās iezīmes ir aprakstītas tālāk.

Ievadišanas sistēma — ievadišanas sistēmas funkcija ir virzīt stentu caur 6 Fr ievadapvalku pa iepriekš novietotu 0,035 inch vadītājstīgu līdz paredzētajai vietai. Tā saglabā stenta pozīciju izplešanas laikā.

Ievadišanas sistēmā ir šādas funkcijas (1. att.):

- 80 cm vai 125 cm ievadišanas sistēmas garums, lai piekļūtu mērķa vietai.
- Ievadišanas sistēmas gals
 - Atraumatisks — veidots tā, lai tas būtu atraumatisks anatomijai
 - Elastīgs — uzgalis ir veidots tā, lai tas būtu elastīgs ievadišanas un izņemšanas no ķermeņa laikā.
- Starojuma necaurlaidība — distālā marķiera josla nodrošina ievadišanas sistēmas fluoroskopisku redzamību.
- Atvilkšanas apvalks — stents tiek izplests, kontrolēti izvelkot atvilkšanas apvalku, izmantojot ikšķratu. Stenta aizturis notur stenta pozīciju, kad ievadapvalku izvelk proksimāli, lai atklātu stentu.
- Stabilitātes apvalks — nodrošina elastīgu atbalstu un aizsardzību atvilkšanas apvalkam un iekšējam katetram ierīces ievadišanas un izņemšanas laikā.
- Ikšķrats — nodrošina pakāpenisku stenta izplešanu ar vienu roku. Tas neļauj stentu atvilkt atpakaļ ievadišanas instrumentā.
- Drošības bloķētājs — novērš ikšķrata griešanās pirms paredzētās stenta izplešanas. Tas ir jāatvieno, lai uzsāktu izplešanu mērķa vieta.
- Galviņa ar Luer tipa savienojumu — ļauj pievienot šļirci, lai pirms ievadišanas ķermeņa izskatītu vadītājstīgas lūmenu un stenta atrašanās vietu ievadišanas sistēmā. Galviņa pieļauj vadītājstīgas iziešanu proksimāli ievadišanas laikā.

Stents — stents ir izveidots tā, lai asinsvada iekšējais lūmens būtu pakļauts radiālam, uz ārpusi vērstam spēkam, radot stentētās zonas caurejamību. Tas ir pārklāts ar medikamentu paklitakselu. 3. tabulā ir norādīti stenta izmēri un nominālais kopējais paklitaksela daudzums uz katra stenta, pamatojoties uz noteikto devas blīvumu 3 µg/mm².

Zilver PTX stentam ir šādas funkcijas:

- Stents ir izgatavots no niķeļa-titāna sakausējuma (nitinola), kas pēc izplešanas ļauj tam pašizvērsties ķermeņa temperatūrā.
- Starojuma necaurlaidība — zelta marķieri katrā stenta galā nodrošina redzamību fluoroskopijas kontrolē.
- Paklitaksela (PTX) zāļu pārklājums uz stenta samazina restenozī, kavējot gludo muskuļu šūnu proliferāciju un neointimālo hiperplāziju pēc izplešanas.
- Stents ir elastīga caurulīte ar atverēm, kura pēc izplešanas paredzēta atbalsta nodrošināšanai asinsvadā, vienlaicīgi saglabājot tā elastīgumu.
- Šis stents ir paredzēts kā pastāvīgs implants.

Ierīces saderība

- 0,89 mm (0,035 inch) vadītājstīga
- 6 Fr ievadapvalks ar minimālo ID 2,1 mm
- Šļirce
- Dilatācijas balonkatetri. Predilatācijai un postdilatācijai ieteicams izmantot atbilstoša izmēra balonkatetri
- Fizioloģiskais šķīdums vai heparinizēts fizioloģiskais šķīdums
- Kontrastviela*

* Piezīme. Ievadišanas sistēmas ārējā daļa ir saderīga ar kontrastvielu. Ierīci nedrīkst skalot, izmantojot kontrastvielu (skatiet sadaļu Piesardzības pasākumi).

Kvalitatīvā un kvantitatīvā informācija

Katrs stents sastāv no niķeļa-titāna sakausējuma (nitinola), zelta marķieriem un paklitaksela.

2. tabula. Kvalitatīvā un kvantitatīvā informācija

Kvalitatīvā informācija Ierīces materiāls		Kvantitatīvā informācija Svars (g)
Niķeļa-titāna sakausējums (nitinols)	Stents	Līdz 0,50
Zelts	Zelta marķieri	Līdz 0,0080
Paklitaksels	Zāles	Skatiet tālāk

3. tabulā ir norādīti stenta izmēri un nominālais kopējais paklitaksela daudzums uz katra stenta, pamatojoties uz noteikto devas blīvumu 3 µg/mm².

3. tabula. Stenta izmēri un kopējais paklitaksela daudzums

Stenta izmērs (diametrs x garums, mm)	6 Fr
	Kopējais paklitaksela daudzums (µg/stentu)
5 x 40	383
6 x 40	383
7 x 40	383
8 x 40	356
5 x 60	552
6 x 60	552
7 x 60	552
8 x 60	579
5 x 80	722
6 x 80	722
7 x 80	722
8 x 80	757
5 x 100	934
6 x 100	934
7 x 100	934
8 x 100	935
5 x 120	1103
6 x 120	1103
7 x 120	1103
8 x 120	1112
5 x 140	1273
6 x 140	1273
7 x 140	1273

Pacientu populācija

Pieauguši pacienti ar simptomātisku augšstilba un paceses artēriju virs ceļa līmeņa asinsvadu slimību.

Paredzētais galatīeris

Šo ierīci drīkst lietot tikai apmācīti veselības aprūpes speciālisti. Šis izstrādājums paredzēts lietošanai ārstiem, kuri ir atbilstoši apmācīti un kuriem ir pieredze diagnostikā un invazīvu procedūru veikšanā asinsvados. Jālieto standarta metodes, kas paredzētas invazīvu procedūru veikšanai asinsvados.

Saskare ar ķermeņa audiem

Šī ierīce saskaras ar ķermeņa audiem un asinām atbilstoši tās paredzētajai izmantošanai.

Darbības princips

Zilver PTX ierīce tiek novietota pa iepriekš novietotu vadītājstīgu un tiek virzīta caur ievadapvalku uz mērķa vietu. Starojumu necaurlaidīgu marķieru joslas ievadīšanas sistēmas distālajā galā nodrošina redzamību fluoroskopijā stenta ievadīšanas un izplešanas laikā.

Manuāla stenta ievietošana nav iespējama. Kad tas atrodas pozīcijā, stenta izplešana tiek vadīta, griežot iekškratu uz ievadīšanas sistēmas roku. Stents ir izveidots tā, lai pēc izplešanas asinsvada iekšējais lūmens būtu pakļauts radiālam, uz ārpusi vērstam spēkam, radot stentētās zonas caurejamību. Stents ir veidots tā, lai pēc izplešanas nodrošinātu atbalstu, vienlaicīgi saglabājot asinsvada elastību.

Paklitaksela (PTX) zāļu pārklājums samazina restenozī, kavējot gludo muskuļu šūnu proliferāciju un neointimālo hiperplāziju pēc izplešanas.

PAREDZĒTĀ IZMANTOŠANA

Zilver® PTX® zāles izdalošais perifēro asinsvadu stents ir paredzēts, lai uzlabotu lūmena caurejamību, radot radiālu, uz āru vērstu spēku uz augšstilba un paceses artēriju iekšējo sieniju virs ceļa līmeņa.

LIETOŠANAS INDIKĀCIJAS

Zilver® PTX® zāles izdalošais perifēro asinsvadu stents ir indicēts *de novo* vai restenotiskas simptomātiskas asinsvadu slimības bojājumu ārstēšanai virs ceļa līmeņa lokalizētās augšstilba un paceses artērijās, ja atbilstošā asinsvada diametrs ir diapazonā no 4 mm līdz 7 mm.

Lai izvairītos no kopējās augšstilba artērijas iesaistes, stenta proksimālais gals jāievieto vismaz 1 cm zemāk par virspusējās augšstilba artērijas sākuma vietu.

Lai izvairītos no zem ceļa lokalizētās paceses artērijas iesaistes, stenta distālajam galam jābūt novietotam virs augšstilba kaula epikondiliju plaknes.

KLĪNISKIE IEGUVUMI

- Uzlabo lūmena caurejamību (asins plūsmu) caur ceļa un paceses artērijām virs ceļa līmeņa
- Samazina atkārtoto intervenciju nepieciešamību
- Uzlabo pacienta dzīves kvalitāti

KONTRINDIKĀCIJAS

- Stenozes, kuras nav iespējams dilatēt, lai caur tām varētu izvadīt ievadapvalku.
- Artērijas stentēšana, ja stenta ievietošana varētu pastiprināt sūci no artērijas.
- Pacienti, kuri nevar saņemt atbilstošu antiagregantu un/vai antikoagulantu terapiju.

BRĪDINĀJUMI

- Safidzinot ar ierīču bez zāļu pārklājuma lietojumu, ir ticis konstatēts paaugstināts vēlinas mirstības risks pēc balonkatetru ar paklitaksela pārklājumu un paklitakselu izdalošo stentu lietošanas augšstilba un paceses artēriju slimības ārstēšanai, un šī riska periods sākas aptuveni 2–3 gadus pēc terapijas nodrošināšanas. Nav skaidru atzinumu par palielinātā vēlinas mirstības riska lielumu un darbības mehānismu, tostarp ierīču ar paklitaksela pārklājumu vairākkārtējas lietošanas ietekmi. Ārstiem ir jāapspriež ar saviem pacientiem šis vēlinas mirstības risks, kā arī pieejamo ārstēšanas iespēju ieguvumi un riski.**
- Cilvēki ar alerģiskām reakcijām pret niķeļa-titāna sakausējumu (nītinolu) var rasties alerģiska reakcija pret šo implantu.
- Cilvēkiem, kuri ir alerģiski pret paklitakselu vai strukturāli radniecīgiem savienojumiem, var rasties alerģiska reakcija pret šo implantu.
- Neimplantējiet stentus, kuru kopējais zāļu daudzums pārsniedz 3 mg paklitaksela. Vairāku Zilver PTX zāles izdalošo perifēro asinsvadu stentu ar kopējo maksimālo zāļu daudzumu līdz 3 mg paklitaksela (t. i., kopējais stentēšanas garums ir 320 mm) implantēšanas drošums un efektivitāte ir noteikta klīniskos pētījumos.^{1,2,3,4} Kopējā zāļu deva 3 mg paklitaksela arī nav saistīta ar genotoksisku ietekmi vai toksikoloģisku ietekmi uz reproduktīvo sistēmu; lai gan ir ziņots par nelabvēlīgu genotoksisku ietekmi vai toksikoloģisku ietekmi uz reproduktīvo sistēmu, lietojot daudz lielākas paklitaksela devas, kas vairāk nekā 20 reizes pārsniedz maksimāli atļauto, ārstējot ar Zilver PTX zāles izdalošo stentu.^{5,6} Zilver PTX zāļu izdalošā stenta drošuma robeža tika tālāk pārbaudīta pētījumos ar dzīvniekiem, kuri neuzrādīja sistēmisku vai reģionālu ietekmi pēc Zilver PTX zāļu izdalošo stentu ievietošanas ar paklitaksela devu blīvumu, kas līdz četrām reizēm pārsniedz nominālo līmeni (t. i., 12 µg/mm² nominālo 3 µg/mm² vietā), vai pēc Zilver PTX zāles izdalošo stentu ievietošanas ar vairāk nekā trīs reizes lielāku devu kā kopējā maksimālā klīniskā deva (t. i., 10,5 mg klīniskā maksimuma 3 mg vietā).
- Šī vienreiz lietojamā ierīce nav izstrādāta atkārtotai lietošanai. Mēģinājumi atkārtoti aprādāt, atkārtoti sterilizēt un/vai atkārtoti lietot ierīci var izraisīt piesārņošanu ar bioloģiskām vai ķīmiskām vielām un/vai mehānisku ierīces veseluma kļūmi.
- Vizuāli pārbaudiet sterili iepakojuma veselumus. Nelietojiet, ja sterila iepakojums ir bojāts vai netīšām atvērts pirms lietošanas.
- Vizuāli pārbaudiet ierīci, īpašu uzmanību pievēršot tam, vai tā nav sametusies cilpās, saliekta vai salūzusi. Nelietojiet, ja tiek konstatēta kāda neatbilstība normai, kas varētu traucēt pareizai ierīces funkcionēšanai. Lūdzu, paziņojiet Cook Medical, lai saņemtu apstiprinājumu ierīces nosūtīšanai atpakaļ.
- plūsmas ierobežojumi, kas joprojām pastāv pēc stenta izplešanas (piemēram, reziduāla proksimāla vai distāla stenozes vai disekcijas, vai arī neapmierinoša distālā izplūde) var palielināt stenta trombozes risku. Pēc procedūras pabeigšanas ir jānovērtē ieplūde un izplūde, kā arī jāapsver papildu pasākumu veikšana (piemēram papildu PTA, papildu stentēšana vai distāla šuntēšana), ja šādu pasākumu veikšana ir nepieciešama labas ieplūdes un izplūdes nodrošināšanai.
- Šis stents ir paredzēts kā pastāvīgs implants.
- Sievietēm, kuras ir grūtnieces vai plāno grūtniecību nākamā 12 mēnešu laikā, vai vīriešiem, kuri plāno kļūt par tēvu nākamā 9 mēnešu laikā, nav ieteicams ievietot Zilver PTX zāles izdalošo perifēro asinsvadu stentu, jo Ietekme uz reproduktīvo sistēmu un genotoksiskā ietekme cilvēkiem nav zināma. 6 mēnešus pēc izstrādājuma implantēšanas jāizvairās no barošanas ar krūti, jo paklitaksela iedarbība var izraisīt nevēlamas reakcijas zīdaiņiem.

PIESARDZĪBAS PASĀKUMI

Pirms lietošanas

- Šo ierīci atļauts lietot tikai apmācītiem veselības aprūpes speciālistiem.
- Šis izstrādājums paredzēts lietošanai ārstiem, kuri ir atbilstoši apmācīti un kuriem ir pieredze diagnostikā un invazīvu procedūru veikšanā asinsvados. Jālieto standarta metodes, kas paredzētas invazīvu procedūru veikšanai asinsvados.
- Ierīce nav indicēta lietošanai iekšēnta restenozes ārstēšanai.
- Uzglabāšanas temperatūra nedrīkst pārsniegt 25 °C (77 °F), izņēmumi pieļaujami diapazonā no 15 °C līdz 30 °C (no 59 °F līdz 86 °F). Uzglabājiet tumšā, sausā, vēsā vietā. Nepieļaujiet ilgstošu gaismas iedarbību. Ierīce ir jāaizsargā no mitruma.
- Ir jāievēro piesardzība, ievadot paklitakselu vienlaikus ar citohroma P450 izoenzīmu CYP2C8 un CYP3A4 substrātiem vai inhibitoriem.
- Antiangreganti/antikoagulanti jāievada procedūras laikā un pēc tās saskaņā ar veselības aprūpes iestādes standartiem.
- Ja vairāki stenti ir jānovieto tā, lai tie pārklātos, tiem jābūt ar līdzīgu sastāvu (t. i., niķeļa-titāna sakausējumu (nītinolu)).
- Šis simbols uz etiķetes norāda, ka ievadīšanas sistēmas komponenti satur kobaltu (Co) virs 0,1% svāra attiecības, kas ir reproduktīvajai veselībai toksiska viela un kancerogēns (1B klase). Tomēr ievadīšanas sistēmas komponenti satur kobaltu kā kobalta sakausējumu (vai kobaltu saturošu nerušejošu tērauda sakausējumu), kas saskaņā ar pašreizējiem zinātniskajiem pierādījumiem nerada paaugstinātu vēža risku vai nelabvēlīgu ietekmi uz reproduktīvo veselību.

Darbības ar ierīci

- Manipulācijas ar Zilver PTX zāles izdalošo perifēro asinsvadu stentu jāveic fluoroskopijas kontrolē.
- Nepieļaujiet ievadīšanas sistēmas saskari ar organiskiem šķīdinātājiem (piem., spirtu).
- Ar ievadīšanas sistēmu neizmantojiet spiediena injekciju sistēmas.
- Neskalojiet ierīci ar kontrastvielu.
- Nemēģiniet izņemt stentu no ievadīšanas sistēmas pirms lietošanas.
- Lai sistēmai nodrošinātu nepieciešamo atbalstu, virzīšanas, izplešanas un izņemšanas laikā jāizmanto 0,89 mm (0,035 inch) vadītājstīga. Ja tiek izmantotas hidrofilas vadītājstīgas, tām jābūt pilnībā aktivizētām. Vadītājstīgas ar mazāku diametru izmantošanas gadījumā iespējams izraisīt stenta daļēju izplešanu. Tālāk ir norādīti iespējamie daļējas izplešanas iznākumi.
 - Procedūras ilguma palielināšanās (piemēram, ilgāka starojuma/kontrastvielas iedarbība)
 - Nepieciešamība izmantot papildu stentu
 - Sekundāra iejaukšanās (piemēram, incīzija asinsvadā)
- Ja ievadīšanas sistēmas virzīšanas laikā jūtama pretestība, nevīziet to ar spēku. Izņemiet ievadīšanas sistēmu un aizvietojiet ar jaunu ierīci. Turpinot ievadīšanu ar spēku, iespējams izraisīt stenta daļēju izplešanu. Tālāk ir norādīti iespējamie daļējas izplešanas iznākumi.
 - Procedūras ilguma palielināšanās (piemēram, ilgāka starojuma/kontrastvielas iedarbība)
 - Nepieciešamība izmantot papildu stentu
 - Sekundāra iejaukšanās (piemēram, incīzija asinsvadā)
- Ievadīšanas un izplešanas laikā ievadīšanas sistēmu nedrīkst savērst. Ierīces savērpšanas gadījumā var tikt apgrūtināta ierīces izplešana un/vai pārvietošana pa vadītājstīgu, kā arī šo darbību veikšana var kļūt neiespējama.
- Nodrošiniet, lai sarkanais drošības bloķētājs netiktu nejausi nospiests pirms paredzētās stenta izplešanas.

1. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Zeller T, Roubin GS, Burket MW, Khatib Y, Snyder SA, Ragheb AO, White JK, Machan LS; Zilver PTX Investigators. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4:495-504. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962324.

2. Dake MD, Scheinert D, Tepe G, Tassarrek J, Fanelli F, Bosiers M, Ruhlmann C, Kaveladze Z, Lottes AE, Ragheb AO, Zeller T; Zilver PTX Single-Arm Study Investigators. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther*. 2011;18:613-623. doi: 10.1583/11-3560.1.

3. Yokoi H, Ohki T, Kichikawa K, Nakamura M, Komori K, Nanto S, O'Leary EE, Lottes AE, Snyder SA, Dake MD. Zilver PTX post-market surveillance study of paclitaxel-eluting stents for treating femoropopliteal artery disease in Japan: 12-month results. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2016;9:271-277. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.035.

4. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Machan LS, Snyder SA, O'Leary EE, Ragheb AO, Zeller T. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation*. 2016;133:1472-1483. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900.

5. Tinwell H and Ashby J. Genetic toxicity and potential carcinogenicity of taxol. *Carcinogenesis* 1994; 15 (8): 1499-1501.

6. Physician's Desk Reference, 52nd edition, Medical Economics Inc, 1998, pp 762-766.

Stenta ievietošana

- Pirms ierīces drošības bloķētāja atbrīvošanas nodrošiniet, lai stabilitātes apvalka distālais gals atrastos ievadapvalkā. Pretējā gadījumā iespējams izraisīt stenta bojājumu rašanos un/vai stenta saspiēšanu izplešanas laikā.
- Ja, uzskatot stenta izplešanu, ir jūtama izteikta pretestība, neizpletiet to ar spēku. Uzmanīgi izņemiet ievadišanas sistēmu, neizplešot stentu, un nomainiet to ar jaunu ierīci.
- Kad stents balstās pret asinsvada sieniju, nav ieteicams to pārvietot. Stenta atvilkšanas apvalku nevar no jauna virzīt uz priekšu, kā arī stentu pēc tā izplešanas sākšanas nevar atvilkt atpakaļ ievadišanas instrumentā.

Ierīces izņemšana

- Ja pēc stenta izplešanas ievadišanas sistēmas izņemšanas laikā jūtama pretestība, uzmanīgi izņemiet ievadišanas sistēmu un vadītājstīgu kopā kā vienu vienību.
- Ja ievadišanas sistēmas un vadītājstīgas izņemšanas (tās izņemot kopā kā vienu vienību) laikā joprojām ir jūtama pretestība, izņemiet vadītājstīgu, ievadišanas sistēmu un ievadapvalku kopā kā vienu vienību.

Pēc procedūras

- Atrāsšanās laikā cilvēka ķermeņi ieteicams periodiski novērtēt ierīci.
- Ievietotā stenta bojājumi/izkustēšanās var rasties, veicot papildu procedūras.

MR DROŠUMA INFORMĀCIJA



Šis simbols nozīmē, ka ierīce ir izmantojama ar MR, ievērojot noteiktus nosacījumus.

Pacientu ar Zilver PTX zāles izdalīso perifēro asinsvadu stentu var droši skenēt šādos apstākļos. Šo nosacījumu neievērošana var izraisīt pacienta ievainojumus.

- Statiskā magnētiskā lauka nominālvertība(-s) 1,5 T vai 3 T
- Maksimālais telpiskā lauka gradients: 24 T/m (2400 gauss/cm)
- RF ierosme: cirkulāri polarizēta (CP)
- RF pārraides spoles veids: visa ķermeņa pārraides spole, galvas RF pārraides-uztveršanas spole
- Maksimālais visa ķermeņa SAR: 2,0 W/kg (normāls darbības režīms)
- Skenēšanas ilguma ierobežojumi: 2,0 W/kg visa ķermeņa vidējais SAR 15 minūšu nepārtrauktai RF (sekvencei vai secīgi sērijai/skenēšanai bez pārtraukumiem)
- MR attēla artefakts: šī implanta klātbūtne var radīt 15 mm lielu attēla artefaktu.

Ja informācija par konkrētu parametru nav iekļauta, ar šo parametru nav saistīti nekādi nosacījumi.

IESPĒJAMIE NEVĒLAMIE NOTIKUMI

Iespējamās nevēlamās blakusparādības ietver: • alerģisku reakciju pret antikoagulantu un/vai antiagregantu, vai kontrastvielu • alerģisku reakciju pret nikelatītāna sakausējumu (nītinolu) • emboliju ar aterosklerotiskajām masām ("zilā kājas pirksta" sindromu) • artērijas aneirismu • artērijas plīsumu • arteriālu trombozi • alerģiska/immunoloģiska reakcija pret zāļu pārklājumu • alopecija • anēmija • asins produktu pārlišana • kuņģa-zarnu trakta simptomi • asins diskārija (ieskaitot leukopēniju, neutropēniju, trombocitopēniju) • izmaiņas aknu enzīmu līmeņi • histoloģiskas asinsvada sienīgas izmaiņas, tostarp iekaisums, sūnu bojājums vai nekroze • asinsvada perforācija vai plīsumu • asinsvada spazmas • mijklibošanas pasliktināšanās/sāpes miera stāvoklī.

Lai gan sistēmiska iedarbība nav gaidāma, sīkāk informāciju par paklitakselā iespējamām nevēlamām blakusparādībām skatiet Physicians' Desk Reference (Ārsta zāļu rokasgrāmata). Iespējamās nevēlamās blakusparādības, kuras nav aprakstītas iepriekš minētajā avotā, var būt unikāli novērojamas paklitakselā pārklājuma dēļ: • alerģiska/immunoloģiska reakcija pret zāļu pārklājumu • alopecija • anēmija • asins produktu pārlišana • kuņģa-zarnu trakta simptomi • asins diskārija (ieskaitot leukopēniju, neutropēniju, trombocitopēniju) • izmaiņas aknu enzīmu līmeņi • histoloģiskas asinsvada sienīgas izmaiņas, tostarp iekaisums, sūnu bojājums vai nekroze • mialģija/aratrālģija • mielosupresija • perifēra neiropātija.

PIEGĀDES VEIDS

Piegādāts sterilizēts ar etilēna oksīdu. Arējais folijs maisījņš nav sterilis un aizsargā saturu no gaismas un mitruma. Iekšējais maisījņš ir sterilā barjera, un tas ir atplēšams iepakojums. Pēc sterilizēšanas maisījņš tiek tālāk iesaiņots kastē.

Šai ierīcei ir pievienota implanta karte, kas ir jāizsniedz pacientam pēc tam, kad to aizpildījis veselības aprūpes speciālists.

VĒLĪNAS MIRSTĪBAS SIGNĀLVĒSTS SAISTĪBĀ AR IERĪCĒM AR PAKLITAKSELA PĀRKLĀJUMU

Nejausnātā kontrolētu izpēžu metaanalīzē, kas tika publicēta 2018. gada decembrī (autors: Katsanos et al.), tika identificēti paaugstināts vēlīnas mirstības risks (2 gadu un vēlāk pēc ierīces ievietošanas), kas ir saistīts ar balonkatetriem ar paklitakselā pārklājumu un paklitakselā izdalīšiem stentiem, kas tiek lietoti augstlībieja un pacesel artēriju slimības ārstēšanai.

Reaģējot uz šiem datiem, Pārtikas un zāļu aģentūra (FDA) veica pacienta līmeņa metaanalīzi, kuras ietvaros tika analizēti ilgtermiņa apsekošanas dati no nozīmīgākajiem pirmspārdošanas nejausnātajiem pētījumiem, kas attiecas uz augstlībieja un pacesel artēriju slimības ārstēšanai izmantojamajām ierīcēm ar paklitakselā pārklājumu, izmantojot pieejamos kliniskos datus par periodu līdz 2019. gada maija beigām. Šis metaanalīzes rezultāti arī uzrādīja vēlīnas mirstības signālvēsti pētāmajam personām, kuru ārstēšanā tika izmantotas ierīces ar paklitakselā pārklājumu, salīdzinot ar pacientiem, kuru ārstēšanā tika izmantotas ierīces bez pārklājuma. 3 nejausnātajos pētījumos, kuros piedalījās kopā 1090 pacienti un par kuriem ir pieejami dati 5 gadu periodā, pacientu, kuru ārstēšanā tika izmantotas ierīces ar paklitakselā pārklājumu, vidējais mirstības rādītājs bija 19,8% (diapazons 15,9%–23,4%), savukārt pacientu, kuru ārstēšanā tika izmantotas ierīces bez pārklājuma, vidējais mirstības rādītājs bija 12,7% (diapazons 11,2%–14,0%). Relatīvais paaugstinātais mirstības risks 5 gadus pēc ierīces ievietošanas bija 1,57 (95% ticamības intervāls 1,16–2,13), kas atbilst relatīvajam mirstības pieaugumam 57% pacientiem, kuru ārstēšanā tika izmantotas ierīces ar paklitakselā pārklājumu.

Pārtikas un zāļu pārvaldes padomdevējas komitejas sēdē 2019. gada jūnijā tika atspoguļoti asinsvadu medicīnas organizācijas VIVA Physiciāns nodrošinātās neatkarīgās līdzvērtīgo pacientu līmeņa datu metaanalīzes rezultāti ar līdzīgiem konstatējumiem un riska rādītāju 1,38 (95% ticamības intervāls 1,06–1,80). Ir ticušas veiktas un pašreiz tiek veiktas papildu analīzes, kas īpaši paredzētas mirstības un ierīču ar paklitakselā pārklājumu savstarpējās saistības izvērtēšanai. Vēlīnas mirstības risks klātbūtnē un lielums ir jāinterpretē, ievērojot piesardzību, jo pieejamajos datos pastāv vairāki ierobežojumi, tostarp lieli ticamības intervāli maza paraugu lieluma dēļ, dažādu ierīču ar paklitakselā pārklājumu, kas nebija paredzētas savstarpējai kombinēšanai, pētījumu datu apkošana, būtiski pētījumu datu izstrūkumi, nepietiekami dati par paklitakselā devas ietekmi uz mirstību, kā arī nav identificēti vēlīno nāves gadījumu patofizioloģiskais mehānisms.

Balonkatetri un stenti ar paklitakselā pārklājumu uzlabo asins plūsmu kājās un, salīdzinot ar ierīcēm bez pārklājuma, ierīču ar paklitakselā pārklājumu gadījumā pastāv mazākā iespējamība, ka būs nepieciešams atkārtoti veikt procedūras, lai no jauna atjaunotu asins plūsmu bloķētos asinsvados. Ierīču ar paklitakselā pārklājumu sniegtie ieguvumi (piemēram, mazāks atkārtotu invazīvu procedūru (ipētvars) un potenciālie riski (piemēram, vēlīna mirstība) ir jāvērtē atbilstoši pacienta kontekstā.

Zilver PTX nejausnātājiā kliniskajā pētījumā⁸ Kaplan Meier mirstības novērtējumi 2, 3 un 5 gadus pēc ievietošanas attiecīgi ir 5,4% (95% ticamības intervāls 3,0%–7,9%), 10,3% (7,0%–13,6%) un 19,1% (14,2%–24,1%) attiecībā uz visiem pacientiem, kuru ārstēšana tika izmantota Zilver PTX ierīce, un attiecīgi 5,7% (1,8%–9,5%), 10,7% (5,6%–15,9%) un 17,1% (10,0%–24,2%) attiecībā uz pacientiem, kuru ārstēšanā tika izmantota tikai PTA/BMS kontroles ierīce (P = 0,60). Lielu novērtējuma pētījumu rezultātu publikācijās nav konstatēts paaugstinātais mirstības risks saistībā ar Zilver PTX DES; Secemsky et al.⁹ ziņoja par salīdzināmiem mirstības rādītājiem 4 gadu periodā attiecībā uz DES un BMS pacientiem ar mijklibošanu (P = 0,55) un CLI pacientiem (P = 0,52); Freisinger et al.¹⁰ ziņoja par draudu biežuma attiecību 1,01 (95% ticamības intervāls 0,83–1,23) 5 gadus pēc ievietošanas attiecībā uz DES salīdzinājumā ar BMS; Katsuki et al.¹¹ ziņoja par draudu biežuma attiecību 0,89 (95% ticamības intervāls 0,66–1,19) 5 gadus pēc ievietošanas attiecībā uz DES salīdzinājumā ar ierīcēm bez paklitakselā pārklājuma.

ZĀĻU MIJIEDARBĪBA

Tā kā kliniskajos pētījumos paklitakselā sistēmiskais līmenis pēc stenta ievietošanas bija ārkārtīgi zems un ātri izžūd (C_{max} <10 ng/mL; <1 ng/mL pēc 8 stundām), maz ticams, ka iespējamā paklitakselā mijiedarbība ar vienlaikus lietotām zālēm būs nosakāma.

Paklitakselā metabolismu katalizē CYP2C8 un CYP3A4, kas ir citohroma P450 izoenzīmi.

Nav veikti formāli zāļu mijiedarbības pētījumi attiecībā uz Zilver PTX zāles izdalīso perifēro asinsvadu stentu. Tā kā nav veikti formāli kliniskie zāļu mijiedarbības pētījumi, ir jāievēro piesardzība, ievadot paklitakselā vienlaikus ar citohroma P450 izoenzīmu CYP2C8 un CYP3A4 substrātiem vai inhibitoriem.

LIETOŠANAS IETEIKUMI

Attēli

Vairāku stentu ievietošana

Ja pacientam nepieciešama vairāku stentu ievietošana, lai nosegtu bojājumu visā garumā, jāņem vērā turpmāk minētie ieteikumi.

- Attiecībā pret bojājuma vietu pirmais stents jāievieto sašaurinājuma distālajā daļā, turpinot ar proksimālām vietām (t.i., otrs stents jāievieto proksimāli attiecībā pret iepriekš ievietoto stentu).
- Diviem blakus ievietotiem stentiem ir jāpārklājas, lai tie pilnībā nosegtu bojājumu.
- Ja vairāki stenti ir jānovieto tā, lai tie pārklātos, tiem jābūt ar līdzīgu sastāvu (t. i., nīķeļa-tītāna sakausējumu (nītinolu)).
- Neimplantējiet vairāk par kopējo maksimālo zāļu daudzumu 3 mg paklitakselā (t. i., kopējais stentētais garums ir 320 mm).

Stenta izmēra izvēle

- Pareizo stenta izmēru nosakiet pēc pilnīgas diagnostiskās izvērtēšanas. Stenta izplešana jāveic fluoroskopijas kontrolē. Izmēriet mērķa bojājuma garumu, lai noteiktu nepieciešamo stenta garumu. Nodrošiniet, lai stenta proksimālais un distālais gals pilnībā nosegtu visu mērķa zonu.
- **Piezīme:** Zilver PTX zāles izdalīšais perifēro asinsvadu stents ir veidots tā, lai tas pēc izplešanas nesaisinātos.
- Stentu ir ieteicams lietot virs ceļa lokalizētās augstlībieja un pacesel artērijās, ja atbilstošā asinsvada diametrs ir diapazonā no 4 mm līdz 7 mm.
- Izmēriet atbilstošā asinsvada diametru (proksimāli un distāli attiecībā pret bojājumu), un, izvēloties piemērota stenta lielumu, pamatojoties uz LIELĀKO atbilstošo diametru.
- Stenta izmērs jāzvaugās tā, lai nesapīstama stenta diametrs būtu vismaz par 1 mm lielāks nekā atbilstošā asinsvada diametrs, bet ne vairāk kā 2 mm lielāks par atbilstošā asinsvada diametru.

7. Katsanos K, et al. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e011245.

8. Dake MD, et al. Paclitaxel-coated Zilver PTX Drug-Eluting Stent treatment does not result in increased long-term all-cause mortality compared to uncoated devices. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019; <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02324-4>

9. Secemsky EM, et al. Drug-eluting stent implantation and long-term survival following peripheral artery revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2636–2638.

10. Freisinger E, et al. Mortality after use of paclitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *Eur Heart J.* 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz698.

11. Katsuki T, et al. Mortality risk following application of a paclitaxel-coated stent in femoropopliteal lesions. *J Endovasc Ther.* 2019; doi:10.1177/1526602819870309

Stenta ievadišana

1. Vizuāli pārbaudiet sterili iepakojuma veselumu. Nelietojiet, ja sterila iepakojums ir bojāts vai netišams atvērts pirms lietošanas.
2. Vizuāli pārbaudiet ierici, īpašu uzmanību pievēršot tam, vai tā nav sametusies cilpās, saliekta vai salūzusi. Nelietojiet, ja tiek konstatēta kāda neatbilstība normai, kas varētu traucēt pareizai ierices funkcionēšanai. Lūdzu, paziņojiet Cook Medical, lai saņemtu apstiprinājumu ierices nosūtīšanai atpakaļ.
3. Nodrošiniet piekļuvi attiecīgajai vietai, izmantojot 6 Fr ievadapvalku, kura minimālais ID ir vismaz 2,1 mm.
4. Lai sistēmai nodrošinātu nepieciešamo atbalstu, ievadiet 0,89 mm (0,035 inch) vadītājstīgu. Ja tiek izmantotas hidrofilas vadītājstīgas, tām jābūt pilnībā aktivizētām.
5. Predilatācija pirms stenta ievietošanas nav obligāta, to var veikt pēc ārsta ieskatiem.
6. Pirms sistēmas virzīšanas pāri stīgai un sistēmas ievadīšanas ķermeņi, izmantojiet šļirci, lai caur ierices galviņu izskaltotu ierices vadītājstīgas lūmenu un stentu ar fizioloģisko šķidrumu vai heparinizētu fizioloģisko šķidrumu. Neskalojiet ierici ar kontrastvielām. Skalojiet vadītājstīgas lūmenu, līdz no ierices gala tiek izvadītas dažas lāses fizioloģiskā šķidruma (**2. attēls**). Pēc tam viegli piespiediet pirkstu pie ierices gala atveres un no jauna veiciet skalošanu, līdz dažas lāses fizioloģiskā šķidruma tiek izvadītas starp ievadapvalka galu un ierices galu (**3. attēls**).
7. Fluoroskopijas kontrolē virziet ievadīšanas sistēmu cauri ievadapvalkam pa 0,89 mm (0,035 inch) vadītājstīgu, līdz stenta distālie, starojumu neaurlaidīgie zelta marķieri atrodas aiz mērķa bojājuma vietas (**4. attēls**).
Piezīme: ja ievadīšanas sistēmas virzīšanas laikā jūtama pretestība, nevīziet to ar spēku. Izņemiet ievadīšanas sistēmu un aizvietojiet ar jaunu ierici.
Piezīme: nodrošiniet, lai stabilitātes apvalka distālais gals atrastos ievadapvalka iekšienē.
Uzmanību! Ierices savēršanas gadījumā var tikt apgrūtināta ierices izplešana un/vai pārvietošana pa vadītājstīgu, kā arī šo darbību veikšana var kļūt neiespējama.

Stenta saviošana un izplešana

1. Fluoroskopijas kontrolē velciet ievadīšanas sistēmu atpakaļ, līdz tā vairs nav vajīga un starojumu neaurlaidīgie marķieri uz stenta ir savietoti ar bojājumu (**5. attēls**).
2. Atbrīvojiet ierices drošības bloķētāju, viegli nospiežot sarkano drošības pogu **6. attēlā** norādītājā virzienā.
3. Sāciet stenta izplešanu, lēnām griežot ierices ikškratu **7. attēlā** norādītājā virzienā.
Piezīme: Ja pirms stenta izplešanas ir jūtama izteikta pretestība ikškrata kustībai, nemēģiniet veikt izplešanu, lietojot spēku. Ievērojot piesardzību, izvelciet stenta sistēmu, neizplešot stentu.
4. Griežot ikškratu, atvilkšanas apvalks tiks izvilkts pāri stentam.
Piezīme: vizuāli pārlicinieties, vai starojumu neaurlaidīgie stenta marķieri joprojām ir savietoti ar vēlamo pozīciju. Ja nepieciešams, mainiet stenta novietojumu.
Piezīme: stenta izplešana tiek uzsākta, tiklīdz distālā gala starojumu neaurlaidīgie stenta marķieri ir aizvirzījušies aiz ievadapvalka marķiera joslas (skatiet **1. attēlu**, lai iegūtu informāciju par ievadapvalka un stenta marķieru noteikšanu). Kad stents balstās pret asinsvada sieniņu, nav ieteicams to pārvietot. Zilver PTX zāles izdalošo perifēro asinsvadu stentu nav iespējams atvilkt atpakaļ ievadīšanas instrumentā vai ievadapvalkā, jo stenta atvilkšanas apvalku nevar no jauna virzīt uz priekšu. Skatiet šīs lietošanas instrukcijas sadaļu „**Vairāku stentu ievietošana**”, lai iegūtu informāciju par bojājumiem, kuros stents ievietots neprecīzi.
5. Stents tiks pilnīgi izplests visā garumā, kad atvilkšanas apvalka distālais gals būs atvilkts atpakaļ aiz proksimālajiem starojumu neaurlaidīgajiem marķieriem uz stenta (**8. attēls**).

Pēc stenta izplešanas

1. Fluoroskopijas kontrolē atvelciet visu ievadīšanas sistēmu kā vienu vienību pa vadītājstīgu ievadapvalkā un pēc tam izvelciet no ķermeņa. Izņemiet ievadīšanas sistēmu no vadītājstīgas.
Piezīme: ja pēc stenta izplešanas ievadīšanas sistēmas izņemšanas laikā jūtama pretestība, uzmanīgi izņemiet ievadīšanas sistēmu un vadītājstīgu kopā kā vienu vienību.
Ja ievadīšanas sistēmas un vadītājstīgas izņemšanas (tās izņemot kopā kā vienu vienību) laikā joprojām ir jūtama pretestība, izņemiet vadītājstīgu, ievadīšanas sistēmu un ievadapvalku kopā kā vienu vienību.
2. Veiciet artērijas angiogrammu, lai pārlicinātos par ierices pilnīgu izplešanu. Ja kādā bojājuma vietā stents nav pilnībā izplests, pēc ārsta ieskatiem iespējams veikt stenta postdilatāciju ar balonkatetru (standarta PTA).
Piezīme: plūsmas ierobežojumi, kas joprojām pastāv pēc stenta izplešanas (piemēram, reziduāla proksimāla vai distāla stenozes vai disekcija, vai arī neapmierinoša distālā izplūde) var palielināt stenta trombozes risku. Pēc procedūras pabeigšanas ir jānovērtē izplūde un izplūde, kā arī jāapsver papildu pasākumu veikšana (piemēram papildu PTA, papildu stentēšana vai distāla šuntēšana), ja šādu pasākumu veikšana ir nepieciešama labas ievadīšanas un izplūdes nodrošināšanai.
3. Izņemiet vadītājstīgu un ievadapvalku no pacienta.
4. Atbilstoši noslēdziet ieejas brūci.
5. Izmetiet atbilstoši veselības aprūpes iestādē spēkā esošajiem noteikumiem.

ATSAUCES

Šie lietošanas norādījumi ir sagatavoti, pamatojoties uz ārstu pieredzi un (vai) viņu publikācijām. Lai saņemtu informāciju par pieejamo dokumentāciju, sazinieties ar uzņēmuma Cook vietējo tirdzniecības pārstāvi.

IERĪCU LIKVIDĒŠANA

Šī ierīce var būt piesārņot ar potenciāli infekciozām cilvēka izcelsmes vielām, un tā ir jāsarīta likvidēšanai saskaņā ar iestādes vadlīnijām.

INFORMĀCIJA PAR PACIENTA KONSULTĒŠANU

Lūdzu, pēc nepieciešamības informējiet pacientu par brīdinājumiem, piesardzības pasākumiem, kontrindikācijām, veicamajām darbībām un lietošanas ierobežojumiem, par ko pacientam būtu jāzina.

Kad iespējams, EUDAMED vietni (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>) kopā ar šī izstrādājuma pamata UDI (0827002CIRL202011054026AM) var izmantot, lai atrastu šī izstrādājuma drošuma un klīniskās veiktspējas kopsavilkumu (SSCP).

Pacientiem paredzētajai informācijai var piekļūt vietnē cookmedical.eu/patient-implant-information.

ZIŅOŠANA PAR NOPIETNIEM NEGADĪJUMIEM

Ja ir noticis jebkāds nopietns negadījums, kas ir saistīts ar šo ierīci, ziņojiet Cook Medical un kompetentajai iestādei valstī, kurā ierīce tika lietota.

NEDERLANDS

ZILVER® PTX® DRUG-ELUTING PERIFERE STENT

BESCHRIJVING VAN HET HULPMIDDEL

De Zilver PTX drug-eluting perifere stent is een zelfexpanderende stent die is vervaardigd van een nikkel-titaanlegering (nitinol) en met het geneesmiddel paclitaxel is gecoat. De gouden markeringen aan elk uiteinde van de stent zorgen voor zichtbaarheid onder fluoroscopie. De stent is een flexibel buisje met gleuven dat is voorgeleden in een plaatsingssysteem van 2,1 mm (6 Fr). De ontplooiing van de stent wordt geregeld door aan het duimwiel op de handgreep van het plaatsingssysteem te draaien.

Table 1: Overzicht kenmerken Zilver PTX drug-eluting perifere stent en plaatsingssysteem

Zilver PTX drug-eluting perifere stent	
Beschikbare stentlengtes	40, 60, 80, 100, 120, 140 mm
Beschikbare stentdiameters	5, 6, 7, 8 mm
Stentmateriaal	Nikkel-titaanlegering (nitinol) met gouden markeringen
Geneesmiddelcoating	Paclitaxel
Plaatsingssysteem	
Beschikbare lengtes plaatsingssysteem	80, 125 cm
Voerraadcompatibiliteit	0,89 mm (0,035 inch)
Buitendiameter plaatsingssysteem	2,1 mm (6 Fr)
Introducersheath	6 Fr (minimale binnendiameter van 2,1 mm)

Zilver PTX drug-eluting perifere stents zijn gecoat met paclitaxel als actief farmaceutisch ingrediënt (API, active pharmaceutical ingredient) met behulp van een bedrijfsgeen proces. Er zijn geen hulpstoffen, polymeren, dragers, bindmiddelen, andere materialen of andere modificaties van het hulpmiddel bij betrokken. Paclitaxel kan worden gewonnen uit de schors, takken en naalden van de taxusboom, maar kan ook worden geproduceerd door middel van plantencelfermentatie met behulp van een speciale plantenstamcel. In beide gevallen wordt paclitaxel gezuiverd en geconcentreerd door middel van kolomchromatografie, kristallisatie en herkristallisatie.

Prestatiekenmerken

De functie en de belangrijkste kenmerken van dit hulpmiddel worden hieronder beschreven.

Plaatsingssysteem – de functie van het plaatsingssysteem is het opvoeren van de stent naar de beoogde locatie door een introducersheath van 6 Fr, over een vooraf geplaaste voerdraad van 0,035 inch. Het handhaaft de positie van de stent tijdens de ontplooiing.

Het plaatsingssysteem heeft de volgende kenmerken (Afb.1):

- Lengtes plaatsingssysteem van 80 cm of 125 cm voor benadering van de doellocatie.
- Tip van het plaatsingssysteem
 - Atroumatisch – de tip is ontworpen om geen schade toe te brengen aan de anatomie.
 - Flexibel – de tip is ontworpen om flexibel te zijn tijdens het inbrengen en terugtrekken uit het lichaam.
- Radiopaciteit – de distale markeringsband zorgt voor fluoroscopische zichtbaarheid van het plaatsingssysteem.
- Retractiesheath – de stent wordt ontplooid door het gecontroleerd terugtrekken van de retractiesheath met behulp van het duimwiel. De stentstap houdt de stent in positie terwijl de sheath proximaal wordt teruggetrokken om de stent bloot te leggen.
- Stabiliteitssheath – biedt flexibele steun en bescherming voor de retractiesheath en de binnenste katheter tijdens het inbrengen en terugtrekken van het hulpmiddel.
- Duimwiel – maakt stapsgewijze plaatsing van de stent met één hand mogelijk. De stent kan er niet mee worden teruggenomen.
- Veiligheidsvergrendeling – voorkomt draaien van het duimwiel vóór de beoogde ontplooiing van de stent. Het moet worden losgemaakt om te beginnen met de ontplooiing op de doellocatie.

- Luer-aansluiting – maakt de aansluiting van een spuit mogelijk om het voerdraadlumen en de plaats waar de stent in het plaatsingsstelsel is gelokaliseerd te spoelen, voordat deze in het lichaam wordt ingebracht. Het aanzetstuk zorgt ervoor dat de voerdraad tijdens het inbrengen proximaal uittreedt.

Stent – de stent is ontworpen om een naar buiten gerichte radiale kracht uit te oefenen op het binnenste lumen van het bloedvat, waardoor doorgankelijkheid in het gestente gebied wordt verkregen. Het is gecoat met het geneesmiddel paclitaxel. Tabel 3 bevat de stentmaten en de nominale totale hoeveelheid paclitaxel op elke stent op basis van de vastgestelde dosisdichtheid van 3 µg/mm².

De Zilver PTX-stent heeft de volgende kenmerken:

- De stent is gemaakt van een nikkelmetaallegering (nitinol), waardoor deze bij lichaamstemperatuur tijdens het plaatsen zelf kan ontplooiën.
- Radiopaciteit – gouden markeringen aan elk uiteinde van de stent zorgen voor zichtbaarheid onder fluoroscopie.
- Paclitaxel (PTX)-geneesmiddelcoating op de stent vermindert restenose door remming van de proliferatie van gladde spiercellen en neointimale hyperplasie na ontplooiing.
- De stent is een flexibel buisje met gleuven dat is ontworpen om na ontplooiing het bloedvat te ondersteunen terwijl de flexibiliteit behouden blijft.
- De stent is bedoeld voor permanente implantatie.

Compatibiliteit van het hulpmiddel

- Een voerdraad van 0,89 mm (0,035 inch)
- Een introducersheath van 6 Fr met een minimale binnendiameter van 2,1 mm
- Spuit
- Dilatieballonnen Voor pre- en postdilatie wordt een ballonkatheter van een geschikte maat aanbevolen
- Fysiologisch zout of gehepariseerd fysiologisch zout
- Contrastmiddelen*

* NB: Het buitenste deel van het plaatsingsstelsel is compatibel met contrastmiddelen. Het hulpmiddel mag niet worden gespoeld met contrastmiddel (raadpleeg het gedeelte Voorzorgsmaatregelen).

Kwalitatieve en kwantitatieve informatie

Elke stent bestaat uit een nikkelmetaallegering (nitinol), gouden markeringen en het geneesmiddel paclitaxel.

Tabel 2: Kwalitatieve en kwantitatieve informatie

Kwalitatieve informatie Hulpmiddel materiaal		Kwantitatieve informatie Gewicht (g)
Nikkelmetaallegering (nitinol)	Stent	tot 0,50
Goud	Gouden markeringen	tot 0,0080
Paclitaxel	Geneesmiddel	Zie hieronder

Tabel 3 bevat de stentmaten en de nominale totale hoeveelheid paclitaxel op elke stent op basis van de vastgestelde dosisdichtheid van 3 µg/mm².

Tabel 3: Stentmaten en totale hoeveelheid paclitaxel

Stentmaat (diameter x lengte, mm)	6 Fr
	Totale hoeveelheid paclitaxel (µg/stent)
5 x 40	383
6 x 40	383
7 x 40	383
8 x 40	356
5 x 60	552
6 x 60	552
7 x 60	552
8 x 60	579
5 x 80	722
6 x 80	722
7 x 80	722
8 x 80	757
5 x 100	934
6 x 100	934
7 x 100	934
8 x 100	935
5 x 120	1103
6 x 120	1103
7 x 120	1103
8 x 120	1112
5 x 140	1273
6 x 140	1273
7 x 140	1273

Patiëntenpopulatie

Volwassen patiënten met symptomatische vaatandoeningen van de femoropopliteale arteriën boven de knie.

Beoogde gebruiker

Dit hulpmiddel mag uitsluitend worden gebruikt door een hiertoe opgeleide zorgverlener. Dit product is bedoeld voor gebruik door artsen met een opleiding in en ervaring met diagnostische en interventionele vasculaire technieken. Er moeten standaardtechnieken voor interventionele vasculaire procedures worden toegepast.

Contact met lichaamsweefsel

Dit hulpmiddel komt in contact met lichaamsweefsel en bloed, overeenkomstig het beoogde gebruik.

Werkingsprincipes

Het Zilver PTX-hulpmiddel wordt over een vooraf geïmplanteerde voerdraad geplaatst en door een introducersheath opgevoerd naar de doellocatie. Radiopake markeringsbanden aan het distale uiteinde van het plaatsingsstelsel zorgen voor zichtbaarheid onder fluoroscopie tijdens het inbrengen en ontplooiing van de stent. Handmatig laden van de stent is niet mogelijk. Nadat de juiste positie is bereikt kan de ontplooiing van de stent worden geregeld door aan het duimwiel op de handgreep van het plaatsingsstelsel te draaien. Na ontplooiing oefent de stent een naar buiten gerichte radiale kracht uit op het binnenste lumen van het bloedvat, waardoor doorgankelijkheid in het gestente gebied wordt verkregen. De stent is ontworpen om steun te bieden en flexibiliteit in het bloedvat te behouden bij de ontplooiing. Paclitaxel (PTX)-geneesmiddelcoating vermindert restenose door remming van de proliferatie van gladde spiercellen en neointimale hyperplasie na ontplooiing.

BEOOGD GEBRUIK

De Zilver® PTX® drug-eluting perifere stent is bedoeld om de doorgankelijkheid van het lumen te verbeteren door een naar buiten gerichte radiale kracht uit te oefenen op de binnenste wand van de femoropopliteale arteriën boven de knie.

INDICATIES VOOR GEBRUIK

De Zilver® PTX® drug-eluting perifere stent is geïndiceerd voor de behandeling van *de novo* restenotische symptomatisch laesies bij native vaatandoeningen van de femoropopliteale arteriën boven de knie met een referentievatdiameter van 4 mm tot 7 mm.

Om te voorkomen dat de a. femoralis communis bij het stenten betrokken raakt, moet het proximale uiteinde van de stent ten minste 1 cm onder de oorsprong van de a. femoralis superficialis worden geplaatst. Om te voorkomen dat de a. poplitea onder de knie bij het stenten betrokken raakt, moet het distale uiteinde van de stent boven het vlak van de epicondylus van het femur worden geplaatst.

KLINISCHE VOORDELEN

- Verbeterd de doorgankelijkheid van het lumen (bloedstroom) van de femoropopliteale arteriën boven de knie
- Vermindert herinterventies
- Verbeterd de kwaliteit van leven van de patiënt

CONTRA-INDICATIES

- Stenosen die onvoldoende gedilateerd kunnen worden om doorgang van de introducersheath mogelijk te maken.
- Stenten van een arterieel bloedvat waar lekkage uit de arterie verergerd kan worden door plaatsing van een stent.
- Patiënten die niet kunnen worden behandeld met passende trombocytenuitremmers en/of anticoagula's.


WAARSCHUWINGEN

- **Er is een verhoogd risico op late mortaliteit (vanaf ongeveer 2-3 jaar na de behandeling) gesignaleerd na het gebruik van paclitaxel-gecoate ballonnen en paclitaxel-afgevend stents voor de behandeling van femoropopliteaal arterieel vaatlijden, vergeleken met het gebruik van hulpmiddelen zonder geneesmiddelcoating. Er is onzekerheid over de grootte en het mechanisme van het toegenomen risico op late mortaliteit, met inbegrip van de gevolgen van herhaalde blootstelling aan paclitaxel-gecoate hulpmiddelen. Artsen moeten dit signaal van late mortaliteit en de voordelen en risico's van de beschikbare behandelopties met hun patiënten bespreken.**
- Personen met allergische reacties op nikkelmetaallegering (nitinol) kunnen een allergische reactie op dit implantaat krijgen.
- Personen die allergisch zijn voor paclitaxel of structureel verwante verbindingen kunnen een allergische reactie op dit implantaat krijgen.

- Implanter geen stents met een totale hoeveelheid paclitaxel van meer dan 3 mg. De veiligheid en effectiviteit van het implanteren van meerdere Zilver PTX drug-eluting perifere stents met een maximale totale hoeveelheid geneesmiddel van maximaal 3 mg paclitaxel (d.w.z. een totale stentlengte van 320 mm) is vastgesteld in klinische onderzoeken.^{1,2,3,4} Een totale geneesmiddeldosis van 3 mg paclitaxel wordt ook niet in verband gebracht met genotoxische of reproductietoxicologische effecten; hoewel nadelige genotoxische of reproductietoxicologische effecten zijn gemeld voor veel hogere doses paclitaxel, meer dan 20 maal het maximaal toegestane bij behandeling met de Zilver PTX drug-eluting stent.^{5,6} De veiligheidsmarge van de Zilver PTX drug-eluting stent werd verder geverifieerd in dieronderzoek waarbij geen systemische of regionale effecten werden aangetoond na plaatsing van Zilver PTX drug-eluting stents met dosisdichtheden paclitaxel tot viermaal het nominale niveau (d.w.z., 12 µg/mm² in plaats van de nominale 3 µg/mm²), of na plaatsing van Zilver PTX drug-eluting stents met meer dan driemaal de totale maximale klinische dosis (d.w.z. 10,5 mg in plaats van het klinische maximum van 3 mg).
- Dit hulpmiddel voor eenmalig gebruik is niet ontworpen voor hergebruik. Pogingen om het hulpmiddel voor hergebruik geschikt te maken, opnieuw te steriliseren en/of opnieuw te gebruiken kunnen leiden tot contaminatie met biologische of chemische stoffen en/of tot het falen van de mechanische integriteit van het hulpmiddel.
- Inspecteer visueel de integriteit van de steriele verpakking. Niet gebruiken als de steriele verpakking vóór gebruik beschadigd of onbedoeld geopend is.
- Voer een visuele inspectie van het hulpmiddel uit, met bijzondere aandacht voor knikken, verbuigingen en breuken. Niet gebruiken als er een afwijking wordt waargenomen die de juiste werking zou verhinderen. Neem contact op met Cook Medical voor een retourmachtiging.
- Stroombelemmeringen die na de stentontplooiing nog aanwezig zijn (bijv. residuele proximale of distale stenose of distale stenose of een slechte distale uitstroom) kunnen het risico op stenttrombose vergroten. De in- en uitstroom moeten bij voltooiing van de ingreep worden beoordeeld, en als dat nodig is voor het behoud van een goede in- en uitstroom moeten aanvullende maatregelen worden overwogen (bijv. aanvullende PTA, aanvullende stentplaatsing of een distale bypass).
- De stent is bedoeld voor permanente implantatie.
- Het wordt afgeraden om een Zilver PTX drug-eluting perifere stent te plaatsen bij vrouwen die zwanger zijn of in de komende 12 maanden zwanger willen worden, of bij mannen die in de komende 9 maanden vader willen worden, omdat de reproductieve en genotoxische effecten bij menselijke proefpersonen onbekend zijn. Borstvoeding moet gedurende 6 maanden na implantatie van het product worden vermeden, aangezien er een kans bestaat op een ongewenste reactie bij zogende kinderen als gevolg van blootstelling aan paclitaxel.

VOORZORGSMAATREGEN

Voorafgaand aan gebruik

- Dit hulpmiddel mag uitsluitend worden gebruikt door een hiertoe opgeleide zorgverlener.
 - Dit product dient voor gebruik met artsen met een opleiding in en ervaring met diagnostische en interventionele vasculaire technieken. Er moeten standaardtechnieken voor interventionele vasculaire procedures worden toegepast.
 - Het hulpmiddel is niet geïndiceerd voor gebruik bij de behandeling van in-stent restenose.
 - Niet bewaren boven 25 °C (77 °F); schommelingen tussen 15 °C (59 °F) en 30 °C (86 °F) toegestaan. Donker, droog en koel bewaren. Vermijd langdurige blootstelling aan licht. Het hulpmiddel moet beschermd worden tegen vocht.
 - Voorzichtigheid is geboden wanneer paclitaxel gelijktijdig met bekende substraten of remmers van de cytochroom P450-iso-enzymen CYP2C8 en CYP3A4 wordt toegediend.
 - Tijdens en na de ingreep moet de patiënt met trombocyteneaggregatiereemers/anticoagulans worden behandeld volgens de zorgstandaard van de instelling.
 - Als meerdere stents overlappend moeten worden geplaatst, moeten ze van vergelijkbare samenstelling zijn (d.w.z. een nikkel/titaanlegering (nitinol)).
- 

Dit symbool op het etiket geeft aan dat onderdelen van het plaatsingssysteem kobalt (Co) bevatten in een gehalte van meer dan 0,1% m/m. Deze stof is reproductisch en carcinogeen (klasse 1B). De onderdelen van het plaatsingssysteem bevatten echter kobalt in de vorm van een kobaltlegering (of een kobalthoudende roestvrijstalen legering), die volgens actueel wetenschappelijk bewijs geen verhoogd risico op kanker of schadelijke effecten op de voortplanting veroorzaakt.

Hantering van het hulpmiddel

- Manipulatie van de Zilver PTX drug-eluting perifere stent dient onder fluoroscopische controle te worden verricht.
- Stel het plaatsingssysteem niet bloot aan organische oplosmiddelen (bijv. alcohol).
- Gebruik geen injectiepompssystemen met het plaatsingssysteem.
- Spoel het hulpmiddel niet door met contrastmiddel.
- Verwijder de stent vóór gebruik niet van het plaatsingssysteem.
- Tijdens het manoeuvreren, ontplooiën en verwijderen moet een 0,89 mm (0,035 inch) voerdraad worden gebruikt om voor voldoende ondersteuning van het systeem te zorgen. Indien hydrofiele voedraden worden gebruikt, moeten deze volledig geactiveerd worden gehouden. Gebruik van een voerdraad met een kleinere diameter kan uiteindelijk tot gedeeltelijke ontplooiing van de stent leiden. Mogelijke gevolgen van gedeeltelijke ontplooiing zijn
 - langdurigere ingreep (bijv. extra blootstelling aan straling/contrastmiddel);
 - extra stent nodig;
 - secundaire interventie (bijv. vaaticisie).
- Als tijdens het opvoeren van het plaatsingssysteem weerstand wordt ondervonden, forceer de doorgang dan niet. Verwijder het plaatsingssysteem en vervang het door een nieuw systeem. Doorgaan met het forceren van de doorgang kan uiteindelijk tot gedeeltelijke ontplooiing van de stent leiden. Mogelijke gevolgen van gedeeltelijke ontplooiing zijn
 - langdurigere ingreep (bijv. extra blootstelling aan straling/contrastmiddel);
 - extra stent nodig;
 - secundaire interventie (bijv. vaaticisie).
- Draai het plaatsingssysteem niet tijdens het inbrengen of ontplooiën. Als het hulpmiddel wordt gedraaid kan het moeilijk of onmogelijk worden het hulpmiddel te ontplooiën en/of over de voerdraad te verplaatsen.
- Zorg dat de rode veiligheidsvergrendeling niet per ongeluk wordt ingedrukt voordat de stent ontplooid moet worden.

Plaatsing van de stent

- Voordat u de veiligheidsvergrendeling van het hulpmiddel loszet moet u zorgen dat het distale uiteinde van de stabiliteitsheath zich binnen de introducersheath bevindt. Als u dit nalaat is er kans dat de stent bij het ontplooiën wordt beschadigd en/of samengedrukt.
- Als u bij aanvang van het ontplooiën veel weerstand voelt, mag u de ontplooiing niet forceren. Trek het plaatsingssysteem voorzichtig terug zonder de stent te ontplooiën en vervang het door een nieuw hulpmiddel.
- Als de stent eenmaal tegen de vaatwand aanligt, wordt verplaatsing van de stent afgeraden. Nadat is begonnen met de ontplooiing van de stent, kan de retractiesheath van de stent niet opnieuw worden opgevoerd en kan de stent ook niet worden teruggenomen.

Het hulpmiddel verwijderen

- Als na stentontplooiing weerstand wordt ondervonden tijdens het terugtrekken van het plaatsingssysteem, verwijdert u het plaatsingssysteem en de voerdraad voorzichtig als één geheel.
- Als tijdens de gezamenlijke verwijdering van het plaatsingssysteem en de voerdraad nog steeds weerstand wordt ondervonden, verwijdert u de voerdraad, het plaatsingssysteem en de introducersheath als één geheel.

Na de ingreep

- Periodieke evaluatie van het hulpmiddel wordt aanbevolen gedurende de tijd dat het hulpmiddel in het lichaam zit.
- Bij aanvullende ingrepen kan een geplaatste stent beschadigd raken of los worden gedrukt.

INFORMATIE OVER MRI-VEILIGHEID



Dit symbool betekent dat het hulpmiddel onder bepaalde voorwaarden MRI-veilig is.

Een patiënt met een Zilver PTX drug-eluting perifere stent kan veilig worden gescand onder de volgende omstandigheden. Het niet naleven van deze voorwaarden kan leiden tot letsel bij de patiënt.

- Nominale waarde(n) van het statisch magnetisch veld: 1,5 T of 3 T
 - Magnetisch veld met maximale ruimtelijke gradiënt: 24 T/m (2400 gauss/cm)
 - RF-excitatie: Circulair gepolariseerd (CP)
 - Type RF-zendspoel: Zendspoel voor het gehele lichaam, RF-zend-/ontvangstspool hoofd
 - Maximale SAR over het gehele lichaam: 2,0 W/kg (normale bedrijfsmodus)
 - Beperkingen van de scanduur: Gemiddelde SAR over het gehele lichaam van 2,0 W/kg gedurende 15 minuten continu RF (een opeenvolgende reeks back-to-back scans zonder onderbrekingen)
 - Beeldartefacten op MRI-scans: De aanwezigheid van dit implantaat kan een beeldartefact van 15 mm veroorzaken.
- Indien informatie over een specifieke parameter niet is opgenomen, zijn er geen voorwaarden verbonden aan die parameter.

1. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Zeller T, Roubin GS, Burket MW, Khatib Y, Snyder SA, Ragheb AO, White JK, Machan LS; Zilver PTX Investigators. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4:495-504. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962324.
2. Dake MD, Scheinert D, Tepe G, Tessarak J, Fanelli F, Bosiers M, Ruhlmann C, Kaveladze Z, Lottes AE, Ragheb AO, Zeller T; Zilver PTX Single-Arm Study Investigators. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther.* 2011;18:613-623. doi: 10.1583/11-3560.1.
3. Yokoi H, Ohki T, Kichikawa K, Nakamura M, Komori K, Nanto S, O'Leary EE, Lottes AE, Snyder SA, Dake MD. Zilver PTX post-market surveillance study of paclitaxel-eluting stents for treating femoropopliteal artery disease in Japan: 12-month results. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2016;9:271-277. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.035.
4. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Machan LS, Snyder SA, O'Leary EE, Ragheb AO, Zeller T. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation.* 2016;133:1472-1483. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900.
5. Tinwell H en Ashby J. Genetische toxiciteit en potentiële carcinogeniteit van taxol. *Carcinogenesis* 1994; 15 (8): 1499-1501.
6. Physician's Desk Reference, 52nd edition, Medical Economics Inc, 1998, pp 762-766.

MOGELIJKE ONGEWENSTE VOORVALLEN

Mogelijke ongewenste voorvalLEN die zich kunnen voordoen, zijn onder meer: • allergische reactie op behandeling met anticoagulans en/of antitrombotica of op contrastmiddel • allergische reactie op nikkel/taanleging (nitinol) • athero-embolie (blauwe-tenensyndroom) • arterieel aneurysma • arteriële ruptuur • arteriële trombose • arterioveneuze fistel • overlijden • dissectie • embolie • koorts • hematoom/hemorragie • overgevoeligheidsreacties • infectie • infectie/abcsvorming • op de introductieplaats • ischämie waarvoor een ingreep nodig is (bypass of amputatie van teen, voet of been) • occlusie • pijn/ongemak • vorming van een pseudoaneurysma • nierfalen • restenose van de gestente arterie • embolisatie van de stent • malapposities van de stent • stentmigratie • fractuur van stentstruts • perforatie of ruptuur van het bloedvat • vaatspasme • verergerde claudicatie/pijn in rust.

Hoewel geen systemische effecten van paclitaxel worden verwacht, dient de Physicians' Desk Reference te worden geraadpleegd voor nadere informatie over de mogelijke ongewenste voorvalLEN die met paclitaxel zijn waargenomen. Mogelijke ongewenste voorvalLEN die in het bovenstaande naslagwerk niet zijn beschreven, kunnen uniek zijn voor de paclitaxel-coating: • allergische/immunologische reactie op de geneesmiddelcoating • alopecia • anemie • transfusie van bloedproducten • gastro-intestinale symptomen • hematologische dyscrasie (met inbegrip van leukopenie, neutropenie, trombocytopenie) • veranderingen in leverenzymwaarden • histologische veranderingen in de vaatwand, met inbegrip van ontsteking, celbeschadiging of necrose • myalgie/arthralgie • myelosuppressie • perifere neuropathie.

WIJZE VAN LEVERING

Wordt steriel (gesteliseerd met ethyleenoxide) geleverd. De buitenste folieverpakking is niet steriel en beschermt de inhoud tegen licht en vocht. De binnenzak vormt de steriele barrière en is een gemakkelijk open te trekken verpakking. Na sterilisatie wordt de zak verder verpakt in een doos.

Dit hulpmiddel gaat vergezeld van een implantaatkaart, die moet worden ingevuld door de zorgverlener en vervolgens aan de patiënt moet worden gegeven.

SIGNAAL VAN LATE MORTALITEIT VOOR PACLITAXEL-GECOATE HULPMIDDELEN

Een meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken die in december 2018 werd gepubliceerd door Katsanos et al.⁷ bracht een verhoogd risico op late mortaliteit (na 2 jaar en langer) aan het licht voor paclitaxel-gecoate ballonnen en paclitaxel-afgevendende stents die worden gebruikt voor de behandeling van femoropopliteaal arterieel vaatlijden.

Naar aanleiding van deze resultaten voerde de FDA een meta-analyse op patiëntniveau uit van de lange-termijn-follow-upgegevens uit de gerandomiseerde 'premarket'-hoofdonderzoeken (voorafgaand aan het in de handel brengen) van paclitaxel-gecoate hulpmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van femoropopliteaal vaatlijden, waarbij beschikbare klinische gegevens tot en met mei 2019 werden gebruikt. Uit de meta-analyse kwam ook een signaal naar voren van late mortaliteit bij proefpersonen behandeld met paclitaxel-gecoate hulpmiddelen, in vergelijking met patiënten behandeld met niet-gecoate hulpmiddelen. In het bijzonder bedroeg de bruto mortaliteit in de 3 gerandomiseerde onderzoeken met in totaal 1090 patiënten en de beschikbare 5-jaars gegevens bij patiënten behandeld met paclitaxel-gecoate hulpmiddelen 19,8% (spreidingsbreedte 15,9%–23,4%), tegenover 12,7% (spreidingsbreedte 11,2%–14,0%) bij proefpersonen behandeld met niet-gecoate hulpmiddelen. Het relatieve risico voor verhoogde mortaliteit na 5 jaar was 1,57 (95%-betrouwbaarheidsinterval 1,16–2,13), wat neerkomt op een relatieve toename in mortaliteit van 57% bij patiënten behandeld met paclitaxel-gecoate hulpmiddelen.

Een onafhankelijke meta-analyse van soortgelijke gegevens op patiëntniveau verstrekt door VIVA Physicians, een organisatie voor vasculaire geneeskunde, leverde met een hazardratio van 1,38 (95%-betrouwbaarheidsinterval 1,06–1,80) vergelijkbare resultaten op. Deze werden gepresenteerd tijdens de vergadering van de adviescommissie van de FDA in juni 2019. Er zijn en worden aanvullende analyses uitgevoerd die specifiek zijn ontworpen om het verband tussen mortaliteit en paclitaxel-gecoate hulpmiddelen vast te stellen. De aanwezigheid en omvang van het risico op late mortaliteit moeten met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden vanwege meerdere tekortkomingen in de beschikbare gegevens, waaronder brede betrouwbaarheidsintervallen door een kleine steekproefomvang, samenvoeging van onderzoeken van verschillende paclitaxel-gecoate hulpmiddelen die niet bedoeld waren om gecombineerd te worden, substantiële hoeveelheden ontbrekende onderzoeksgegevens, geen duidelijk bewijs voor een dosiseffect van paclitaxel op mortaliteit, en geen geïdentificeerd pathofysiologisch mechanisme voor de late sterfgevallen.

Paclitaxel-gecoate ballonnen en stents zijn effectiever dan niet-gecoate hulpmiddelen wat betreft het verbeteren van de bloedstroom naar de benen en het verkleinen van de kans op herhalingsingrepen om verstopte bloedvaten weer doorgankelijk te maken. De voordelen van paclitaxel-gecoate hulpmiddelen (bijv. minder herhalingsingrepen) moeten voor elke patiënt worden overwogen, evenals de mogelijke risico's (bijv. late mortaliteit).

In het gerandomiseerde klinische onderzoek van de Zilver PTX[®] zijn de Kaplan-Meier-schattingen van de mortaliteit na 2, 3 en 5 jaar respectievelijk 5,4% (95%-betrouwbaarheidsinterval 3,0%–7,9%), 10,3% (7,0%–13,6%) en 19,1% (14,2%–24,1%) voor alle patiënten behandeld met het Zilver PTX-behandelingshulpmiddel, en 5,7% (1,8%–9,5%), 10,7% (5,6%–15,9%) en 17,1% (10,0%–24,2%) voor patiënten die alleen waren behandeld met het PTA/BMS-contrasthulpmiddel ($P = 0,60$). In publicaties van grote observatieve onderzoeken is geen verhoogd risico op mortaliteit geconstateerd voor de Zilver PTX DES; Secemsky et al.⁹ rapporteerden vergelijkbare mortaliteitscijfers na 4 jaar voor DES en BMS bij patiënten met claudicatio intermittens ($P = 0,55$) en patiënten met kritieke ischämie ($P = 0,52$); Freisinger et al.¹⁰ rapporteerden een hazardratio van 1,01 (95%-betrouwbaarheidsinterval 0,83–1,23) na 5 jaar voor DES vs. BMS; Katsuki et al.¹¹ rapporteerden een hazardratio van 0,89 (95%-betrouwbaarheidsinterval 0,66–1,19) na 5 jaar voor DES vs. hulpmiddelen zonder paclitaxel.

GENEESMIDDELENINTERACTIES

Omdat de systemische niveaus van paclitaxel na stentplaatsing in klinisch onderzoek extreem laag waren en snel werden geklaard ($C_{max} < 10 \text{ ng/mL}$; $< 1 \text{ ng/mL}$ na 8 uur), is het onwaarschijnlijk dat mogelijke interacties van paclitaxel met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen detecteerbaar zijn.

Het metabolisme van paclitaxel wordt gekatalyseerd door CYP2C8 en CYP3A4, cytochroom P450-iso-enzymen.

Er zijn geen formele onderzoeken naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd met de Zilver PTX drug-eluting perifere stent. Omdat formele klinische onderzoeken naar geneesmiddeleninteracties ontbreken, is voorzichtigheid geboden wanneer paclitaxel gelijktijdig met bekende substraten of remmers van de cytochroom P450-iso-enzymen CYP2C8 en CYP3A4 wordt toegediend.

AANBEVELINGEN VOOR HET PRODUCT

Illustraties

Plaatsing van meerdere stents

Als bij een patiënt meerdere stents moeten worden geplaatst om de gehele lengte van de laesie te bestrijken, dienen de volgende aanbevelingen in aanmerking te worden genomen:

- Met betrekking tot de plaats van de laesie moet het distale gedeelte van de vernauwing als eerste worden gestent, gevolgd door de proximale locaties (d.w.z. een tweede stent moet proximaal van de eerder geplaatste stent worden geplaatst).
- Stents die achter elkaar worden geplaatst, moeten elkaar overlappen om te zorgen dat de laesie helemaal wordt gestent.
- Als meerdere stents overlappend moeten worden geplaatst, moeten ze van vergelijkbare samenstelling zijn (d.w.z. een nikkel/taanleging (nitinol)).
- Implanter niet meer dan een totale maximale hoeveelheid van 3 mg paclitaxel (d.w.z. een totale stentlengte van 320 mm).

Maatbepaling van de stent

- Bepaal de juiste stentmaat na een volledige diagnostische evaluatie. De ontplooiing van de stent moet onder fluoroscopische controle worden uitgevoerd. Meet de lengte van de te behandelen laesie om de vereiste stentlengte te bepalen. Het proximale en distale deel van de stent moeten het gehele te behandelen gebied bestrijken.
- **NB:** De Zilver PTX drug-eluting perifere stent zal na ontplooiing niet korter zijn.
- De stent wordt aanbevolen voor gebruik in femoropopliteale arteriën boven de knie met een referentievatdiameter van 4 mm tot 7 mm.
- Meet de diameter van het referentievat (proximaal en distaal van de laesie) en gebruik de GROOTSTE referentiediameter als uitgangspunt voor de keuze van de juiste stentmaat.
- De stentmaat moet zodanig worden gekozen dat de diameter van de vrije stent minimaal 5 mm en maximaal 2 mm groter is dan de referentievatdiameter.

Inbrengen van de stent

1. Inspecteer visueel de integriteit van de steriele verpakking. Niet gebruiken als de steriele verpakking vóór gebruik beschadigd of onbedoeld geopend is.
 2. Voer een visuele inspectie van het hulpmiddel uit, met bijzondere aandacht voor knikken, verbuigingen en breuken. Niet gebruiken als er een afwijking wordt waargenomen die de juiste werking zou verhinderen. Neem contact op met Cook Medical voor een retourmachtiging.
 3. Verkijs toegang tot de plaats met een sheath van 6 Fr met een binnendiameter van minimaal 2,1 mm.
 4. Breng een 0,89 mm (0,035 inch) voerdraad in om voor voldoende ondersteuning van het systeem te zorgen. Indien hydrofiele voerdraden worden gebruikt, moeten deze volledig geactiveerd worden gehouden.
 5. Predilatatie voorafgaand aan plaatsing van de stent is optioneel en wordt overgelaten aan het oordeel van de arts.
 6. Alvorens het systeem over de draad op te voeren en in het lichaam in te brengen, spoel u het voerdraadlumen van het hulpmiddel en de stent door met fysiologisch zout of gehepariniseerd fysiologisch zout met behulp van een spuit via het aanzetstuk van het hulpmiddel. Spoel het hulpmiddel niet door met contrastmiddel. Spoel het voerdraadlumen tot er een paar druppels fysiologisch zout uit de tip van het hulpmiddel komen (**Afbeelding 2**). Plaats vervolgens voorzichtig een vinger op de eindopening van het hulpmiddel en spoel opnieuw totdat u een paar druppels fysiologisch zout tussen het uiteinde van de sheath en de tip van het hulpmiddel tevoorschijn ziet komen (**Afbeelding 3**).
 7. Voer het plaatsingsstelsel onder fluoroscopie over de 0,89 mm (0,035 inch) voerdraad op door de introducersheath totdat de distale gouden radiopake markeringen op de stent zich voorbij de te behandelen laesie bevinden (**Afbeelding 4**).
- NB:** Als tijdens het opvoeren van het plaatsingsstelsel weerstand wordt ondervonden, forceer de doorgang dan niet. Verwijder het plaatsingsstelsel en vervang het door een nieuw systeem.
- NB:** Zorg dat het distale uiteinde van de stabiliteitsheath zich binnen de introducersheath bevindt.
- Let op:** Als het hulpmiddel wordt gdraaid kan het moeilijk of onmogelijk worden het hulpmiddel te ontplooiën en/of over de voerdraad te verplaatsen.

Positionering en ontplooiing van de stent

1. Trek het plaatsingsstelsel onder fluoroscopie terug terug totdat het vrij van speling is en de radiopake markeringen op de stent zich ter hoogte van de laesie bevinden (**Afbeelding 5**).
 2. Zet de veiligheidsvergrendeling van het hulpmiddel los door de rode veiligheidsknop voorzichtig in te drukken, in de richting die is aangegeven in **Afbeelding 6**.
 3. Start de stentontplooiing door langzaam aan het duimwiel van het hulpmiddel te draaien, in de richting die is aangegeven in **Afbeelding 7**.
- NB:** Als vóór de stentontplooiing grote weerstand wordt gevoeld op het duimwiel, forceer de ontplooiing dan niet. Trek het stentsysteem voorzichtig terug zonder de stent te ontplooiën.

7. Katsanos K, et al. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e011245.

8. Dake MD, et al. Paclitaxel-coated Zilver PTX Drug-Eluting Stent treatment does not result in increased long-term all-cause mortality compared to uncoated devices. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019; <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02324-4>

9. Secemsky EM, et al. Drug-eluting stent implantation and long-term survival following peripheral artery revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2636–2638.

10. Freisinger E, et al. Mortality after use of paclitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *Eur Heart J.* 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz698.

11. Katsuki T, et al. Mortality risk following application of a paclitaxel-coated stent in femoropopliteal lesions. *J Endovasc Ther.* 2019; doi:10.1177/1526602819870309

4. Door aan het duimwiel te draaien wordt de retractiesheath die over de stent zit, teruggetrokken.

NB: Controleer visueel of de radiopake stentmarkeringen zich nog steeds ter hoogte van de gewenste plaats bevinden. Pas de positie zo nodig aan.

NB: De ontplooiing van de stent begint wanneer de distale radiopake markeringen op de stent zich voorbij de markeringsband op de sheath bevinden (zie **Afbeelding 1** voor identificatie van de markeringen op de sheath en de stent). Als de stent eenmaal tegen de vaatwand aanligt, wordt verplaatsing van de stent afgeraden. De Zilver PTX drug-eluting perifere stent kan niet worden teruggenomen of opnieuw in de sheath worden geplaatst omdat de retractiesheath van de stent niet opnieuw kan worden opgevoerd. Raadpleeg het gedeelte **Plaatsing van meerdere stents** in deze gebruiksaanwijzing voor informatie over gemiste laesies.

5. Volledige ontplooiing van de stentlengte vindt plaats wanneer het distale uiteinde van de retractiesheath voorbij het proximale gedeelte van de radiopake markeringen op de stent is teruggetrokken (**Afbeelding 8**).

Na ontplooiing van de stent

1. Trek, onder fluoroscopie, het gehele plaatsingsstelsel als één geheel over de voerdraad terug in de introducersheath en uit het lichaam. Verwijder het plaatsingsstelsel van de voerdraad.

NB: Als na stentontplooiing weerstand wordt ondervonden tijdens het terugtrekken van het plaatsingsstelsel, verwijdert u het plaatsingsstelsel en de voerdraad voorzichtig als één geheel.

Als tijdens de gezamenlijke verwijdering van het plaatsingsstelsel en de voerdraad nog steeds weerstand wordt ondervonden, verwijdert u de voerdraad, het plaatsingsstelsel en de introducersheath als één geheel.

2. Maak een arterieel angiogram om te controleren of het hulpmiddel volledig is ontplooid. Indien zich op welk punt dan ook langs de laesie onvolledige expansie binnen de stent voordoet, kan er naar goeddunken van de arts een ballondilatatie na de ontplooiing (standaard-PTA) worden uitgevoerd.

NB: Stroombelemmeringen die na de stentontplooiing nog aanwezig zijn (bijv. residuele proximale of distale stenose of dissectie, of een slechte distale uitstroom) kunnen het risico op stenttrombose vergroten. De in- en uitstroom moeten bij voltooiing van de ingreep worden beoordeeld, en als dat nodig is voor het behoud van een goede in- en uitstroom moeten aanvullende maatregelen worden overwogen (bijv. aanvullende PTA, aanvullende stentplaatsing of een distale bypass).

3. Verwijder de voerdraad en introducersheath uit de patiënt.

4. Sluit de ingangswond op passende wijze.

5. Afvoeren overeenkomstig de richtlijnen van de instelling.

LITERATUUR

Deze gebruiksaanwijzing is gebaseerd op de ervaringen van artsen en/of door hen gepubliceerde literatuur. Neem contact op met de plaatselijke vertegenwoordiger van Cook voor informatie over beschikbare literatuur.

AFVOER VAN HULPMIDDELEN

Dit hulpmiddel kan besmet zijn met mogelijke infectieuze stoffen van menselijke herkomst en moet worden opgerold voordat het wordt afgevoerd volgens de richtlijnen van de instelling.

INFORMATIE OVER BEGELEIDING VAN DE PATIËNT

Licht de patiënt naargelang nodig in over de relevante waarschuwingen, voorzorgsmaatregelen, contra-indicaties, te treffen maatregelen en gebruiksbeperkingen waar de patiënt zich van bewust moet zijn.

Indien beschikbaar kan de website van EUDAMED (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>) samen met de Basis-UDI voor dit product (0827002CIRL202011054026AM) worden gebruikt om de samenvatting van de veiligheids- en klinische prestaties (SSCP) voor dit product op te zoeken.

Informatie voor patiënten is te vinden op cookmedical.eu/patient-implant-information.

MELDING VAN ERNSTIGE INCIDENTEN

In het geval ernstige incidenten hebben plaatsgevonden in verband met dit hulpmiddel, moeten deze worden gemeld aan Cook Medical en de bevoegde autoriteit van het land waar het hulpmiddel is gebruikt.

NORSK

ZILVER® PTX® MEDIKAMENTAVGIVENDE PERIFER STENT

BESKRIVELSE AV ANORDNINGEN

Zilver PTX medikamentavgivende perifer stent er en selvekspanderende stent av nikkel titanlegering (nitinol), belagt med medikamentet paklitaxel. Gullmarkører på hver ende av stenten sikrer synlighet under fluoroskopi. Stenten er et fleksibelt rør med spor som er forhåndsplatset i et 2,1 mm (6 Fr) innføringsystem. Frigjøring av stenten kontrolleres ved å rotere tommelskruen på innføringsystemets håndtak.

Tabell 1: Funksjonsoversikt for Zilver PTX medikamentavgivende perifer stent og innføringsystem

Zilver PTX medikamentavgivende perifer stent	
Tilgjengelige stentlengder	40, 60, 80, 100, 120, 140 mm
Tilgjengelige stentdiametre	5, 6, 7, 8 mm
Stentmateriale	Nikkel titanlegering (nitinol) med gullmarkører
Medikamentbelegg	Paklitaxel
Innføringsystem	
Tilgjengelige innføringsystemlengder	80, 125 cm
Ledeveierkompatibilitet	0,89 mm (0,035 inch)
Innføringsystemets ytre diameter	2,1 mm (6 Fr)
Innføringshylse	6 Fr (minimum ID på 2,1 mm)

Zilver PTX medikamentavgivende perifer stenter er belagt med virkestoffet paklitaxel ved bruk av en proprietær prosess. Ingen vehikler, polymere, bærere, bindemidler, andre materialer eller andre modifikasjoner av anordningen er involvert.

Paklitaxel kan ekstraheres fra bark, grener, nåler av barlind, eller paklitaxel kan produseres via plantecellefermentering ved bruk av en dedikert plantecellestamme. I begge tilfeller renses og konsentreres paklitaxel ved kolonnekromatografi, krystallisering og rekrystallisering.

Ytelsesegenskaper

Funksjonen og hovedegenskapene til anordningen er beskrevet nedenfor.

Innføringsystem – innføringsystemets funksjon er å føre frem stenten gjennom en 6 Fr innføringshylse, over en forhåndsplassert 0,035 inch ledeveier til dens tiltenkte plassering. Det opprettholder stentens posisjon under frigjøringen.

Innføringsystemet har følgende funksjoner (fig. 1):

- Innføringsystemlengder på 80 cm eller 125 cm for fremføring til målstedet.
- Innføringsystemets spiss
 - Atraumatisk – spissen er utformet for å være atraumatisk for anatomien.
 - Fleksibel – spissen er utformet for å være fleksibel under innføring i og tilbaketrekkning fra kroppen.
- Radioopacitet – det distale markørbandet gjør at innføringsystemet er synlig under fluoroskopi.
- Tilbaketrekkingshylse – stenten frigjøres ved kontrollert tilbaketrekkning av tilbaketrekkingshylsen ved hjelp av tommelskruen. Stentstopperen holder stentens posisjon mens hylsen trekkes tilbake proksimalt for å avdekke stenten.
- Stabilitetshylse – gir fleksibel støtte og beskyttelse for tilbaketrekkingshylsen og det indre kateteret under innføring og tilbaketrekkning av anordningen.
- Tommelskrue – muliggjør enhånds, trinnsvis frigjøring av stenten. Den gjør det ikke mulig å trekke tilbake stenten.
- Sikkerhetslås – forhindrer at tommelskruen dreies for den tiltenkte frigjøringen av stenten. Den må kobles fra for å innlede frigjøring på målstedet.
- Luer-muffe – muliggjør feste av en sprøyte for å skylle ledeveierlumenet og stentplasseringen inni innføringsystemet før innføring i kroppen. Muffen lar ledeveier komme ut proksimalt under innføring.

Stent – stenten er designet for å yte en utadrettet radial kraft på karetts indre lumen, noe som oppretter åpning i den stentede delen. Den er belagt med medikamentet paklitaxel. Tabell 3 viser stentstørrelsen og den nominelle totale mengden paklitaxel på hver stent basert på den etablerte dosettheten på 3 µg/mm².

Zilver PTX-stenten har følgende egenskaper:

- Stenten er produsert av nikkel titanlegering (nitinol) som lar den selvekspandere ved kroppstemperatur når den frigjøres.
- Radioopacitet – gullmarkører på hver ende av stenten gir synlighet under fluoroskopi.
- Belegget med medikamentet paklitaxel (PTX) på stenten reduserer restenose ved å hemme proliferasjon av glatte muskelceller og neointimal hyperplasi etter frigjøring.
- Stenten er et fleksibelt rør med spor, som er designet for å gi støtte, men likevel opprettholde fleksibilitet i karet etter frigjøring.
- Stenten er tiltenkt for permanent implantasjon.

Anordningens kompatibilitet

- 0,89 mm (0,035 inch) ledeveier
- 6 Fr innføringshylse med en minimum ID på 2,1 mm
- Sprøyte
- Dilateringsballonger. Det anbefales at du bruker et ballongkateter med egnet størrelse til pre- og postdilatering
- Saltløsning eller heparinisert saltløsning
- Kontrastmiddel*

* Merknad: Den ytre delen av innføringsystemet er kompatibel med kontrastmiddel. Anordningen skal ikke skylles med kontrastmiddel (se avsnittet Forholdsregler)

Informasjon om kvalitet og mengde

Hver stent består av nikkel titanlegering (nitinol), gullmarkører og medikamentet paklitaxel.

Tabell 2: Informasjon om kvalitet og mengde

Informasjon om kvalitet Materialer i anordningen		Informasjon om mengde Vekt (g)
Nikkel titanlegering (nitinol)	Stent	Opptil 0,50
Gull	Gullmarkører	Opptil 0,0080
Paklitaxel	Medikament	Se nedenfor

Tabell 3 viser stentstørrelsene og den nominelle totale mengden paklitaxel på hver stent basert på den etablerte dosetetheten på 3 µg/mm².

Tabell 3: Stentstørrelser og total mengde paklitaxel

Stentstørrelse (diameter × lengde, mm)	6 Fr
	Total paklitaxel (µg/stent)
5 × 40	383
6 × 40	383
7 × 40	383
8 × 40	356
5 × 60	552
6 × 60	552
7 × 60	552
8 × 60	579
5 × 80	722
6 × 80	722
7 × 80	722
8 × 80	757
5 × 100	934
6 × 100	934
7 × 100	934
8 × 100	935
5 × 120	1103
6 × 120	1103
7 × 120	1103
8 × 120	1112
5 × 140	1273
6 × 140	1273
7 × 140	1273

Pasientpopulasjon

Voksne pasienter med symptomatisk vaskulær sykdom i femoropoplitealarteriene over kneet.

Tiltenkt bruker

Denne anordningen skal kun brukes av opplært helsepersonell. Dette produktet er beregnet til bruk av leger som har opplæring i og erfaring med teknikker for vaskulær diagnose og intervensjon. Standardteknikker for vaskulære intervensjonsprosedyrer skal benyttes.

Kontakt med kroppsvev

Denne anordningen har kontakt med kroppsvev og blod, i henhold til sin tiltenkte bruk.

Bruksprinsipper

Zilver PTX-anordningen plasseres over en forhåndsplassert ledeveier og føres frem gjennom en innføringshylse til målstedet. Radioopake markorbånd på innføringsystemets distale ende gir synlighet under fluoroskopi under innføring og stenting.

Det er ikke mulig å montere stenten for hånd. Når den er i posisjon, kontrolleres frigjøring av stenten ved å rotere tommelskruen på innføringsystemets håndtak. Etter frigjøring er stenten designet for å yte en utadrettet radial kraft på karetets indre lumen, noe som oppretter åpning i den stentede delen. Stenten er designet for å gi støtte samt opprettholde fleksibilitet i karet etter frigjøring.

Belegg med medikamentet paklitaxel (PTX) reduserer restenose ved å hemme proliferasjon av glatte muskelceller og neointimal hyperplasi etter frigjøring.

TILTENKT BRUK

Zilver® PTX® medikamentavgivende perifer stent er tiltenkt å forbedre lumenåpning ved å yte en utadrettet radial kraft på den indre veggen til femoropoplitealarteriene over kneet.

BRUKSOMRÅDER

Zilver® PTX® medikamentavgivende perifer stent er indisert for behandling av *de novo* eller restenotiske symptomatiske lesjoner i naturlig vaskulær sykdom i femoropoplitealarteriene over kneet, som har en referansediameter fra 4 til 7 mm.

For å unngå å involvere arteria femoralis communis bør den proksimale enden av stenten plasseres minst 1 cm under åpningen av arteria femoralis superficialis. For å unngå å involvere arteria poplitea under kneet skal den distale enden av stenten plasseres over nivået for femoralepikondylene.

KLINISKE FORDELER

- Forbedrer lumenåpning (blodstrømning) gjennom femoropoplitealarteriene over kneet.
- Reduserer reintervensjoner
- Forbedrer pasientens livskvalitet

KONTRAINDIKASJONER

- Stenoser som ikke kan dilateres tilstrekkelig til å føre inn innføringshylsen.
- Stenting av en arterie når plassering av en stent kan føre til forverring av lekkasje fra arteriene.
- Pasienter som ikke kan motta egnet behandling med blodplatehemmere og/eller antikoagulantia.

ADVARSLER

- **Et signal på økt risiko for sen dødelighet har blitt identifisert etter bruk av ballonger med paklitaxel-belegg og paklitaxel-avgivende stenter for femoropoplitealarteriell sykdom fra ca. 2-3 år etter behandling, sammenlignet med bruk av anordninger som ikke er belagt med medikamenter. Det er usikkerhet vedrørende størrelsen og mekanismen for den forhøede risikoen for sen dødelighet, inkludert innvirkning av gjentatt eksponering for paklitaxel-belagt anordning. Leger skal diskutere dette signalet på sen dødelighet og fordelene og risikoene ved tilgjengelige behandlingsalternativer med sine pasienter.**

- Personer med allergiske reaksjoner på nikkel titanlegering (nitinol) kan få en allergisk reaksjon på implantatet.
- Personer som er allergiske mot paklitaxel eller strukturelt beslektede sammensetninger, kan få en allergisk reaksjon på implantatet.
- Ikke implanter stenter med en total medikamentmengde større enn 3 mg paklitaxel. Sikkerheten og effektiviteten ved å implanter flere Zilver PTX medikamentavgivende perifer stenter med en total maksimal medikamentmengde på opptil 3 mg paklitaxel (dvs. en total stentet lengde på 320 mm) er etablert i kliniske studier.^{1,2,3,4} En total medikamentdose på 3 mg paklitaxel er heller ikke forbundet med genotoksiske eller reproduksjonstoksiske effekter, selv om uønskede genotoksiske eller reproduksjonstoksiske effekter er rapportert for mye høyere paklitaxeldoser på mer enn 20 ganger det tillatte maksimumet ved behandling med Zilver PTX medikamentavgivende stent.^{5,6} Sikkerhetsmarginen for Zilver PTX medikamentavgivende stent ble videre bekreftet i dyrestudier som viste ingen systemiske eller regionale effekter etter plassering av Zilver PTX medikamentavgivende stenter med paklitaxel-dosetettere opptil fire ganger det nominelle nivået (dvs. 12 µg/mm² i stedet for det nominelle 3 µg/mm²), eller etter plassering av Zilver PTX medikamentavgivende stenter med mer enn tre ganger den totale maksimale kliniske dosen (dvs. 10,5 mg i stedet for det kliniske maksimumet på 3 mg).
- Denne engangs-anordningen er ikke laget for gjenbruk. Forsøk på å repressere, resterilisere og/eller gjenbruke kan føre til kontaminasjon med biologiske eller kjemiske midler og/eller svikt i anordningens mekaniske integritet.

1. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Zeller T, Roubin GS, Burket MW, Khatib Y, Snyder SA, Ragheb AO, White JK, Machan LS; Zilver PTX Investigators. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4:495-504. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962324.

2. Dake MD, Scheiner D, Tepe G, Tessarek J, Fanelli F, Bosiers M, Ruhlmann C, Kaveladze Z, Lottes AE, Ragheb AO, Zeller T; Zilver PTX Single-Arm Study Investigators. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther.* 2011;18:613-623. doi: 10.1583/11-3560.1.

3. Yokoi H, Ohki T, Kichikawa K, Nakamura M, Komori K, Nanto S, O'Leary EE, Lottes AE, Snyder SA, Dake MD. Zilver PTX post-market surveillance study of paclitaxel-eluting stents for treating femoropopliteal artery disease in Japan: 12-month results. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2016;9:271-277. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.035.

4. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Machan LS, Snyder SA, O'Leary EE, Ragheb AO, Zeller T. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation.* 2016;133:1472-1483. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900.


5. Tinwell H and Ashby J. Genetic toxicity and potential carcinogenicity of taxol. *Carcinogenesis* 1994; 15 (8): 1499-1501.

6. Physician's Desk Reference, 52nd edition, Medical Economics Inc, 1998, s. 762-766.

- Inspiser visuelt integriteten til det sterile emballasjen. Må ikke brukes dersom den sterile emballasjen er skadet eller åpnet utilsiktet før bruk.
- Inspiser anordningen visuelt og vær spesielt oppmerksom på knekker, bøyninger og brudd. Hvis du oppdager noe unormalt som kan forhindre at anordningen fungerer som den skal, må du ikke bruke den. Kontakt Cook Medical for å få en returløstelse.
- Strømningsbegrensninger som vedvarer etter frigjøring av stenten (f.eks. resterende proksimal eller distal stenose eller disseksjon, eller dårlig distal utstrømning), kan øke risikoen for stenttrombose. Innstrømning og utstrømning skal undersøkes når prosedyren er fullført, og ytterligere tiltak skal vurderes (f.eks. ytterligere PTA, ligegsstenting eller distal bypass) hvis nødvendig for å opprettholde god innstrømning og utstrømning.
- Stenten er tiltenkt for permanent implantasjon.
- Det anbefales ikke at kvinner som er gravide eller har tenkt å bli gravide i løpet av de neste 12 månedene, eller menn som har tenkt å befrukte kvinner i løpet av de neste 9 månedene, mottar en Zilver PTX medikamentavgivende perifer stent siden de reproduktive og genotoksiske effektene på mennesker er ukjent. Amning skal unngås i 6 måneder etter produktimplantasjon siden det er et potensial for uønsket reaksjon hos ammede spedbarn fra eksponering for paklitaxel.

FORHOLDSREGLER

Før bruk

- Denne anordningen skal kun brukes av opplært helsepersonell.
- Dette produktet er beregnet til bruk av leger som har opplæring i og erfaring med teknikker for vaskulær diagnose og intervensjon. Standardteknikker for vaskulære intervensjonsprosedyrer skal benyttes.
- Anordningen er ikke indisert for bruk ved behandling av restenose i stent.
- Må ikke oppbevares over 25 °C (77 °F), utsving tillatt til 15 °C til 30 °C (59 °F til 86 °F). Oppbevares på et mørkt, tørt og kjølig sted. Må ikke utsettes for lys i lengre perioder. Anordningen skal beskyttes mot fukt.
- Man skal være forsiktig ved administrering av paklitaxel sammen med kjente substrater eller hemmere av cytokrom P450-isoenzymene CYP2C8 og CYP3A4.
- Det skal gis behandling med blodplatehemmere eller antikoagulantia under og etter prosedyren i henhold til vanlig praksis ved behandlingsinstitusjonen.
- Hvis flere stenter skal plasseres på en overlappende måte, skal de bestå av tilsvarende materiale (dvs. nikkeltitanlegering (nitinol)).
-  Dette symbolet på etiketten indikerer at komponenter i innføringsystemet inneholder kobolt (Co) på et nivå over 0,1 vektprosent, som er et stoff som er reproduksjonstoksisk og et karsinogen (klasse 1B). Innføringsystemets komponenter inneholder imidlertid kobolt som en koboltlegering (eller legering av rustfritt stål som inneholder kobolt), som ifølge gjeldende vitenskapelig dokumentasjon ikke gir en økt risiko for kreft eller negativ reproduksjonseffekt.

Håndtering av anordningen

- Manipulering av Zilver PTX medikamentavgivende perifer stent krever kontroll ved gjennomlysning.
- Ikke utsett innføringsystemet for organiske løsninger (f.eks. alkohol).
- Ikke bruk kraftinjektorer sammen med innføringsystemet.
- Ikke skyll anordningen med kontrastmiddel.
- Ikke prøv å fjerne stenten fra innføringsystemet før bruk.
- En 0,89 mm (0,035 inch) ledevaier skal brukes under manøvrering, frigjøring og fjerning, for å sikre adekvat støtte for systemet. Dersom hydrofile ledevaier brukes, må de holdes fullt aktive. Bruk av ledevaier med mindre diameter kan føre til delvis frigjøring av stenten. Mulige resultater av delvis frigjøring er
 - forlenget prosedyre (f.eks. ytterligere eksponering for stråling/kontrastmiddel)
 - behov for ytterligere stent
 - sekundær intervensjon (f.eks. karinnsnitt)
- Dersom det kjennes motstand under fremføring av innføringsystemet, skal ikke innføringen tvinges. Fjern innføringsystemet og erstatt det med en ny anordning. Hvis du fortsetter å tvinge innføring, kan det føre til at stenten blir delvis frigjort. Mulige resultater av delvis frigjøring er
 - forlenget prosedyre (f.eks. ytterligere eksponering for stråling/kontrastmiddel)
 - behov for ytterligere stent
 - sekundær intervensjon (f.eks. karinnsnitt)
- Ikke vri innføringsystemet under innføring eller frigjøring. Hvis anordningen vrir, kan det bli vanskelig eller umulig å frigjøre og/eller flytte anordningen over ledevaieren.
- Påse at den røde sikkerhetslåsen ikke utilsiktet trykkes ned før stentfrigjøring ønskes.

Stentplassering

- Før anordningens sikkerhetslås kobles ut, må du påse at den distale enden av stabilitetshylsen er inne i innføringshylsen. Hvis ikke kan stenten bli skadet og/eller stenten komprimeres etter frigjøring.
- Hvis det føles høy motstand når du starter frigjøringen, skal du ikke tvinge gjennom frigjøring. Trekk innføringsystemet forsiktig tilbake uten å frigjøre stenten og erstatt det med en ny anordning.
- Når stenten ligger helt inntil karveggen, anbefales det ikke å flytte stenten. Stentens tilbaketrekingshylse kan ikke føres inn på nytt, og stenten kan heller ikke trekkes tilbake etter at frigjøring av stenten har begynt.

Fjerning av anordningen

- Hvis det møtes motstand under tilbaketreking av innføringsystemet etter at stenten er frigjort, skal innføringsystemet og ledevaieren forsiktig fjernes sammen som én enhet.
- Hvis det fortsatt møtes motstand under fjerning av innføringsystemet og ledevaieren som en enhet, må ledevaieren, innføringsystemet og innføringshylsen fjernes sammen som en enhet.

Etter inngrepet

- Periodisk evaluering av anordningen anbefales i løpet av perioden den er innlagt i kroppen.
- Skade/forflytning av en plassert stent kan oppstå med ytterligere prosedyrer.

INFORMASJON OM MR-SIKKERHET



Dette symbolet betyr at anordningen er MR Conditional.

En pasient med en Zilver PTX medikamentavgivende perifer stent kan trygt skannes under følgende betingelser. Hvis disse betingelsene ikke oppfylles, kan det føre til skade på pasienten.

- Nominelle verdier for statisk magnetfelt: 1,5 T eller 3 T
- Maksimal romlig magnetfeltgradient: 24 T/m (2400 gauss/cm)
- RF-eksitasjon: sirkulært polarisert (CP)
- Type RF-sendespole: helkroppssendespole, hodespole med RF-sender/-mottaker
- Maksimal helkroppss SAR: 2,0 W/kg (normal driftsmodus)
- Begrensninger for skannevarighet: 2,0 W/kg helkroppss gjennomsnittlig SAR i 15 minutter med kontinuerlig RF (en sekvens eller kontinuerlig serie/skanning uten pause)
- MR-bildeartefakt: Tilstedeværelsen av dette implantatet kan produsere en bildeartefakt på 15 mm.

Hvis informasjon om en spesifikk parameter ikke er inkludert, er det ingen betingelser forbundet med den parameteren.

MULIGE BIVIRKNINGER

Mulige bivirkninger som kan oppstå, omfatter følgende: • allergisk reaksjon på antikoagulantia og/eller antitrombotisk behandling eller kontrastmiddel • allergisk reaksjon på nikkeltitanlegering (nitinol) • ateroemboli («blå tå»-syndrom) • arterieaneurisme • arterieruptur • arteriotrombose • arteriovenøs fistel • død • disseksjon • emboli • feber • hematom/blødning • overfølsomhetsreaksjoner • infeksjon • infeksjons-/abscessdannelse på tilgagsstedet • iskemi som krever intervensjon (bypass eller amputasjon av tå, fot eller ben) • okklusjon • smerte/ubehag • pseudoaneurismdannelse • myresvikt • restenose av den stentede arterien • embolisering i stenten • feil stentapposisjon • forskyvning av stenten • stentavstiverbrudd • karperforasjon eller -ruptur • karkrampe • forverret klaudikasjon/hvilemserte.

Se Physicians' Desk Reference for mer informasjon om mulige bivirkninger observert for paklitaxel, selv om det ikke forventes systemiske effekter. Mulige bivirkninger som ikke er beskrevet i kildematerialet over, kan være enestående for paklitaxel-belegget: • allergisk/immunologisk reaksjon på medikamentbelegget • alopeci • anemi • transfusjon av blodprodukter • gastrointestinale symptomer • hematologisk dyskrasi (inkludert leukopeni, nøytropeni, trombocytopeni) • endringer i leverenzymer • histologiske endringer i karveggen, inkludert inflammasjon, celledøde eller nekrose • myalgi/arthralgi • myelosuppresjon • perifer nevropati.

LEVERINGSFORM

Leveres sterilisert med etylenoksid. Den ytre folieposen er usteril og beskytter innholdet mot lys og fuktighet. Den indre posen er den sterile barrieren og er en peel-open-innpakning. Etter sterilisering pakkes posen videre inn i en eske.

Anordningen ledsages av et implantatkort som skal gis til pasienten etter at det er fylt ut av helsepersonalet.

SIGNAL PÅ SEN DØDELIGHET FOR PAKLITAXEL-BELAGTE ANORDNINGER

En metaanalyse av randomiserte kontrollerte studier publisert i desember 2018 av Katsanos et al.⁷ identifiserte en økt risiko for sen dødelighet etter 2 år og senere for paklitaxel-belagte ballonger og paklitaxel-avgivende stenter som brukes til behandling av femoropoplitealearteriell sykdom.

Som respons på disse dataene utførte FDA en metaanalyse på pasientnivå av langsiktige oppfølgingsdata fra de avgjørende randomiserte testene før markedsføring av paklitaxel-belagte anordninger som ble brukt til å behandle femoropopliteal sykdom ved bruk av kliniske data til og med mai 2019. Metaanalysen viste også et signal på sen dødelighet hos studiepersoner behandlet med paklitaxel-belagte anordninger sammenlignet med pasienter behandlet med ikke-belagte anordninger. Spesifikt i de 3 randomiserte testene med totalt 1090 pasienter og tilgjengelige data gjennom 5 år, var den ubearbeidede dødelighetsraten 19,8 % (området 15,9 %–23,4 %) for pasienter behandlet med paklitaxel-belagte anordninger sammenlignet med 12,7 % (området 11,2 %–14,0 %) hos personer behandlet med ikke-belagte anordninger. Den relative risikoen for økt dødelighet ved 5 år var 1,57 (95 % konfidensintervall 1,16–2,13), som tilsvarer en 57 % relativ økning i dødeligheten for pasienter behandlet med paklitaxel-belagte anordninger.

7. Katsanos K, et al. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e011245.

Som presentert på møtet i FDA's rådgivende komité i juni 2019, ble lignende funn rapportert i en uavhengig metaanalyse av lignende data på pasientnivå oppgitt av VIVA Physicians, en organisasjon for vaskulær medisin, med en fererate på 1,38 (95 % konfidensintervall 1,06–1,80). Ytterligere analyser har blitt utført og er underveis som er spesifikt utformet for å vurdere forholdet av dødelighet i tilknytning til paklitaxel-belagte anordninger. Forekomsten av og størrelsen på risiko for sen dødelighet bør tolkes med forsiktighet på grunn av flere begrensninger i de tilgjengelige dataene, inkludert store konfidensintervaller på grunn av liten prøvestørrelse, samling av studier av ulike paklitaxel-belagte anordninger som ikke var ment å kombineres, betydelige mengder manglende studiedata, ingen klare bevis på effekten av en paklitaxel-dose på dødelighet og ingen identifisert patofysiologisk mekanisme for de sene dødsfallene.

Paklitaxel-belagte ballonger og stenter øker blodstrømmingen til bena og reduserer sannsynligheten for gjentatte prosedyrer for å gjenåpne blokkerte blodkar sammenlignet med ikke-belagte anordninger. Fordelene ved paklitaxel-belagte anordninger (f.eks. reduserte reintervensjoner) bør vurderes for individuelle pasienter sammen med potensielle risikoer (f.eks. sen dødelighet).

I den randomiserte kliniske Zilver PTX-studien⁸ er Kaplan Meier dødelighetsestimater etter 2, 3 og 5 år henholdsvis 5,4 % (95 % konfidensintervall 3,0–7,9 %), 10,3 % (7,0–13,6 %) og 19,1 % (14,2–24,1 %) for alle pasienter som er behandlet med Zilver PTX behandlingsanordningen, og henholdsvis 5,7 % (1,8–9,5 %), 10,7 % (5,6–15,9 %) og 17,1 % (10,0–24,2 %) for pasienter behandlet kun med PTA/BMS kontrollanordningen ($P = 0,60$). I publikasjoner av store observasjonsstudier er det ikke identifisert en økt risiko for dødelighet med Zilver PTX DES; Secemsky et al.⁹ rapporterte sammenlignbare dødelighetsrater over 4 år for DES og BMS hos kaudikanter ($P = 0,55$) og CLI-pasienter ($P = 0,52$); Freisinger et al.¹⁰ rapporterte en fererate på 1,01 (95 % konfidensintervall 0,83–1,23) etter 5 år for DES vs. BMS; Katsuki et al.¹¹ rapporterte en fererate på 0,89 (95 % konfidensintervall 0,66–1,19) etter 5 år for DES vs. ikke-paklitaxel-anordninger.

LEGEMIDDELINTERAKSJONER

Siden systemiske nivåer av paklitaxel etter stentplassering i kliniske studier var ekstremt lave og raskt forsvant ($C_{max} < 10 \text{ ng/mL}$; $< 1 \text{ ng/mL}$ etter 8 timer), er det lite sannsynlig av mulige interaksjoner av paklitaxel med samtidig administrerte medikamenter er påviselig.

Metaboliseringen av paklitaxel katalyseres av CYP2C8 og CYP3A4, som er cytokrom P450-isoenzymere.

Formelle studier av legemiddelinteraksjoner har ikke vært utført med Zilver PTX medikamentavgivende perifer stent. I mangel av formelle kliniske ledemiddelinteraksjonsstudier bør man være forsiktig ved administrering av paklitaxel sammen med kjente substrater eller hemmere av cytokrom P450-isoenzymene CYP2C8 og CYP3A4.

Illustrasjoner

PRODUKTANBEFALINGER

Plassere flere stenter

Hvis det er nødvendig å plassere flere stenter hos en pasient for å dekke hele lesjonens lengde, skal følgende anbefalinger tas i betraktning:

- Sett i forhold til lesjonsstedet bør det distale innsevningsområdet stentes først, etterfulgt av de proksimale stedene (dvs. at en ny stent må plasseres proksimalt i forhold til den tidligere plasserte stenten).
- Stenter som plasseres to og to, må overlappe hverandre for å dekke lesjonen helt.
- Hvis flere stenter skal plasseres på en overlappende måte, skal de bestå av tilsvarende materiale (dvs. nikkelitanlegering (nitinol)).
- Ikke implanter mer enn en total medikamentmengde på 3 mg paklitaxel (dvs. en total stentet lengde på 320 mm).

Stentstørrelser

- Bestem riktig stentstørrelse etter fullført diagnostisk evaluering. Stentfrigjøringen må utføres ved hjelp av gjennomlysning. Mål lengden på mållesjonen for å bestemme lengden på stenten som må brukes. Sørg for at de proksimale og distale delene av stenten dekker hele målområdet.

- **Merk:** Zilver PTX medikamentavgivende perifer stent er designet slik at den ikke forkortes når den frigjøres.
- Stenten anbefales brukt over kneet i femoropoplitealarterier med en referansediameter på 4 mm til 7 mm.
- Mål diameteren på referanseåret (proksimalt og distalt for lesjonen) og bruk den STØRSTE referansediameteren som basis for valg av passende stentstørrelse.
- Velg en stentstørrelse slik at diameteren på den frie stenten er minst 1 mm større enn referansediameteren og ikke mer enn 2 mm større enn referansediameteren.

Føre inn stenten

1. Inspiser visuelt integriteten til det sterile emballasjen. Må ikke brukes dersom den sterile emballasjen er skadet eller åpnet utilsiktet før bruk.
 2. Inspiser anordningen visuelt og vær spesielt oppmerksom på knekker, bøyninger og brudd. Hvis du oppdager noe unormalt som kan forhindre at anordningen fungerer som den skal, må du ikke bruke den. Kontakt Cook Medical for å få en returtillatelse.
 3. Oppnå tilgang til stedet ved bruk av en 6 Fr hylse med indre diameter på minimum 2,1 mm.
 4. For å sikre tilstrekkelig støtte av systemet skal det innføres en 0,89 mm (0,035 inch) ledeveier. Dersom hydrofile ledeveiere brukes, må de holdes fullt aktiverte.
 5. Predilatering før stentplassering er valgfritt og avgjøres av legen.
 6. Før fremføring av systemet over ledeveieren og innføring av systemet i kroppen skal det brukes en sprøyte til å skylle anordningens ledeveierlumen og stent med saltløsning eller heparinisert saltløsning gjennom anordningens muffe. Ikke skyll anordningen med kontrastmiddel.
- Skyll ledeveierens lumen til det kommer noen dråper saltløsning ut fra spissen på anordningen (**figur 2**). Plasser deretter forsiktig en finger over anordningens endeåpning og skyll igjen til det kommer noen dråper saltløsning ut mellom enden av hylsen og spissen på anordningen (**figur 3**).
7. Bruk gjennomlysning og for innføringsystemet frem over 0,89 mm (0,035 inch) ledeveieren gjennom innføringshylsen til de distale radioopake gullmarkørene på stenten har kommet forbi mållesjonsstedet (**figur 4**).
- **Merk:** Dersom det kjennes motstand under fremføring av innføringsystemet, skal ikke innføringen tvinges. Fjern innføringsystemet og erstatt det med en ny anordning.
 - **Merk:** Påse at den distale enden av stabilitetshylsen er inne i innføringshylsen.
 - **Forsiktig:** Hvis anordningen vrís, kan det bli vanskelig eller umulig å frigjøre og/eller flytte anordningen over ledeveieren.

Justering og frigjøring av stenten

1. Bruk gjennomlysning og trekk innføringsystemet tilbake til det ikke er noe slakk i innføringsystemet og de radioopake markørene på stenten er innrettet med lesjonen (**figur 5**).
 2. Koble ut anordningens sikkerhetslås ved forsiktig å trykke ned den røde sikkerhetsknappen i retningen som vises i **figur 6**.
 3. Begynn frigjøring av stenten ved sakte å dreie anordningens tommelskrue i retningen som vises i **figur 7**.
- **Merk:** Hvis det kjennes kraftig motstand på tommelskruen for stentfrigjøringen, må frigjøringen ikke tvinges. Trekk stentsystemet forsiktig tilbake uten å frigjøre stenten.
4. Når tommelskruen roteres, trekkes tilbaketrekkingshylsen tilbake fra over stenten.
- **Merk:** Bekreft visuelt at de radioopake stentmarkørene fortsatt er innrettet i forhold til ønsket posisjon. Plasser på nytt hvis nødvendig.
 - **Merk:** Stentfrigjøringen vil begynne så snart de distale radioopake markørene på stenten er ført frem forbi markorbåndet på hylsen (se **figur 1** for identifisering av markører på hylse og stent). Når stenten ligger helt inntil karveggen, anbefales det ikke å flytte stenten. Det er ikke mulig å hente inn eller trekke Zilver PTX medikamentavgivende perifer stent tilbake inn i hylsen, fordi tilbaketrekkingshylsen for stenten ikke kan føres frem igjen. Se avsnitt **Plassere flere stenter** i denne bruksanvisningen for informasjon om utelatte lesjoner.
5. Stentlengden vil være fullt frigjort når den distale enden på tilbaketrekkingshylsen er trukket tilbake forbi de proksimale radioopake markørene på stenten (**figur 8**).

Etter frigjøring av stenten

1. Bruk gjennomlysning og trekk tilbake hele innføringsystemet som én enhet, over ledeveieren, inn i innføringshylsen og ut av kroppen. Fjern innføringsystemet fra ledeveieren.
- **Merk:** Hvis det møtes motstand under tilbaketrekkning av innføringsystemet etter at stenten er frigjort, skal innføringsystemet og ledeveieren forsiktig fjernes sammen som én enhet.
 - Hvis det fortsatt møtes motstand under fjerning av innføringsystemet og ledeveieren som en enhet, må ledeveieren, innføringsystemet og innføringshylsen fjernes sammen som en enhet.
2. Utfør et arterielt angiogram for å kontrollere at anordningen er fullstendig frigjort. Hvis det oppstår ufullstendig ekspansjon inne i stenten et sted langs lesjonen, kan legen vurdere å benytte ballongdilatering (standard PTA) i etterkant.
- **Merk:** Strømningsbegrensninger som vedvarer etter frigjøring av stenten (f.eks. resterende proksimal eller distal stenose eller disseksjon, eller dårlig distal utstrømning), kan øke risikoen for stentrombose. Innstrømning og utstrømning skal undersøkes når prosedyren er fullført, og ytterligere tiltak skal vurderes (f.eks. ytterligere PTA, tilleggsstenting eller distal bypass) hvis nødvendig for å opprettholde god innstrømning og utstrømning.
3. Fjern ledeveieren og innføringshylsen fra pasienten.
 4. Lukk inngangssåret på en hensiktsmessig måte.
 5. Kasserer i samsvar med institusjonens retningslinjer.

REFERANSER

Denne bruksanvisningen er basert på legers erfaring og (eller) deres publiserte litteratur. Kontakt din lokale Cook-salgsrepresentant hvis du vil ha informasjon om tilgjengelig litteratur.

KASSERING AV ANORDNINGER

Denne anordningen kan være kontaminert med potensielt smittefarlige stoffer av menneskelig opprinnelse og skal ruller sammen for kassering i samsvar med institusjonens retningslinjer.

INFORMASJON OM PASIENTRÅDGIVNING

Informér pasienten som påkrevd om de relevante advarsler, forholdsdregler, kontraindikasjoner, tiltak som skal tas, og bruksbegrensninger som pasienten bør være oppmerksom på.

Når det blir tilgjengelig, kan du bruke EUDAMED-nettstedet (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>) sammen med BUDI-en til dette produktet (0827002CIRL202011054026AM) for å finne sammendraget av sikkerhet og klinisk ytelse (SSCP) for dette produktet.

Informasjon til pasienter finnes på cookmedical.eu/patient-implant-information.

RAPPORTERING AV ALVORLIG HENDELSE

Hvis det har oppstått en alvorlig hendelse i forbindelse med denne anordningen, skal det rapporteres til Cook Medical og til fagmyndighetene i landet der anordningen ble brukt.

8. Dake MD, et al. Paclitaxel-coated Zilver PTX Drug-Eluting Stent treatment does not result in increased long-term all-cause mortality compared to uncoated devices. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019; <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02324-4>

9. Secemsky EM, et al. Drug-eluting stent implantation and long-term survival following peripheral artery revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2636–2638.

10. Freisinger E, et al. Mortality after use of paclitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *Eur Heart J*. 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz698.

11. Katsuki T, et al. Mortality risk following application of a paclitaxel-coated stent in femoropopliteal lesions. *J Endovasc Ther*. 2019; doi:10.1177/1526602819870309

UWALNIAJĄCY LEK STENT ZILVER® PTX® DO NACZYŃ OBWODOWYCH

OPIS WYROBU

Uwalniający lek stent Zilver PTX do naczyń obwodowych jest samorozprężającym się stentem wykonanym ze stopu niklu i tytanu (nitynolu) i pokrytym paklitaksellem. Złote znaczniki na obu końcach stentu zapewniają widoczność na obrazie fluoroskopowym. Stent to giętka, szczelinowa rurka, która jest wstępnie załadowana w systemie podawania 2,1 mm (6 Fr). Stent można rozprężyć, obracając pokrętko na uchwycie systemu podawania.

Tabela 1: Ogólny opis cech uwalniającego lek stentu Zilver PTX do naczyń obwodowych oraz systemu podawania

Uwalniający lek stent Zilver PTX do naczyń obwodowych	
Dostępne długości stentu	40, 60, 80, 100, 120, 140 mm
Dostępne średnice stentu	5, 6, 7, 8 mm
Materiał stentu	Stop niklu i tytanu (nitynol) ze złotymi znacznikami
Powłoka leku	Paklitaksel
System podawania	
Dostępne długości systemu podawania	80, 125 cm
Zgodność z przewodnikami	0,89 mm (0,035 inch)
Zewnętrzna średnica systemu podawania	2,1 mm (6 Fr)
Koszulka wprowadzająca	6 Fr (minimalna średnica wewnętrzna 2,1 mm)

Uwalniające lek stenty Zilver PTX do naczyń obwodowych są powlekane aktywnym składnikiem farmaceutycznym, paklitaksellem, z wykorzystaniem zastrzeżonego procesu. Nie są używane żadne substancje pomocnicze, polimery, nośniki, środki wiążące, inne materiały ani inne modyfikacje wyrobu.

Paklitaksel może być ekstrahowany z kory, gałązek lub igieł cisu lub może być wytwarzany poprzez fermentację komórek roślinnych z wykorzystaniem specjalnego szczepu komórek roślinnych. W obu przypadkach paklitaksel jest oczyszczany i koncentrowany na drodze chromatografii kolumnowej, krystalizacji i rekrytalizacji.

Charakterystyka działania

Funkcje oraz najważniejsze cechy wyrobu są opisane poniżej.

System podawania – zadaniem systemu podawania jest wsuwanie stentu przez koszulkę wprowadzającą 6 Fr po wcześniej umieszczonym przewodniku 0,035 inch do żądanej lokalizacji. Utrzymuje on położenie stentu podczas jego rozprężania.

System podawania ma następujące cechy (Rys.1):

- Długość systemu podawania: 80 cm lub 125 cm, do uzyskiwania dostępu do docelowej lokalizacji.
- Końcówka systemu podawania
 - Atraumatyczna – końcówka jest opracowana w taki sposób, aby nie powodować urazów struktur anatomicznych.
 - Giętka – końcówka jest opracowana tak, aby była giętka przy wprowadzaniu systemu do ciała i jego wyciąganiu.
- Cieniodajność – dystalna opaska znacznika umożliwia wizualizację fluoroskopową systemu podawania.
- Koszulka do wycyfowania – stent jest rozprężany poprzez kontrolowane wycyfowanie koszulki do wycyfowania, z użyciem pokrętła. Ogranicznik stentu utrzymuje pozycję stentu podczas wycyfowania koszulki w kierunku proksymalnym, tak aby odsłonił stent.
- Koszulka stabilizująca – zapewnia elastyczne podtrzymanie oraz ochronę koszulki do wycyfowania i wewnętrznego cewnika podczas wprowadzania wyrobu i jego wycyfowania.
- Pokrętko – umożliwia rozprężanie stentu wykonywane jedną ręką, krok po kroku. Nie pozwala na ponowne uchwycenie stentu.
- Blokada zabezpieczająca – nie dopuszcza do obracania się pokrętła przed zamierzonym rozprężeniem stentu. Musi zostać zwolniona, aby można było rozpocząć rozprężanie w docelowej lokalizacji.
- Złączka Luer – umożliwia podłączenie strzykawki w celu przepłukania kanału przewodnika i miejsca wewnątrz systemu podawania, w którym znajduje się stent, przed wprowadzeniem do ciała. Złączka zapewnia proksymalne wyjście przewodnika podczas wprowadzania.

Stent – zadaniem stentu jest wywieranie na wewnętrzne światło naczynia skierowanej na zewnątrz siły promieniowej, zapewniając drożność w okolicy, w której umieszczony jest stent. Jest on pokryty paklitaksellem. Tabela 3 przedstawia rozmiary stentów oraz nominalną łączną ilość paklitakselu na każdym stencie w oparciu o ustaloną gęstość dawki wynoszącą 3 µg/mm².

Stent Zilver PTX ma następujące cechy:

- Stent jest produkowany ze stopu niklu i tytanu (nitynolu), dzięki czemu po rozprężeniu następuje jego samorozprężenie w temperaturze ciała.
- Cieniodajność – złote znaczniki na obu końcach stentu umożliwiają wizualizację fluoroskopową.
- Powłoka paklitakselu (PTX) na stencie redukuje restenozę po rozprężeniu, poprzez hamowanie proliferacji komórek mięśni gładkich oraz nadmiernego przerostu błony wewnętrznej naczynia.
- Stent to giętka, szczelinowa rurka, która po rozprężeniu w naczyniu przeznaczona jest do podtrzymania, przy jednoczesnym utrzymywaniu giętkości.
- Stent jest przeznaczony do wszczepienia na stałe.

Zgodność wyrobu

- Przewodnik 0,89 mm (0,035 inch)
- Koszulka wprowadzająca 6 Fr o minimalnej średnicy wewnętrznej 2,1 mm
- Strzykawka
- Balony do poszerzania. Do poszerzania wstępnego i wykonywanego na zakończenie zaleca się używanie cewnika balonowego o właściwym rozmiarze
- Sól fizjologiczna lub heparynizowana sól fizjologiczna
- Środki kontrastowe*

* Uwaga: Zewnętrzna część systemu podawania jest zgodna ze środkami kontrastowymi. Nie należy przepłukiwać wyrobu środkami kontrastowymi (patrz część Środki ostrożności).

Informacje dotyczące jakości i ilości

Składniki każdego stentu to stop niklu i tytanu (nitynolu), złote znaczniki oraz paklitaksel.

Tabela 2: Informacje dotyczące jakości i ilości

Informacje dotyczące jakości Materiał wyrobu		Informacje dotyczące ilości Masa (g)
Stop niklu i tytanu (nitynol)	Stent	Do 0,50
Złoto	Złote znaczniki	Do 0,0080
Paklitaksel	Lek	Patrz niżej

Tabela 3 przedstawia rozmiary stentów oraz nominalną łączną ilość paklitakselu na każdym stencie w oparciu o ustaloną gęstość dawki wynoszącą 3 µg/mm².

Tabela 3: Rozmiary stentów i łączna ilość paklitakselu

Rozmiar stentu (średnica × długość, mm)	6 Fr
	Łączna ilość paklitakselu (µg/stent)
5 × 40	383
6 × 40	383
7 × 40	383
8 × 40	356
5 × 60	552
6 × 60	552
7 × 60	552
8 × 60	579
5 × 80	722
6 × 80	722
7 × 80	722
8 × 80	757
5 × 100	934
6 × 100	934
7 × 100	934
8 × 100	935
5 × 120	1103
6 × 120	1103
7 × 120	1103
8 × 120	1112
5 × 140	1273
6 × 140	1273
7 × 140	1273

Populacja pacjentów

Dorośli pacjenci z objawową chorobą naczyń w tętnicach udowo-podkolanowych przebiegających powyżej kolana.

Użytkownik docelowy

Ten wyrób może być stosowany wyłącznie przez wyszkolony personel medyczny. Ten produkt jest przeznaczony do stosowania przez lekarzy przeszkolonych i mających doświadczenie w zakresie naczyniowych technik diagnostycznych i interwencyjnych. Należy stosować standardowe techniki wykonywania interwencyjnych zabiegów naczyniowych.

Kontakt z tkankami ciała

Ten wyrób ma kontakt z tkankami ciała i krwią, zgodnie z jego przeznaczeniem.

Zasady działania

Wyrób Zilver PTX jest umieszczany w wcześniej umieszczonym przewodniku i wsuwany przez koszulkę wprowadzającą do docelowej lokalizacji. Opaski znaczników cieniodylnych na dystalnym końcu systemu podawania zapewniają możliwość wizualizacji fluoroskopowej podczas wprowadzania i rozprężania stentu.

Ręczne ładowanie stentu nie jest możliwe. Po osiągnięciu odpowiedniego położenia stent można rozprężyć, obracając pokrętko na uchwyście podawania. Po rozprężeniu zadaniem stentu jest wywieranie na wewnętrzne światło naczynia skierowanej na zewnątrz siły promieniowej, zapewniając drożność w okolicy, w której umieszczony jest stent. Stent jest opracowany tak, aby po rozprężeniu zapewniał wsparcie, równomiernie zachowując giętkość w naczyniu.

Powłoka paklitakselu (PTX) redukuje restenozę po rozprężeniu, poprzez hamowanie proliferacji komórek mięśni gładkich oraz nadmierne przerosło błony wewnętrznej naczynia.

PRZEZNACZENIE

Uwalniający lek stent Zilver® PTX® do naczyń obwodowych jest przeznaczony do poprawiania drożności światła naczynia poprzez wywieranie skierowanej na zewnątrz siły promieniowej na wewnętrzną ścianę tętnic udowo-podkolanowych przebiegających powyżej kolana.

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Uwalniający lek stent Zilver® PTX® do naczyń obwodowych jest przeznaczony do stosowania w leczeniu objawowych zmian, występujących *de novo* lub jako restenozą, w chorobie naczyń własnych w tętnicach udowo-podkolanowych przebiegających powyżej kolana, o referencyjnej średnicy naczynia od 4 mm do 7 mm. Aby uniknąć zaangażowania tętnicy udowej wspólnej proksymalny koniec stentu należy umieścić w odległości co najmniej 1 cm poniżej miejsca odcięcia tętnicy udowej powierzchniowej. Aby uniknąć zaangażowania tętnicy podkolanowej przebiegającej poniżej kolana dystalny koniec stentu należy umieścić ponad płaszczyną nadkłyki kości udowej.

KORZYŚCI KLINICZNE

- Poprawa drożności światła naczynia (przepływu krwi) w tętnicach udowo-podkolanowych przebiegających powyżej kolana
- Zmniejszenie liczby ponownych interwencji
- Poprawa jakości życia pacjenta

PRZECIWWSKAZANIA

- Zwężenie, którego nie można rozszerzyć tak, aby można było przeprowadzić koszulkę wprowadzającą.
- Umieszczanie stentu w naczyniu tętniczym, jeśli umieszczenie stentu może pogorszyć wytek z tętnicy.
- Pacjenci, u których nie można zastosować odpowiedniego leczenia przeciwpłytkowego i/lub przeciwkrzepiwego.

OSTRZEŻENIA

- **Zidentyfikowano sygnał dotyczący zwiększonego ryzyka odległej śmiertelności wynikającego ze stosowania balonów pokrytych paklitakselem i stentów uwalniających paklitaksel do leczenia choroby tętnic udowo-podkolanowych po około 2–3 latach po zakończeniu leczenia w porównaniu ze stosowaniem wyróbów niepokrytych lekiem. Brak jest pewności odnośnie do skali i mechanizmu zwiększonego ryzyka odległej śmiertelności, w tym wpływ wielokrotnego kontaktu z wyrobem pokrytym paklitakselem. Lekarze powinni omówić ze swoimi pacjentami ten sygnał dotyczący odległej śmiertelności oraz korzyści i ryzyko związane z dostępnymi możliwościami leczenia.**
- Osoby z alergicznymi reakcjami na stop nikielu i tytanu (nitynolu) mogą doświadczyć reakcji alergicznej na ten wszczep.
- Osoby z alergicznymi reakcjami na paklitaksel lub związki o podobnej strukturze mogą doświadczyć reakcji alergicznej na ten wszczep.
- Nie należy wstrząszać stentów, dla których łączna ilość leku przekracza 3 mg paklitakselu. Bezpieczeństwo i skuteczność wszczepienia wielu uwalniających lek stentów Zilver PTX do naczyń obwodowych, przy maksymalnej łącznej ilości leku wynoszącej 3 mg paklitakselu (tj. łącznej długości stentowania wynoszącej 320 mm) potwierdzono w badaniach klinicznych.^{1,2,3,4} Łączna dawka 3 mg paklitakselu nie jest również powiązana ze skutkami genotoksycznymi lub szkodliwym wpływem na rozrodczość, aczkolwiek niepożądane skutki genotoksyczne lub szkodliwy wpływ na rozrodczość obserwowano przy dużo wyższych dawkach paklitakselu, przekraczających ponad 20 razy maksymalną wartość dopuszczalną podczas leczenia z użyciem uwalniającego lek stentu Zilver PTX.^{5,6} Margines bezpieczeństwa dla uwalniającego lek stentu Zilver PTX dodatkowo sprawdzono w badaniach na zwierzętach, w których wykazano brak ogólnoustrojowych lub regionalnych skutków po umieszczeniu uwalniających lek stentów Zilver PTX z gęstością dawki paklitakselu maksymalnie równą czterokrotności wartości nominalnej (tj. 12 µg/mm² zamiast wartości nominalnej, 3 µg/mm²), lub po umieszczeniu uwalniających lek stentów Zilver PTX z dawką ponad trzykrotnie przekraczającą łączną maksymalną dawkę kliniczną (tj. 10,5 mg zamiast maksymalnej dawki klinicznej 3 mg).
- Ten wyrób jednorazowego użytku nie jest przeznaczony do ponownego użycia. Próby ponownego przetworzenia, ponownej sterylizacji i (lub) ponownego użycia mogą prowadzić do zanieczyszczenia czynnikami biologicznymi lub chemicznymi i (lub) uszkodzenia mechanicznego wyrobu.
- Wzrokowo sprawdzić integralność sterylnego opakowania. Nie używać, jeśli sterylne opakowanie zostało uszkodzone lub nieumyślnie otwarte przed użyciem.
- Wzrokowo sprawdzić wyrób, zwracając szczególną uwagę na zapętlenia, zagięcia i pęknięcia. Nie używać w przypadku wykrycia nieprawidłowości, która może uniemożliwić prawidłowe działanie. Należy zwrócić się do firmy Cook Medical o zgodę na zwrot wyrobu.
- Ograniczenia przepływu występujące po rozprężeniu stentu (np. reszkowe zwężenie proksymalne lub dystalne albo rozwarstwienie, słaby odpływ dystalny) mogą zwiększać ryzyko utworzenia się skrzepu w stencie. Należy ocenić napływ i odpływ po zakończeniu zabiegu oraz rozważyć podjęcie dodatkowych środków (np. wykonanie dodatkowego zabiegu PTA, dodatkowego stentowania lub pomostowania dystalnego), jeśli są konieczne, w celu zapewnienia dobrego napływu i odpływu.
- Stent jest przeznaczony do wszczepienia na stałe.
- Nie jest zalecane stosowanie uwalniającego lek stentu Zilver PTX do naczyń obwodowych u kobiet w ciąży lub zamierzających zażyć w ciąży w ciągu najbliższych 12 miesięcy oraz u mężczyzn zamierzających spłodzić dziecko w ciągu najbliższych 9 miesięcy, ze względu na to, że wpływ na rozwój oraz skutki genotoksyczne u ludzi nie są znane. Należy unikać karmienia piersią w ciągu 6 miesięcy po wszczepieniu produktu, ponieważ możliwe jest wystąpienie działań niepożądanych u karmionych niemowląt, spowodowanych narażeniem na paklitaksel.

ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Przed użyciem

- Ten wyrób może być stosowany wyłącznie przez wyszkolonych pracowników służby zdrowia.
- Ten produkt jest przeznaczony do stosowania przez lekarzy przeszkolonych i mających doświadczenie w zakresie naczyniowych technik diagnostycznych i interwencyjnych. Należy stosować standardowe techniki wykonywania interwencyjnych zabiegów naczyniowych.
- Wyrób nie jest wskazany do stosowania w leczeniu restenozy w stentowanym obszarze.
- Przechowywać w temperaturze nieprzekraczającej 25 °C (77 °F), dopuszczalne odchylenie do 15–30 °C (59–86 °F). Przechowywać w ciemnym, suchym i chłodnym miejscu. Uniknąć przedłużonej ekspozycji na światło. Należy chronić wyrób przed wilgocią.
- Należy zachować ostrożność podczas podawania paklitakselu jednocześnie ze znanymi substratami lub inhibitorami izoenzymów CYP2C8 i CYP3A4 cytochromu P450.
- W trakcie i po zabiegu należy stosować leczenie przeciwpłytkowe/przeciwzakrzepowe zgodnie z standardami opieki w danej instytucji.
- Jeżeli ma zostać umieszczona większa liczba stentów zachodzących na siebie, powinny one mieć podobny skład (tj. stop nikielu i tytanu (nitynolu)).
- Ten symbol na etykiecie wskazuje, że elementy systemu podawania zawierają kobalt (Co) na poziomie powyżej 0,1% wag./wag., który jest substancją toksyczną o działaniu szkodliwym na rozrodczość i rakotwórczą (kategoria 1B). Niemniej jednak elementy systemu podawania zawierają kobalt w postaci stopu kobaltu (lub stopu stali nierdzewnej zawierającej kobalt), który zgodnie z aktualnymi dowodami naukowymi nie powoduje zwiększonego ryzyka zachorowania na raka ani nie ma szkodliwego wpływu na rozrodczość.



Obchodzenie się z wyrobem

- Manewrowanie uwalniającym lek stentem Zilver PTX do naczyń obwodowych wymaga kontroli fluoroskopowej.
- Nie wystawiać systemu podawania na działanie rozpuszczalników organicznych (np. alkoholu).
- Z systemem podawania nie wolno używać systemów do automatycznego wstrzykiwania.
- Nie należy przepłukiwać wyrobu środkami kontrastowymi.
- Stentu nie wolno wyjmować z systemu wprowadzającego przed użyciem.
- W celu zapewnienia odpowiedniego wsparcia systemu podczas manewrowania, rozprężania i wyjmowania należy stosować przewodnik o średnicy 0,89 mm (0,035 inch). W przypadku stosowania hydrofilnych przewodników muszą być one w pełni aktywowane. Stosowanie przewodnika o mniejszej średnicy może ostatecznie prowadzić do częściowego rozprężenia stentu. Możliwe skutki częściowego rozprężenia są następujące:
 - Przedłużenie zabiegu (np. dodatkowa ekspozycja na promieniowanie / środek kontrastowy)
 - Użycie dodatkowego stentu
 - Dodatkowa interwencja (np. nacięcie naczynia)

1. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Zeller T, Roubin GS, Burket MW, Khatib Y, Snyder SA, Ragheb AO, White JK, Machan LS; Zilver PTX Investigators. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4:495-504. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962324.
2. Dake MD, Scheiner D, Tepe G, Tessarek J, Fanelli F, Bosiers M, Ruhlmann C, Kaveladze Z, Lottes AE, Ragheb AO, Zeller T; Zilver PTX Single-Arm Study Investigators. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther.* 2011;18:613-623. doi: 10.1583/11-3560.1.
3. Yokoi H, Ohki T, Kichikawa K, Nakamura M, Komori K, Nanto S, O'Leary EE, Lottes AE, Snyder SA, Dake MD. Zilver PTX post-market surveillance study of paclitaxel-eluting stents for treating femoropopliteal artery disease in Japan: 12-month results. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2016;9:271-277. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.035.
4. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Machan LS, Snyder SA, O'Leary EE, Ragheb AO, Zeller T. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation.* 2016;133:1472-1483. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900.
5. Tinwell H and Ashby J. Genetic toxicity and potential carcinogenicity of taxol. *Carcinogenesis* 1994; 15 (8): 1499-1501.
6. Physician's Desk Reference, wydanie 52., Medical Economics Inc, 1998, pp 762-766.

- W przypadku napotkania oporu podczas wprowadzania systemu podawania nie wolno wprowadzać systemu z użyciem siły. Należy wyjąć system podawania i wymienić go na nowy wyrób. Kontynuowanie wprowadzania z użyciem siły może ostatecznie prowadzić do częściowego rozprężenia stentu. Możliwe skutki częściowego rozprężenia są następujące:
 - Przedłużenie zabiegu (np. dodatkowa ekspozycja na promieniowanie / środek kontrastowy)
 - Użycie dodatkowego stentu
 - Dodatkowa interwencja (np. nacięcie naczyń)
- Nie skręcać systemu podawania podczas wprowadzania lub rozprężania. Skręcenie wyrobu może doprowadzić do trudności lub niemożności rozprężenia i/lub przesuwania wyrobu po przewodniku.
- Należy zachować ostrożność, aby nieumyślnie nie nacisnąć czerwonej blokady zabezpieczającej, zanim stent będzie gotowy do rozprężenia.

Umieszczanie stentu

- Przed zwolnieniem blokady zabezpieczającej wyrobu należy się upewnić, że koniec dystalnej koszulki stabilizującej znajduje się wewnątrz wprowadzającej. Niewykonanie tej czynności może prowadzić do uszkodzenia stentu i/lub ucisku stentu przy rozprężaniu.
- Jeżeli przy rozpoczęciu rozprężania odczuwalny jest duży opór, nie należy wykonywać rozprężania na siłę. Należy ostrożnie wycofać system podawania bez rozprężania stentu i zastąpić go nowym wyrobem.
- Po przygłgnięciu stentu do ściany naczyń zmianna pozycji stentu nie jest zalecana. Po rozpoczęciu rozprężania stentu nie można ponownie wprowadzić koszulki do wycofywania stentu ani ponownie uchwycić stentu.

Usuwanie wyrobu

- Jeśli po rozprężeniu stentu wystąpi opór podczas wycofywania systemu podawania, wówczas należy ostrożnie wyjąć system podawania i przewodnik razem jako całość.
- Jeśli podczas wyjmowania systemu podawania i przewodnika razem jako całość nadal występuje opór, wówczas należy wyjąć przewodnik, system podawania i koszulkę wprowadzającą razem jako całość.

Po zabiegu

- Zalecane jest dokonywanie okresowej oceny wyrobu w okresie, w którym pozostaje on na miejscu.
- Przy dodatkowych zabiegach może dojść do uszkodzenia/przemieszczenia umieszczonego stentu.

INFORMACJE DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA W ŚRODOWISKU NMR



Ten symbol oznacza, że wyrób jest warunkowo dopuszczony do stosowania podczas badania NMR.

Pacjenta z uwalniającym lek stentem Zilver PTX do naczyń obwodowych można bezpiecznie poddać skanowaniu przy zachowaniu następujących warunków:

Niezachowanie tych warunków może doprowadzić do urazu pacjenta.

- Nominalne wartości statycznego pola magnetycznego: 1,5 T lub 3 T
- Maksymalny gradient przestrzenny pola: 24 T/m (2400 gaussów/cm)
- Wzbudzenie RF: Polaryzacja kołowa (CP)
- Typ cewki nadawczej RF: Cewka nadawcza do całego ciała, cewka nadawczo-odbiorcza RF do głowy
- Maksymalny współczynnik pochłaniania promieniowania przez ciało (SAR) uśredniony dla całego ciała: 2,0 W/kg (normalny tryb pracy)
- Ograniczenia długości skanowania: Współczynnik pochłaniania promieniowania przez ciało (SAR) uśredniony dla całego ciała 2,0 W/kg dla 15 minut ciągłego użycia RF (sekwencja skanów lub seria skanów wykonywanych jeden po drugim bez przerwy)
- Artefakt obrazu NMR: Obecność tego implantu może spowodować powstanie artefaktu obrazu o rozmiarze 15 mm.

Jeżeli informacje dotyczące jakiegokolwiek konkretnego parametru nie zostały podane, nie ma warunków powiązanych z tym parametrem.

MOŻLIWE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Do możliwych zdarzeń niepożądanych, które mogą wystąpić, należą: • reakcja alergiczna na lek przeciwzakrzepowy i/lub leczenie przeciwzakrzepowe lub na środek kontrastowy • reakcja alergiczna na stop niklu i tytanu (nitynol) • zatorowość tętnicza (martwica skóry palców stóp) • tętniak w obrębie tętnicy • pęknięcie tętnicy • zakrzepica tętnicza - przetoka tętniczno-żylna • zgon • rozwarstwienie • zator • gorączka • krwaki/krwotok • reakcje nadwrażliwości • zakażenie • zakażenie/powstanie ropnia w miejscu dostępu • niedokrwienie wymagające interwencji (pomostowania lub amputacji palca u nogi, stopy lub nogi) • okluzja • ból/dyskomfort • powstanie tętniaka zrakowego • niewydolność nerek • restenoza w stentowanej tętnicy • embolizacja stentu • nieprawidłowe przyłączenie stentu • przemieszczenie stentu • pęknięcie rozpórki stentu • perforacja lub pęknięcie naczyń • skurcz naczyń • nasilenie chromania / ból spoczynkowy.

Mimo że nie przewiduje się działań ogólnoustrojowych, należy się jednak skonsultować z Physicians' Desk Reference, aby uzyskać więcej informacji o możliwych zdarzeniach niepożądanych zaobserwowanych w czasie stosowania paklitakselu. Potencjalne zdarzenia niepożądane, nieopisane w wyżej wymienionym materiale źródłowym, mogą być swoiste dla powłoki z paklitakselu: • reakcje alergiczne/immunologiczne na powłokę leku • lysienie • anemia • transfuzja produktów krwiopochodnych • objawy żółdkowo-jelitowe • nieprawidłowy skład krwi (włącznie z leukopenią, neutropenią i trombocytopenią) • zmiany w enzymach wątroby • zmiany histologiczne w ścianach naczyń, w tym zapalenie, uszkodzenie komórek lub martwica • ból mięśni/stawów • zahamowanie czynności szpiku kostnego • neuropatia obwodowa.

OPAKOWANIE

Dostarczany sterylizowany gazowym tlenkiem etylenu. Zewnętrzny woreczek foliowy nie jest sterylny i chroni zawartość przed światłem i wilgocią. Wewnętrzny woreczek stanowi barierę sterylną i jest to rozrywalne opakowanie. Po sterylizacji woreczek jest pakowany do pudełka.

Do tego wyrobu dołączona jest karta implantu, którą należy przekazać pacjentowi po jej wypełnieniu przez pracownika służby zdrowia.

SYGNAŁ DOTYCZĄCY ODLEGŁEJ ŚMIERTELNOŚCI ZWIĄZANY Z WYROBAMI POKRYTYMI PAKLITAKSEM

Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych badań opublikowana w grudniu 2018 roku przez zespół Katsanos et al.⁷ zidentyfikowała zwiększone ryzyko odległej śmiertelności po 2 latach i później w przypadku stosowania balonów pokrytych paklitakselem i stentów uwalniających paklitaksel do leczenia choroby tętnic udowo-podkolanowych.

W odpowiedzi na te dane amerykańska agencja FDA przeprowadziła na poziomie pacjentów metaanalizę danych długotrwałej kontroli pochodzących z przedrestryjacyjnych, randomizowanych badań wykonanych przed wprowadzeniem na rynek pokrytych paklitakselem wyrobów służących do leczenia choroby tętnic udowo-podkolanowych z użyciem danych klinicznych dostępnych do maja 2019 roku. Metaanaliza również wykazała sygnał dotyczący odległej śmiertelności u uczestników badania leczonych przy pomocy wyrobów pokrytych paklitakselem w porównaniu z pacjentami leczonymi przy pomocy niepokrytych wyrobów. W szczególności w 3 randomizowanych badaniach z łącznie 1090 pacjentami i dostępnymi danymi obejmującymi 5 lat surowy współczynnik śmiertelności wyniósł 19,8% (zakres 15,9%–23,4%) w przypadku pacjentów leczonych przy pomocy wyrobów pokrytych paklitakselem w porównaniu z 12,7% (zakres 11,2%–14,0%) w przypadku uczestników leczonych przy pomocy niepokrytych wyrobów. Względne ryzyko wzrostu śmiertelności po 5 latach wyniosło 1,57 (95% przedział ufności: 1,16–2,13), co odpowiada 57% względnemu wzrostowi śmiertelności w przypadku pacjentów leczonych przy pomocy wyrobów pokrytych paklitakselem. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w czerwcu 2019 roku na spotkaniu komitetu doradczego amerykańskiej agencji FDA niezależna metaanaliza podobnych danych na poziomie pacjentów, udośćpioną przez organizację VIVA Physicians działającą w zakresie medycyny naczyniowej, uawniła podobne spostrzeżenia ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 1,38 (95% przedział ufności: 1,06–1,80). Przeprowadzono dodatkowe analizy, a także prowadzi się kolejne, które opracowano w szczególności pod kątem oceny związku między śmiertelnością a wyrobami pokrytymi paklitakselem. Występowanie i skala ryzyka odległej śmiertelności należy interpretować ostrożnie z uwagi na liczne ograniczenia dotyczące dostępnych danych, w tym szerokie przedziały ufności spowodowane małym rozmiarem próby, łączenie badań dotyczących różnych wyrobów pokrytych paklitakselem, które nie były przewidziane do łączenia, istotne ilości brakujących danych pochodzących z badań, brak wyraźnych dowodów na wpływ dawki paklitakselu na śmiertelność oraz brak zidentyfikowanego patofizjologicznego mechanizmu odległej śmiertelności.

Balony i stenty pokryte paklitakselem poprawiają przepływ krwi do kończyn dolnych i zmniejszają prawdopodobieństwo wykonywania kolejnych zabiegów mających na celu ponowne udrożnienie zablokowanego naczynia krwionośnych w porównaniu z niepokrytymi wyrobami. Korzyści wynikające ze stosowania u poszczególnych pacjentów wyrobów pokrytych paklitakselem (np. ograniczona liczba ponownych interwencji) należy rozważyć z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka (np. odległej śmiertelności).

W randomizowanym badaniu klinicznym wyrobu Zilver PTX[®] według estymatora Kaplana-Meiera śmiertelność po 2, 3 i 5 latach wynosi odpowiednio 5,4% (95% przedział ufności: 3,0%–7,9%), 10,3% (7,0%–13,6%) i 19,1% (14,2%–24,1%) w przypadku wszystkich pacjentów leczonych przy pomocy wyrobu leczniczego Zilver PTX oraz odpowiednio 5,7% (1,8%–9,5%), 10,7% (5,6%–15,9%) i 17,1% (10,0%–24,2%) w przypadku pacjentów leczonych tylko przy pomocy wyrobu kontrolnego do PTA / metalowego stentu bez powłoki (P = 0,60). W publikacjach dużych badań obserwacyjnych nie zidentyfikowano zwiększonego ryzyka śmiertelności związanego z uwalniającym lek stentem Zilver PTX; Secemsky et al.⁹ zgłosili porównywalne współczynniki śmiertelności w ciągu 4 lat dla stentu uwalniającego lek i metalowego stentu bez powłoki w przypadku osób z chromaniem (P = 0,55) i pacjentów z CLI (P = 0,52); Freisinger et al.¹⁰ zgłosili współczynnik ryzyka wynoszący 1,01 (95% przedział ufności: 0,83–1,23) po 5 latach dla stentu uwalniającego lek w porównaniu z metalowym stentem bez powłoki; Katsuki et al.¹¹ zgłosili współczynnik ryzyka wynoszący 0,89 (95% przedział ufności: 0,66–1,19) po 5 latach dla stentu uwalniającego lek w porównaniu z wyrobami bez paklitakselu.

INTERAKCJE LEKU

Ze względu na to, że ogólnoustrojowe stężenia paklitakselu po umieszczeniu stentu obserwowane w badaniach klinicznych były skrajnie niskie i szybko zanikały (C_{max} <10 ng/mL; <1 ng/mL po 8 godzinach), możliwe interakcje paklitakselu z jednocześnie podawanymi lekami prawdopodobnie nie będą wykrywalne. Metabolizm paklitakselu jest katalizowany przez CYP2C8 i CYP3A4, izoenzym cytochromu P450.

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji leku dla uwalniającego lek stentu Zilver PTX do naczyń obwodowych. W przypadku braku formalnych badań klinicznych interakcji leku należy zachować ostrożność podczas podawania paklitakselu jednocześnie ze znanymi substratami lub inhibitorami izoenzymów CYP2C8 i CYP3A4 cytochromu P450.

ZALECENIA DOTYCZĄCE PRODUKTU

Ilustracja

Umieszczanie wielu stentów

Jeśli pokrycie całej długości zmiany chorobowej wymaga wprowadzenia wielu stentów u jednego pacjenta, należy wziąć pod uwagę następujące zalecenia:

7. Katsanos K, et al. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoral popliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e011245.
8. Dake MD, et al. Paclitaxel-coated Zilver PTX Drug-Eluting Stent treatment does not result in increased long-term all-cause mortality compared to uncoated devices. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019; <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02324-4>
9. Secemsky EM, et al. Drug-eluting stent implantation and long-term survival following peripheral artery revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2636–2638.
10. Freisinger E, et al. Mortality after use of paclitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *Eur Heart J.* 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz698.
11. Katsuki I, et al. Mortality risk following application of a paclitaxel-coated stent in femoropopliteal lesions. *J Endovasc Ther.* 2019; doi:10.1177/1526602819870309

- W odniesieniu do miejsca zmiany chorobowej w pierwszej kolejności należy stentować zwężenie dystalne, a następnie zwężenia proksymalne (tj. drugi stent powinien być umieszczony proksymalnie w stosunku do stentu, który został umieszczony wcześniej).
- Stenty umieszczane obok siebie muszą zachodzić na siebie, aby zapewnić całkowite pokrycie zmiany chorobowej.
- Jeżeli ma zostać umieszczona większa liczba stentów zachodzących na siebie, powinny one mieć podobny skład (tj. stop nikiel i tytanu (nitynol)).
- Nie należy wszczepiać wyrobu przy łącznej ilości leku przekraczającej 3 mg paklitakselu (tj. łącznej długości stentowania przekraczającej 320 mm).

Dobór rozmiaru stentu

- Ustalić właściwy rozmiar stentu po dokonaniu pełnej oceny diagnostycznej. Rozprężanie stentu musi być przeprowadzone pod kontrolą fluoroskopową. Aby ustalić konieczną długość stentu, należy zmierzyć długość docelowej zmiany chorobowej. Należy umożliwić, aby proksymalne i dystalne okolice stentu pokrywały cały obszar docelowy.
- **Uwaga:** Uwalniający lek stent Zilver PTX do naczyń obwodowych skonstruowany jest tak, aby rozprężenie nie powodowało jego skrócenia.
- Ten stent jest zalecany do stosowania w tętnicach udowo-podkolanowych przebiegających powyżej kolana, o referencyjnej średnicy naczynia od 4 mm do 7 mm.
- Należy zmierzyć referencyjną średnicę naczynia (proksymalnie i dystalnie w stosunku do zmiany chorobowej) i użyć NAJWIĘKSZEJ referencyjnej średnicy naczynia jako podstawy wyboru odpowiedniego rozmiaru stentu.
- Rozmiar stentu powinien być dobrany tak, aby średnica stentu w stanie swobodnym była o co najmniej 1 mm większa niż referencyjna średnica naczynia, ale nie przekraczała referencyjnej średnicy naczynia o więcej niż 2 mm.

Wprowadzanie stentu

1. Wzrokowo sprawdzić integralność sterylnego opakowania. Nie używać, jeśli sterylne opakowanie zostało uszkodzone lub nieumyślnie otwarte przed użyciem.
 2. Wzrokowo sprawdzić wyrób, zwracając szczególną uwagę na zapętlenia, zagięcia i pęknięcia. Nie używać w przypadku wykrycia nieprawidłowości, która może uniemożliwić prawidłowe działanie. Należy zwrócić się do firmy Cook Medical o zgodę na zwrot wyrobu.
 3. Uzyskać dostęp do miejsca przy pomocy koszulki 6 Fr o średnicy wewnętrznej wynoszącej co najmniej 2,1 mm.
 4. W celu zapewnienia odpowiedniego wsparcia systemu należy wprowadzić przewodnik 0,89 mm (0,035 inch). W przypadku stosowania hydrofilnych przewodników muszą być one w pełni aktywowane.
 5. Rozszerzenie wstępne przed umieszczeniem stentu jest opcjonalne i pozostawione do decyzji lekarza.
 6. Przed wsunięciem systemu po przewodniku i wprowadzeniem systemu do ciała pacjenta należy użyć strzykawki do przepłukania kanału przewodnika wyrobu oraz stentu solą fizjologiczną lub heparynizowaną solą fizjologiczną przez złączkę wyrobu. Nie należy przepłukiwać wyrobu środkami kontrastowymi. Przepłukiwać kanał przewodnika do momentu, aż kilka kropel soli fizjologicznej wypłynie z końcówki wyrobu (**Rysunek 2**). Następnie delikatnie zakryć palcem otwór końcowy wyrobu i ponownie przepłukiwać do momentu, aż kilka kropel soli fizjologicznej wypłynie między końcem koszulki a końcówką wyrobu (**Rysunek 3**).
 7. Pod kontrolą fluoroskopową wprowadzić system podawania po przewodniku 0,89 mm (0,035 inch) poprzez koszulkę wprowadzającą do momentu, aż dystalne złote znaczniki cieniodajne na stencie znajdują się poza docelowym miejscem zmiany chorobowej (**Rysunek 4**).
- Uwaga:** W przypadku napotkania oporu podczas wprowadzania systemu podawania nie wolno wprowadzać systemu z użyciem siły. Należy wyjąć system podawania i wymienić go na nowy wyrób.
- Uwaga:** Upewnić się, że koniec dystalny koszulki stabilizującej znajduje się wewnątrz koszulki wprowadzającej.
- Przeostroga:** Skrócenie wyrobu może doprowadzić do trudności lub niemożności rozprężenia i/lub przesuwania wyrobu po przewodniku.

Wyrównanie i rozprężenie stentu

1. Pod kontrolą fluoroskopową pociągnąć system podawania w tył do momentu zlikwidowania luzu w systemie podawania oraz wyrównania znaczników cieniodajnych na stencie ze zmianą chorobową (**Rysunek 5**).
 2. Zwolnić blokadę zabezpieczającą wyrobu, delikatnie naciskając czerwony przycisk zabezpieczający w kierunku pokazanym na **Rysunku 6**.
 3. Rozpocząć rozprężanie stentu, powoli obracając pokrętko wyrobu w kierunku pokazanym na **Rysunku 7**.
- Uwaga:** W przypadku napotkania dużego oporu pokrętkła przed rozprężeniem stentu nie wolno rozpręzać z użyciem siły. Ostrożnie wycofać system stentu bez rozprężania stentu.
4. Obracanie pokrętkła spowoduje wycofanie koszulki do wycofywania znad stentu.
- Uwaga:** Wzrokowo potwierdzić, że znaczniki cieniodajne na stencie są nadal wyrównane z żądaną pozycją. Zmienić pozycję, jeśli to konieczne.
- Uwaga:** Rozprężanie stentu rozpocznie się w momencie, gdy dystalne znaczniki cieniodajne na stencie przesuną się poza pasek znacznika koszulki (znaczniki koszulki i stentu są pokazane na **Rysunku 1**). Po przyłgnięciu stentu do ściany naczynia zmiana pozycji stentu nie jest zalecana. Ponowne uchwylenie lub ponowne schowanie do koszulki uwalniającego lek stentu Zilver PTX do naczyń obwodowych nie jest możliwe, ponieważ koszulki do wycofywania stentu nie można ponownie wprowadzić. Informacje dotyczące pominiętych zmian chorobowych można znaleźć w części **Umieszczanie wielu stentów** niniejszej instrukcji użycia.
- 5. Pełne rozprężenie stentu na całej długości nastąpi wtedy, gdy koniec dystalny koszulki do wycofywania zostanie wycofany poza proksymalne znaczniki cieniodajne na stencie (**Rysunek 8**).

Po rozprężeniu stentu

1. Pod kontrolą fluoroskopową wycofać system podawania razem jako całość po przewodniku do koszulki wprowadzającej, a następnie z ciała pacjenta. Zdjąć system podawania z przewodnika.
- Uwaga:** Jeśli po rozprężeniu stentu wystąpi opór podczas wycofywania systemu podawania, wówczas należy ostrożnie wyjąć system podawania i przewodnik razem jako całość.
- Jeśli podczas wyjmowania systemu podawania i przewodnika razem jako całość nadal występuje opór, wówczas należy wyjąć przewodnik, system podawania i koszulkę wprowadzającą razem jako całość.
2. Wykonać angiogram tętnicy, aby potwierdzić pełne rozprężenie wyrobu. Jeśli w jakimkolwiek miejscu na długości zmiany chorobowej doszło do niepełnego rozprężenia stentu, wówczas można wykonać rozszerzenie balonem po rozprężeniu (standardowy zabieg PTA) według decyzji lekarza.
- Uwaga:** Ograniczenia przepływu występujące po rozprężeniu stentu (np. resztkowe zwężenie proksymalne lub dystalne albo rozwarstwienie, słaby odpływ dystalny) mogą zwiększać ryzyko utworzenia się skrzepu w stencie. Należy ocenić napływ i odpływ po zakończeniu zabiegu oraz rozważyć podjęcie dodatkowych środków (np. wykonanie dodatkowego zabiegu PTA, dodatkowego stentowania lub pomostowania dystalnego), jeśli są konieczne, w celu zapewnienia dobrego napływu i odpływu.
- 3. Wyjąć przewodnik i koszulkę wprowadzającą z ciała pacjenta.
- 4. Zamknąć ranę dostępową w odpowiedni sposób.
- 5. Wyrzucić zgodnie z wytycznymi danej placówki.

PIŚMIENICTWO

Niniejszą instrukcję użycia opracowano na podstawie doświadczeń lekarzy i/lub ich publikacji. W celu uzyskania informacji na temat dostępnego piśmiennictwa należy się zwrócić do lokalnego przedstawiciela handlowego firmy Cook.

UTYLIZACJA WYROBÓW

Ten wyrób może być zanieczyszczony potencjalnie zakaźnymi substancjami pochodzenia ludzkiego i powinien być zwiniony w celu usunięcia zgodnie z wytycznymi placówki.

INFORMACJE O PROWADZENIU PACJENTA

Należy poinformować pacjenta zgodnie z wymaganiami o stosownych ostrzeżeniach, środkach ostrożności, przeciwwskazaniach, krokach do podjęcia i ograniczeniach zastosowania, o których pacjent powinien wiedzieć.

Do zlokalizowania podsumowania dotyczącego bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej (SSCP) tego produktu, jeśli jest dostępne może służyć strona internetowa EUDAMED (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>) oraz BUDI (0827002CIRL202011054026AM).

Dostęp do informacji przeznaczonych dla pacjentów można uzyskać na stronie cookmedical.eu/patient-implant-information.

ZGŁASZANIE POWAŻNYCH INCYDENTÓW

Wszelkie poważne incydenty związane z tym wyrobem należy zgłaszać firmie Cook Medical i właściwemu organowi kraju, w którym wyrób był używany.

PORTUGUÊS

STENT PERIFÉRICO COM ELUIÇÃO DE FÁRMACO ZILVER® PTX®

DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO

O stent periférico com eluição de fármaco Zilver PTX é um stent autoexpansível fabricado em liga de níquel-titânio (nítinol) e revestido com o fármaco paclitaxel. Marcadores de ouro em cada extremidade do stent garantem a visibilidade sob fluoroscopia. O stent é um tubo flexível com ranhuras que é pré-carregado num sistema de colocação de 2,1 mm (6 Fr). A expansão do stent é controlada pela rotação do botão rotativo existente no punho do sistema de colocação.

Tabela 1: Visão geral das características do stent periférico com eluição de fármaco Zilver PTX e do sistema de colocação

Stent periférico com eluição de fármaco Zilver PTX	
Comprimentos de stents disponíveis	40 mm, 60 mm, 80 mm, 100 mm, 120 mm, 140 mm
Diâmetros de stent disponíveis	5 mm, 6 mm, 7 mm, 8 mm
Material do stent	Liga de níquel-titânio (Nítinol) com marcadores de ouro
Revestimento de fármaco	Paclitaxel
Sistema de colocação	
Comprimentos disponíveis do sistema de colocação	80 cm, 125 cm
Compatibilidade de fio guia	0,89 mm (0,035 inch)
Diâmetro externo do sistema de colocação	2,1 mm (6 Fr)
Bainha introdutora	6 Fr (DI mínimo de 2,1 mm)

Os stents periféricos com eluição de fármaco Zilver PTX são revestidos com paclitaxel IFA (ingrediente farmacêutico ativo) utilizando um processo patenteado. Não estão envolvidos excipientes, polímeros, transportadores, agentes de ligação, outros materiais, ou outras modificações de dispositivos.

O paclitaxel pode ser extraído da casca, ramos, agulhas da árvore teixo ou o paclitaxel pode ser produzido através da fermentação de células vegetais utilizando uma estirpe de células vegetais dedicada. Em ambos os casos, o paclitaxel é purificado e concentrado por cromatografia de coluna, cristalização e recristalização.

Características de desempenho

As funções e principais características deste dispositivo são descritas abaixo.

Sistema de colocação - a função do sistema de colocação é a de fazer avançar o stent através de uma bainha introdutora de 6 Fr, sobre um fio guia de 0,035 inch pré-posicionado na sua localização pretendida. Mantém a posição do stent durante a expansão.

O sistema de colocação tem as seguintes características (Fig.1):

- Comprimentos do sistema de colocação de 80 cm ou 125 cm para a aproximação à localização-alvo.
- Ponta do sistema de colocação
 - Atraumática - A ponta é concebida para ser atraumática para a anatomia.
 - Flexível - a ponta é concebida para ser flexível durante a introdução e retirada do corpo.
- Radiopacidade - a banda de marcação distal permite a visibilidade fluoroscópica do sistema de colocação.
- Bainha de retração - o stent é colocado através de uma retirada controlada da bainha de retração utilizando o botão rotativo. O batente do stent mantém a posição de stent à medida que a bainha é retirada proximalmente para revelar o stent.
- Bainha de estabilização - proporciona apoio flexível e proteção para a bainha de retração e para o cateter interno durante a introdução e retirada do dispositivo.
- Botão rotativo - permite a expansão do stent com uma só mão, passo a passo. Não permite a recaptura do stent.
- Dispositivo de segurança - impede a rotação do botão rotativo antes da expansão prevista do stent. Deve ser desativado para iniciar a expansão na localização-alvo.
- Conector Luer - permite a fixação de uma seringa para irrigar o lúmen do fio guia e a localização do stent no interior do sistema de colocação, antes da introdução no corpo. O conector permite que a o fio guia saia proximalmente durante a introdução.

Stent - O stent tem como função exercer uma força radial direcionada para fora sobre o lúmen interior do vaso, estabelecendo a permeabilidade na área onde foi implantado o stent. É revestido com o fármaco paclitaxel. A tabela 3 apresenta os tamanhos do stent e a quantidade total nominal de paclitaxel em cada stent com base na densidade de dose estabelecida de 3 µg/mm².

O stent Zilver PTX tem as seguintes características:

- O stent é fabricado de liga de níquel-titânio (nitinol), o que permite a sua auto-expansão à temperatura corporal após a sua expansão.
- Radiopacidade - Marcadores de ouro em cada extremidade do stent proporcionam visibilidade sob fluoroscopia.
- O revestimento de fármaco de paclitaxel (PTX) no stent reduz a reestenose, inibindo a proliferação de células musculares lisas e a hiperplasia neointimal após a expansão.
- O stent consiste num tubo flexível com ranhuras, concebido para conferir suporte a um vaso, mantendo a flexibilidade do mesmo aquando da expansão.
- O stent destina-se ao implante de forma permanente.

Compatibilidade do dispositivo

- Fio guia de 0,89 mm (0,035 inch)
- Bainha introdutora de 6 Fr com um DI mínimo de 2,1 mm
- Seringa
- Balões de dilatação. Para a pré- e pós-dilatação, recomenda-se um cateter de balão de tamanho adequado
- Soro fisiológico ou solução de soro fisiológico heparinizado
- Meios de contraste*

* Nota: A parte exterior do sistema de colocação é compatível com os meios de contraste. O dispositivo não deve ser irrigado com meios de contraste (consulte a secção Precauções)

Informação qualitativa e quantitativa

Cada stent é composto por liga de níquel-titânio (nitinol), marcadores de ouro e fármaco paclitaxel.

Tabela 2: Informação qualitativa e quantitativa

Informação qualitativa Material do dispositivo		Informação quantitativa Peso (g)
Liga de níquel-titânio (Nitinol)	Stent	Até 0,50
Ouro	Marcadores de ouro	Até 0,0080
Paclitaxel	Fármaco	Ver abaixo

A tabela 3 apresenta os tamanhos do stent e a quantidade total nominal de paclitaxel em cada stent com base na densidade de dose estabelecida de 3 µg/mm².

Tabela 3: Tamanhos do stent e quantidade total de paclitaxel

Tamanho do stent (diâmetro x comprimento, mm)	6 Fr
	Paclitaxel total (µg/stent)
5 x 40	383
6 x 40	383
7 x 40	383
8 x 40	356
5 x 60	552
6 x 60	552
7 x 60	552
8 x 60	579
5 x 80	722
6 x 80	722
7 x 80	722
8 x 80	757
5 x 100	934
6 x 100	934
7 x 100	934
8 x 100	935
5 x 120	1103
6 x 120	1103
7 x 120	1103
8 x 120	1112
5 x 140	1273
6 x 140	1273
7 x 140	1273

População de doentes

Doentes adultos com doença vascular sintomática das artérias femoropoplíteas acima do joelho.

Utilizadores previstos

Este dispositivo deve ser utilizado exclusivamente por um profissional de saúde com a formação adequada. Este produto destina-se a ser utilizado por médicos experientes e treinados em técnicas vasculares de diagnóstico e terapêutica. Devem empregar-se as técnicas padrão de procedimentos vasculares terapêuticos.

Contacto com o tecido corporal

Este dispositivo tem contacto com tecido corporal e sangue, de acordo com a sua utilização prevista.

Princípios de funcionamento

O dispositivo Zilver PTX é colocado sobre um fio guia pré-posicionado e avançado através de uma bainha introdutora, até à localização-alvo. As bandas marcadoras vasculares na extremidade distal do sistema de colocação proporcionam visibilidade sob fluoroscopia durante a introdução e expansão do stent.

Não é possível carregar manualmente o stent. Uma vez na sua posição, a expansão do stent é controlada pela rotação do botão rotativo existente no punho do sistema de colocação. Após a expansão, o stent tem como função exercer uma força radial direcionada para fora sobre o lúmen interior do vaso, estabelecendo a permeabilidade na área onde foi implantado o stent. O stent foi concebido para fornecer suporte, bem como para manter a flexibilidade no vaso após a sua expansão.

O revestimento de fármaco de paclitaxel (PTX) reduz a reestenose, inibindo a proliferação de células musculares lisas e a hiperplasia neointimal após a expansão.

UTILIZAÇÃO PREVISTA

O stent periférico com eluição de fármaco Zilver® PTX® é destinado a melhorar a permeabilidade luminal ao transmitir uma força radial externa na parede interna das artérias femoropoplíteas acima do joelho.

INDICAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

O stent periférico com eluição de fármaco Zilver® PTX® destina-se a ser utilizado para o tratamento de lesões sintomáticas *de novo* ou reestenóticas em doenças vasculares nativas das artérias femoropoplíteas acima do joelho com diâmetro do vaso de referência de 4 mm a 7 mm.

Para evitar o envolvimento da artéria femoral comum, a extremidade proximal do stent deve ser colocada, pelo menos, 1 cm abaixo da origem da artéria femoral superficial. Para evitar o envolvimento da artéria poplíteia abaixo do joelho, a extremidade distal do stent deve ser colocada acima do plano dos epicondilos femorais.

BENEFÍCIOS CLÍNICOS

- Melhora a permeabilidade luminal (fluxo sanguíneo) através das artérias femoropoplíteas acima do joelho
- Reduz as reintervenções
- Melhora a qualidade de vida do doente

CONTRAINDICAÇÕES

- Estenoses que não possam ser dilatadas para permitir a passagem da bainha introdutora.
- Colocação de um stent num vaso arterial em que uma fuga com origem na artéria possa ser exacerbada pelo mesmo.
- Doentes que não podem receber terapêutica antiplaquetária e/ou anticoagulante apropriada.

ADVERTÊNCIAS

- **Foi identificado um indicador de risco aumentado de mortalidade tardia após a utilização de balões revestidos de paclitaxel e stents com eluição de paclitaxel para doença das artérias femoropoplíteas, que teve início aproximadamente 2 a 3 anos após o tratamento em comparação com a utilização de dispositivos não revestidos de fármacos. Não há certeza em relação à grandeza e ao mecanismo do risco aumentado de mortalidade tardia, incluindo o impacto da exposição repetida ao dispositivo revestido de paclitaxel. Os médicos devem discutir este indicador de mortalidade tardia e os benefícios e os riscos de todas as opções de tratamento disponíveis com os seus doentes.**
- Pessoas alérgicas à liga de níquel-titânio (nitinol) podem ter uma reação alérgica a este implante.
- As pessoas alérgicas ao paclitaxel ou a compostos estruturalmente relacionados podem sofrer uma reação alérgica a este implante.
- Não implante stents com uma quantidade total de fármaco superior a 3 mg de paclitaxel. A segurança e eficácia da implantação de múltiplos stents periféricos com eluição de fármaco Zilver PTX com uma quantidade máxima total de fármaco até 3 mg de paclitaxel (ou seja, um comprimento total de 320 mm) foram estabelecidas em estudos clínicos.^{1,2,3,4} A dose total de 3 mg de paclitaxel também não está associada a efeitos toxicológicos genotóxicos ou reprodutivos, embora tenham sido notificados efeitos toxicológicos genotóxicos ou reprodutivos adversos para doses muito mais elevadas de paclitaxel superiores a 20 vezes o máximo permitido no tratamento com o stent com eluição de fármaco Zilver PTX.^{5,6} A margem de segurança para o stent com eluição de fármaco Zilver PTX foi ainda verificada em estudos com animais que demonstraram a ausência de efeitos sistémicos ou regionais após a colocação dos stents com eluição de fármaco Zilver PTX com densidades de dose de paclitaxel até quatro vezes o nível nominal (ou seja, 12 µg/mm² em vez dos 3 µg/mm² nominais), ou após a colocação de stents com eluição de fármaco Zilver PTX com mais de três vezes a dose clínica máxima total (ou seja, 10,5 mg em vez do máximo clínico de 3 mg).
- Este dispositivo de uso único não foi concebido para reutilização. Tentativas de reprocessamento, reesterilização e/ou reutilização podem levar à contaminação com agentes biológicos ou químicos e/ou falha de integridade mecânica do dispositivo.
- Inspeccione visualmente a integridade da embalagem esterilizada. Não utilize se a embalagem estéril estiver danificada ou tiver sido acidentalmente aberta antes da utilização.
- Inspeccione visualmente o dispositivo com particular atenção a vincos, dobras e ruturas. Se detetar alguma anomalia que impeça o funcionamento correto, não utilize. Informe a Cook Medical para obter a autorização de devolução.
- A permanência de restrições ao fluxo após a expansão do stent (p. ex., estenose ou dissecação residual proximal ou distal, ou fluxo de saída distal insuficiente) pode aumentar o risco de trombose do stent. Os fluxos de entrada e saída devem ser avaliados no fim do procedimento, devendo ser consideradas medidas adicionais (p. ex., PTA adicional, colocação de stent auxiliar ou bypass distal), se necessário, para manter fluxos de entrada e saída adequados.
- O stent destina-se ao implante de forma permanente.
- Não é recomendado que as mulheres que estejam grávidas ou que tencionem engravidar nos 12 meses seguintes, ou os homens que tencionem ser pais nos 9 meses seguintes, recebam um stent periférico com eluição de fármaco Zilver PTX, uma vez que os efeitos reprodutivos e genotóxicos sobre os sujeitos humanos são desconhecidos. A amamentação deve ser evitada durante 6 meses após a implantação do produto, uma vez que existe um potencial de reação adversa em lactentes amamentados devido à exposição a paclitaxel.

PRECAUÇÕES

Antes da utilização

- Este dispositivo deve ser utilizado exclusivamente por um profissional de saúde com a formação adequada.
- Este produto destina-se a ser utilizado por médicos experientes e treinados em técnicas vasculares de diagnóstico e terapêutica. Devem empregar-se as técnicas padrão de procedimentos vasculares terapêuticos.
- O dispositivo não está indicado para utilização no tratamento da reestenose no stent.
- Não armazenar a temperatura superior a 25 °C (77 °F), sendo permitidas variações entre 15 °C e 30 °C (59 °F e 86 °F). Armazene num local escuro, seco e fresco. Evite a exposição prolongada à luz. O dispositivo deve ser protegido da humidade.
- Deve ter-se cuidado ao administrar paclitaxel concomitantemente com substratos ou inibidores conhecidos das isoenzimas CYP2C8 e CYP3A4 do citocromo P450.
- A terapêutica antiagregante plaquetária/anticoagulante deve ser administrada durante e após o procedimento, de acordo com os cuidados habituais da instituição.
- Caso se pretenda colocar vários stents de forma sobreposta, estes devem ter composição semelhante (ou seja, liga de níquel-titânio (nitinol)).



Este símbolo no rótulo indica os componentes do sistema de colocação contém cobalto (Co) a um nível acima de 0,1% p/p, o qual é uma substância tóxica para a reprodução e cancerígena (Classe 1B). Contudo, os componentes do sistema de colocação contém cobalto como a liga de cobalto (ou liga de aço inoxidável contendo cobalto), o qual não representa um risco acrescido de cancro ou efeito reprodutivo adverso de acordo com as atuais evidências científicas.

Manuseamento do dispositivo

- A manipulação do stent periférico com eluição de fármaco Zilver PTX requer controlo fluoroscópico.
- Não exponha o sistema de colocação a solventes orgânicos (p. ex., álcool).
- Não utilize sistemas de injeção elétricos com o sistema de colocação.
- Não irrigue o dispositivo com meios de contraste.
- Não tente retirar o stent do sistema introdutor antes da utilização.
- Um fio guia rígido de 0,89 mm (0,035 inch) deve ser utilizado durante o avanço, a expansão e a remoção, para garantir um suporte adequado do sistema. Caso sejam utilizados fios guia hidrófilos, têm de ser mantidos totalmente ativados. A utilização de um fio guia de menor diâmetro pode acabar por resultar na expansão parcial do stent. As possíveis consequências de uma expansão parcial são:
 - prolongamento do procedimento (p. ex., exposição adicional a radiação/contraste)
 - necessidade de stent adicional
 - intervenção secundária (p. ex., incisão do vaso).
- Caso sinta resistência durante a progressão do sistema de colocação, não force a passagem. Retire o sistema de colocação e substitua-o por um novo dispositivo. Se continuar a forçar a passagem, pode acabar por originar a expansão parcial do stent. As possíveis consequências de uma expansão parcial são:
 - prolongamento do procedimento (p. ex., exposição adicional a radiação/contraste)
 - necessidade de stent adicional
 - intervenção secundária (p. ex., incisão do vaso).
- Durante a introdução ou a expansão, um torção nenhuma parte do sistema de colocação. A torção do dispositivo pode originar dificuldades ou incapacidade para expandir e/ou mover o dispositivo sobre o fio guia.
- Certifique-se de que o dispositivo de segurança vermelho não é acidentalmente pressionado antes de se pretender expandir o stent.

Colocação do stent

- Antes de separar o dispositivo de segurança, certifique-se de que a extremidade distal da bainha de estabilização se encontra dentro da bainha introdutora. Se não o fizer, pode causar danos no stent e/ou compressão do stent após a expansão.
- Se for sentida uma resistência elevada no início da expansão, não force a expansão. Retire cuidadosamente o sistema de colocação sem expandir o stent e substitua por um novo dispositivo.
- Depois de o stent estar em aposição na parede do vaso, não se recomenda o reposicionamento do stent. Após o início da expansão do stent, a bainha de retração do stent não pode ser novamente avançada nem o stent pode ser recapturado.

Remoção do dispositivo

- Após a expansão do stent, se sentir resistência durante a remoção do sistema de colocação, remova cuidadosamente o sistema de colocação e o fio guia em conjunto como uma unidade.
- Se ainda sentir resistência durante a remoção do sistema de colocação e do fio guia como uma unidade, remova o fio guia, o sistema de colocação e a bainha introdutora em conjunto como uma unidade.

Pós-procedimento

- A avaliação periódica do dispositivo é recomendada durante o período de permanência.
- Os danos/desalojamento de um stent colocado podem ocorrer com procedimentos adicionais.

1. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Zeller T, Roubin GS, Burket MW, Khatib Y, Snyder SA, Ragheb AO, White JK, Machan LS; Zilver PTX Investigators. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4:495-504. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962324.

2. Dake MD, Scheiner D, Tepe G, Tessarek J, Fanelli F, Bosiers M, Ruhlmann C, Kaveladze Z, Lottes AE, Ragheb AO, Zeller T; Zilver PTX Single-Arm Study Investigators. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther.* 2011;18:613-623. doi: 10.1583/11-3560.1.

3. Yokoi H, Ohki T, Kichikawa K, Nakamura M, Komori K, Nanto S, O'Leary EE, Lottes AE, Snyder SA, Dake MD. Zilver PTX post-market surveillance study of paclitaxel-eluting stents for treating femoropopliteal artery disease in Japan: 12-month results. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2016;9:271-277. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.035.

4. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Machan LS, Snyder SA, O'Leary EE, Ragheb AO, Zeller T. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation.* 2016;133:1472-1483. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900.

5. Tinwell H and Ashby J. Genetic toxicity and potential carcinogenicity of taxol. *Carcinogenesis* 1994; 15 (8): 1499-1501.

6. Physician's Desk Reference, 52nd edition, Medical Economics Inc, 1998, pp 762-766.



Este símbolo significa que o dispositivo é MR Condicional (é possível realizar exames de RMN com este dispositivo, desde que sejam respeitadas determinadas condições).

Um doente com um stent periférico com eluição de fármaco Zilver PTX pode ser examinado com segurança nas seguintes condições. O não cumprimento destas condições pode resultar em lesões para o doente.

- Valores nominais do campo magnético estático: 1,5 T ou 3 T
- Campo de gradiente espacial máximo: 24 T/m (2400 gauss/cm)
- Excitação RF: circularmente polarizado (CP)
- Tipo de espiral de transmissão RF: espiral de transmissão de corpo inteiro, espiral de transmissão-receção DA da cabeça
- Valor máximo de SAR calculada para todo o corpo: 2,0 W/kg (modo de funcionamento normal)
- Limite da duração do exame: 2,0 w/kg SAR média de corpo inteiro para 15 minutos de RF contínua (uma sequência ou série/exame completa/o sem pausas)
- Artefactos de imagem RM: a presença deste implante pode produzir um artefacto de imagem de 15 mm.

Se a informação sobre um parâmetro específico não for incluída, não há condições associadas a esse parâmetro.

POTENCIAIS ACONTECIMENTOS ADVERSOS

Os potenciais acontecimentos adversos que podem ocorrer incluem: • reação alérgica à terapêutica anticoagulante e/ou antitrombótica, ou ao meio de contraste • reação alérgica à liga de níquel-titânio (nitinol) • aterembolização (síndrome do dedo do pé azul) • aneurisma arterial • rutura de artéria • trombose arterial • fistula arteriovenosa • morte • dissecação • embolia • febre • hematoma/hemorragia • reações de hipersensibilidade • infecção • infecção/formação de abscesso no local de acesso • isquemia em que seja necessária intervenção (bypass ou amputação de dedo do pé, pé ou perna) • oclusão • dor/desconforto • formação de pseudoaneurisma • insuficiência renal • reestenose da artéria em que foi implantado o stent • embolização do stent • posição incorreta do stent • migração do stent • fratura das unidades estruturais do stent • perfuração ou rutura do vaso • vasoespasmos • agravamento da claudicação/dor em repouso.

Apesar de não estarem previstos efeitos sistémicos, consulte o Physicians' Desk Reference para mais informações sobre os potenciais acontecimentos adversos observados com o paclitaxel. Os potenciais acontecimentos adversos, não descritos no livro anteriormente mencionado, podem estar relacionados unicamente com o revestimento de paclitaxel: • reação alérgica/imunitária ao revestimento do fármaco • alopecia • anemia • transfusão de produtos derivados do sangue • sintomas gastrointestinais • discrasia hematológica (incluindo leucopenia, neutropenia e trombocitopenia) • alterações das enzimas hepáticas • alterações histológicas na parede dos vasos, que incluem inflamação, lesões celulares ou necrose • mialgia/artralgia • miossupressão • neuropatia periférica.

APRESENTAÇÃO

Fornecido esterilizado pelo gás óxido de etileno. A película exterior da bolsa não é estéril e protege o conteúdo da luz e humidade. A bolsa interior é a barreira estéril e é uma embalagem de abertura fácil. Após a esterilização, a bolsa é ainda embalada numa caixa.

Este dispositivo é acompanhado por um cartão de implante, que deve ser entregue ao doente depois de ser preenchido pelo profissional de saúde.

INDICADOR DE MORTALIDADE TARDIA PARA DISPOSITIVOS REVESTIDOS DE PACLITAXEL

Uma meta-análise de ensaios controlados aleatorizados, publicada em dezembro de 2018 por Katsanos et al.⁷, identificou um risco aumentado de mortalidade tardia aos 2 anos e depois para balões revestidos de paclitaxel e stents de eluição de paclitaxel utilizados para tratamento de doença arterial femoropoplíteia.

Em resposta a estes dados, a FDA realizou uma meta-análise ao nível de doentes dos dados de seguimento a longo prazo dos ensaios pivô aleatorizados anteriores à autorização de introdução no mercado de dispositivos revestidos de paclitaxel utilizados para tratamento da doença femoropoplíteia, utilizando dados clínicos disponíveis até maio de 2019. A meta-análise demonstrou igualmente um indicador de mortalidade tardia em participantes nos estudos tratados com dispositivos revestidos de paclitaxel em comparação com doentes tratados com dispositivos não revestidos. Especificamente, nos 3 ensaios aleatorizados com um total de 1090 doentes e dados aos 5 anos disponíveis, a taxa de mortalidade bruta foi de 19,8% (intervalo de 15,9%–23,4%) em doentes tratados com dispositivos revestidos de paclitaxel em comparação com 12,7% (intervalo de 11,2%–14,0%) em participantes tratados com dispositivos não revestidos. O risco relativo de mortalidade aumentada aos 5 anos foi de 1,57 (intervalo de confiança de 95% de 1,16–2,13), que corresponde a um aumento relativo de 57% da mortalidade de doentes tratados com dispositivos revestidos de paclitaxel.

Conforme apresentado na Reunião da Comissão Consultiva da FDA (FDA Advisory Committee Meeting), em junho de 2019, uma meta-análise independente de dados similares ao nível dos doentes fornecida pela VIVA Physicians, uma organização de medicina vascular, apresentou resultados similares com uma razão de riscos de 1,38 (intervalo de confiança de 95% de 1,06–1,80). Foram realizadas e estão em curso análises adicionais que foram especificamente concebidas para avaliar a relação da mortalidade com os dispositivos revestidos de paclitaxel. A presença e a grandeza do risco de mortalidade tardia devem ser interpretadas com cuidado devido a múltiplas limitações nos dados disponíveis, que incluem intervalos de confiança amplos devido ao reduzido tamanho da amostra, agrupamento de estudos de diferentes dispositivos revestidos de paclitaxel que não foram concebidos para serem combinados, quantidades substanciais de dados do estudo em falta, ausência de evidências claras de um efeito da dose de paclitaxel na mortalidade e não identificação de mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelas mortes tardias.

Em comparação com dispositivos não revestidos, os balões e os stents revestidos de paclitaxel melhoraram o fluxo sanguíneo para as pernas e diminuíram a probabilidade de repetição de procedimentos para reabertura de vasos sanguíneos bloqueados. Os benefícios dos dispositivos revestidos de paclitaxel (p. ex., redução das reintervenções) devem ser considerados em conjunto com os potenciais riscos (p. ex., mortalidade tardia) em cada um dos doentes.

No estudo clínico aleatorizado de Zilver PTX,⁸ as estimativas da mortalidade de Kaplan-Meier aos 2, 3 e 5 anos foram de 5,4% (intervalo de confiança de 95% de 3,0%–7,9%), 10,3% (7,0%–13,6%) e 19,1% (14,2%–24,1%), respetivamente, para todos os doentes tratados com o dispositivo de tratamento Zilver PTX e de 5,7% (1,8%–9,5%), 10,7% (5,6%–15,9%) e 17,1% (10,0%–24,2%), respetivamente, para os doentes tratados apenas com o dispositivo de controlo de PTA/BMS (P = 0,60). Publicações de estudos observacionais de grande dimensão não identificaram um risco aumentado de mortalidade com o stent de eluição de fármaco (DES) Zilver PTX; Secemsky et al.⁹ referiram taxas de mortalidade comparáveis ao longo de 4 anos para DES e BMS em doentes com claudicação (P = 0,55) e doentes ICM (P = 0,52); Freisinger et al.¹⁰ referiram uma razão de riscos de 1,01 (intervalo de confiança de 95% de 0,83–1,23) aos 5 anos para DES vs. BMS; Katsuki et al.¹¹ referiram uma razão de riscos de 0,89 (intervalo de confiança de 95% de 0,66–1,19) aos 5 anos para dispositivos DES vs. dispositivos sem paclitaxel.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Como os níveis sistémicos após a colocação do stent com paclitaxel nos ensaios clínicos foram extremamente baixos e rapidamente eliminados (C máx. <10 ng/mL; <1 ng/mL após 8 horas), é pouco provável que as possíveis interações de paclitaxel com medicamentos administrados concomitantemente sejam detetáveis.

O metabolismo do paclitaxel é catalisado pelas CYP2C8 e CYP3A4 que são isoenzimas do citocromo P450.

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa com o stent periférico de eluição de fármacos Zilver PTX. Na ausência de estudos clínicos formais de interação medicamentosa, deve ter-se cuidado ao administrar paclitaxel concomitantemente com substratos ou inibidores conhecidos das isoenzimas CYP2C8 e CYP3A4 do citocromo P450.

RECOMENDAÇÕES SOBRE O PRODUTO

Ilustrações

Colocação de vários stents

Caso seja necessário colocar vários stents num doente, de forma a cobrir todo o comprimento da lesão, deve ter-se em atenção as seguintes recomendações:

- No que diz respeito ao local da lesão, deve colocar-se o primeiro stent na área distal seguida pela colocação de stents nos locais proximais (ou seja, um segundo stent deve ser colocado em posição proximal ao stent previamente colocado).
- Os stents colocados em série têm de ficar sobrepostos uns aos outros para uma completa cobertura da lesão.
- Caso se pretenda colocar vários stents de forma sobreposta, estes devem ter composição semelhante (ou seja, liga de níquel-titânio (nitinol)).
- Não implante mais do que uma quantidade máxima de fármaco total de 3 mg de paclitaxel (ou seja, um comprimento total do stent de 320 mm).

Escolha do tamanho do stent

• Após uma avaliação de diagnóstico completa, determine o tamanho adequado do stent. A expansão do stent tem de ser efetuada sob controlo fluoroscópico.

Meça o comprimento da lesão alvo para determinar o comprimento necessário do stent. As partes proximal e distal do stent devem cobrir toda a área-alvo.

Nota: O stent periférico com eluição de fármaco Zilver PTX foi concebido para não encurtar após a expansão.

• O stent é recomendado para utilização nas artérias femoropoplíteas acima do joelho com um diâmetro do vaso de referência de 4 mm a 7 mm.

• Meça o diâmetro do vaso de referência (nas zonas proximal e distal à lesão) e utilize o diâmetro de referência MAIS LARGO como base para escolher o tamanho adequado do stent.

• O tamanho do stent deve ser escolhido de modo que o diâmetro do stent aberto tenha pelo menos mais 1 mm do que o diâmetro do vaso de referência e não mais de 2 mm do que o diâmetro do vaso de referência.

Introdução do stent

1. Inspeção visualmente a integridade da embalagem esterilizada. Não utilize se a embalagem estéril estiver danificada ou tiver sido acidentalmente aberta antes da utilização.
2. Inspeção visualmente o dispositivo com particular atenção a vincos, dobras e ruturas. Se detetar alguma anomalia que impeça o funcionamento correto, não utilize. Informe a Cook Medical para obter a autorização de devolução.
3. Obtenha acesso ao local utilizando uma bainha introdutora de 6 Fr com um D.I. mínimo de 2,1 mm.
4. Para garantir um suporte adequado do sistema, introduza um fio guia de 0,89 mm (0,035 inch). Caso sejam utilizados fios guia hidrófilos, têm de ser mantidos totalmente ativados.
5. A pré-dilatação antes da colocação do stent não é obrigatória e poderá ser feita por opção do médico.
6. Antes de fazer avançar o sistema sobre o fio e introduzir o sistema no corpo, utilize uma seringa para irrigar o lúmen do fio guia do dispositivo e o stent com soro fisiológico normal ou heparinizado através do conector do dispositivo. Não irrigue o dispositivo com meios de contraste. Irrigue o lúmen do fio até que saiam algumas gotas de soro fisiológico pela ponta do dispositivo (**Figura 2**). Em seguida, coloque um dedo sobre o orifício terminal do dispositivo e irrigue-o novamente até poder observar algumas gotas de soro fisiológico a sair entre o fim da bainha e a ponta do dispositivo (**Figura 3**).

7. Katsanos K, et al. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e011245.

8. Dake MD, et al. Paclitaxel-coated Zilver PTX Drug-Eluting Stent treatment does not result in increased long-term all-cause mortality compared to uncoated devices. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019; <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02324-4>

9. Secemsky EM, et al. Drug-eluting stent implantation and long-term survival following peripheral artery revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2636–2638.

10. Freisinger E, et al. Mortality after use of paclitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *Eur Heart J.* 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz698.

11. Katsuki I, et al. Mortality risk following application of a paclitaxel-coated stent in femoropopliteal lesions. *J Endovasc Ther.* 2019; doi:10.1177/1526602819870309

7. Sob fluoroscopia, faça avançar o sistema de colocação sobre o fio guia de 0,89 mm (0,035 inch), através da bainha introdutora, até que os marcadores radiopacos de ouro distais do stent se situem para lá do local da lesão alvo (**Figura 4**).

Nota: Caso sinta resistência durante a progressão do sistema de colocação, não force a passagem. Retire o sistema de colocação e substitua-o por um novo dispositivo.

Nota: Certifique-se de que a extremidade distal da bainha de estabilização se encontra dentro da bainha introdutora.

Atenção: A torção do dispositivo pode originar dificuldades ou incapacidade para expandir e/ou mover o dispositivo sobre o fio guia.

Alinhamento e expansão do stent

1. Sob fluoroscopia, puxe o sistema de colocação para trás até eliminar a folga no sistema de colocação e alinhar os marcadores radiopacos no stent com a lesão (**Figura 5**).

2. Separe o dispositivo de segurança, pressionando suavemente o botão de segurança vermelho no sentido indicado na **Figura 6**.

3. Inicie a expansão do stent, rodando lentamente o botão rotativo do dispositivo no sentido mostrado na **Figura 7**.

Nota: Caso sinta uma elevada resistência no botão rotativo antes da expansão do stent, não force a expansão. Retire cuidadosamente o sistema de stent sem expandir o stent.

4. A rotação do botão rotativo retirará a bainha de retração da sua posição sobre o stent.

Nota: Confirme visualmente se os marcadores radiopacos do stent ainda estão alinhados na posição desejada. Reposicione, se for necessário.

Nota: A expansão do stent começará logo que os marcadores radiopacos distais do stent tiverem avançado para além da banda de marcação da bainha (veja a identificação da bainha e do marcador do stent na **Figura 1**). Depois de o stent estar em aposição na parede do vaso, não se recomenda o reposicionamento do stent. Não é possível recapturar nem reembainhar o stent periférico com eluição de fármaco Zilver PTX, uma vez que a bainha de retração do stent não pode ser novamente avançada. Para obter informações sobre a falha de colocação de stents em lesões, consulte a secção **Colocação de vários stents** nestas instruções de utilização.

5. A expansão de todo o comprimento do stent ocorre quando a extremidade distal da bainha de retração tiver sido recuada além dos marcadores radiopacos proximais do stent (**Figura 8**).

Pós-expansão do stent

1. Sob visualização fluoroscópica, retire todo o sistema de colocação como uma unidade, sobre o fio guia, para o interior da bainha introdutora e para fora do corpo. Retire o sistema de colocação do fio guia.

Nota: Após a expansão do stent, se sentir resistência durante a remoção do sistema de colocação, remova cuidadosamente o sistema de colocação e o fio guia em conjunto como uma unidade.

Se ainda sentir resistência durante a remoção do sistema de colocação e do fio guia como uma unidade, remova o fio guia, o sistema de colocação e a bainha introdutora em conjunto como uma unidade.

2. Faça um angiograma arterial para confirmar se o dispositivo está completamente expandido. Caso o stent não esteja completamente expandido nalgum ponto ao longo da lesão, poderá realizar-se uma dilatação com balão pós-expansão (PTA normal) por opção do médico.

Nota: A permanência de restrições ao fluxo após a expansão do stent (p. ex., estenose ou dissecção residual proximal ou distal, ou fluxo de saída distal insuficiente) pode aumentar o risco de trombose do stent. Os fluxos de entrada e saída devem ser avaliados no fim do procedimento, devendo ser consideradas medidas adicionais (p. ex., PTA adicional, colocação de stent auxiliar ou bypass distal), se necessário, para manter fluxos de entrada e saída adequados.

3. Retire o fio guia e a bainha introdutora do doente.

4. Feche a incisão de acesso, conforme adequado.

5. Elimine de acordo com as diretrizes da instituição.

REFERÊNCIAS

Estas instruções de utilização baseiam-se na experiência de médicos e/ou na respetiva literatura publicada. Consulte o representante local de vendas da Cook para obter informações sobre a literatura disponível.

ELIMINAÇÃO DOS DISPOSITIVOS

Este dispositivo pode ser contaminado com substâncias potencialmente infecciosas de origem humana e deve ser enrolado para eliminação de acordo com as diretrizes institucionais.

INFORMAÇÃO DE ACONSELHAMENTO AOS DOENTES

Informe o doente, conforme necessário, acerca das advertências, precauções, contraindicações, medidas a tomar e limitação de utilização de que o doente deve estar ciente.

Quando disponível, o website EUDAMED (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>), juntamente com o BUDI para este produto (0827002CIRL202011054026AM), pode ser usado para localizar o resumo da segurança e do desempenho clínico (SSCP) para este produto.

A informação orientada para o doente pode ser acessada em cookmedical.eu/patient-implant-information.

NOTIFICAÇÃO DE INCIDENTES GRAVES

Se tiver ocorrido qualquer incidente grave relativamente a este dispositivo deve ser comunicado à Cook Medical e à autoridade competente do país onde o dispositivo foi usado.

ROMÂNĂ

STENT PERIFERIC CU ELUȚIE MEDICAMENTOASĂ ZILVER® PTX®

DESCRIEREA DISPOZITIVULUI

Stentul periferic cu eluție medicamentoasă Zilver PTX este un stent autoexpandabil, fabricat din aliaj de nichel și titan (nitinol) și cu înveliș de medicament paclitaxel. Markerii din aur de la fiecare capăt al stentului asigură vizibilitatea sub control fluoroscopic. Stentul este un tub flexibil, canelat, preîncărcat într-un sistem de portaj de 2,1 mm (6 Fr). Administrarea stentului este controlată prin rotirea roțiței de pe mânerul sistemului de portaj.

Tabelul 1: Prezentarea funcțiilor stentului periferic cu eluție medicamentoasă Zilver PTX și a sistemului de portaj

Stent periferic cu eluție medicamentoasă Zilver PTX	
Lungimi disponibile ale stentului	40, 60, 80, 100, 120, 140 mm
Diametre disponibile ale stentului	5, 6, 7, 8 mm
Materialul stentului	Aliaj de nichel și titan (nitinol) cu markeri de aur
Învelișul medicamentos	Paclitaxel
Sistem de portaj	
Lungimi disponibile ale sistemului de portaj	80, 125 cm
Compatibilitatea firului de ghidaj	0,89 mm (0,035 inch)
Diametrul exterior al sistemului de portaj	2,1 mm (6 Fr)
Teacă introductor	6 Fr (DI minim de 2,1 mm)

Stenturile periferice cu eluție medicamentoasă Zilver PTX sunt învelite cu paclitaxel drept API (ingredient farmaceutic activ) folosind un proces brevetat. Nu este implicat niciun excipient, polimer, purtător, liant sau alt material și nicio altă modificare a dispozitivului.

Paclitaxel se poate extrage din scoarța, crengile, acele arborelui tisă sau se poate produce prin fermentarea celulelor vegetale folosind o tulpină a celei vegetale specifică. În ambele cazuri, paclitaxel este purificat și concentrat prin cromatografie în coloană, cristalizare și recristalizare.

Caracteristici de performanță

Funcția și caracteristicile cheie ale dispozitivului sunt descrise mai jos.

Sistemul de portaj - funcția sistemului de portaj este de a avansa stentul printr-o teacă de introductor de 6 Fr, peste un fir de ghidaj poziționat în prealabil de 0,035 inch în locația preconizată. Acesta menține poziția stentului în timpul administrării.

Sistemul de portaj prezintă următoarele caracteristici (Fig. 1):

- Lungimi ale sistemului de portaj de 80 cm sau 125 cm pentru abordarea locației țintă.
- Vârful sistemului de portaj
 - Atraumatic - vârful este proiectat pentru a fi atraumatic pentru anatomie.
 - Flexibil - vârful este proiectat pentru a fi flexibil în timpul introducerii și retragerii din corp.
 - Radioopacitate - banda markerului distal permite vizibilitatea fluoroscopică a sistemului de portaj.
- Teacă de retragere - stentul este administrat prin retragerea controlată a tecii de retragere folosind roțița. Opritul stentului menține poziția stentului în timp ce teaca se retrage proximal pentru a expune stentul.
- Teacă de stabilitate - asigură sprijinul flexibil și protecție pentru teaca de retragere și cateterul intern în timpul introducerii și retragerii dispozitivului.
- Roțiță - permite administrarea cu o singură mână, pas cu pas, a stentului. Nu permite recuperarea stentului.
- Încăzător de siguranță - împiedică rotirea roțiței înainte de administrarea preconizată a stentului. Trebuie să nu fie activat pentru a iniția administrarea la locația țintă.
- Ambou Luer - permite atașarea unei seringi pentru a spăla lumenul firului de ghidaj și locația stentului din interiorul sistemului de portaj înainte de introducerea în corp. Amboul permite firului de ghidaj să iasă proximal în timpul introducerii.

Stent - stentul este conceput să aplice o forță radială spre exterior, asupra lumenului interior al vasului sanguin, stabilind permeabilitatea regiunii cu stent. Are înveliș din medicamentul paclitaxel. Tabelul 3 prezintă dimensiunile de stent și cantitatea nominală totală de paclitaxel de pe fiecare stent, pe baza densității stabilite a dozei de 3 µg/mm².

Stentul Zilver PTX are următoarele caracteristici:

- Stentul este fabricat din aliaj de nichel și titan (nitinol), ceea ce îi permite să se autoîncăldă la temperatura corpului după administrare.
- Radioopacitate - markerii din aur de la fiecare capăt al stentului asigură vizibilitatea sub control fluoroscopic.
- Învelișul de medicament paclitaxel (OTX) de pe stent reduce restenoza inhibând proliferarea celulelor musculare netede și hiperplazia neointimală după administrare.
- Stentul este un tub flexibil cu fante, conceput să ofere susținere și să mențină concomitent flexibilitatea în vasul sanguin la administrare.
- Stentul este destinat implantării permanente.

Compatibilitatea dispozitivului

- Fir de ghidaj de 0,89 mm (0,035 inch)

- Teacă introductor de 6 Fr cu diametru intern de cel puțin 2,1 mm
- Seringă
- Baloane de dilatare. Se recomandă utilizarea unui cateter cu balon de mărime adecvată pentru pre-dilatare și post-dilatare
- Ser fiziologic sau soluție salină heparinizată
- Substanță de contrast*

* Notă: Partea exterioară a sistemului de portaj este compatibilă cu substanța de contrast. Dispozitivul nu trebuie spălat folosind substanță de contrast (consultați secțiunea Precauții)

Informații calitative și cantitative

Fiecare stent este alcătuit din aliaj de nichel și titan (nitinol), markeri de aur și medicament paclitaxel.

Tabelul 2: Informații calitative și cantitative

Informații privind calitatea Materialul dispozitivului		Informații privind cantitatea Greutate (g)
Aliaj de nichel și titan (nitinol)	Stent	Până la 0,50
Aur	Markeri de aur	Până la 0,0080
Paclitaxel	Medicament	A se vedea mai jos

Tabelul 3 prezintă dimensiunile de stent și cantitatea nominală totală de paclitaxel de pe fiecare stent, pe baza densității stabilite a dozei de 3 μg/mm².

Tabelul 3: Dimensiuni de stent și cantitatea totală de paclitaxel

Dimensiunea stentului (diametru x lungime, mm)	6 Fr	
	Paclitaxel total (μg/stent)	
5 x 40	383	
6 x 40	383	
7 x 40	383	
8 x 40	356	
5 x 60	552	
6 x 60	552	
7 x 60	552	
8 x 60	579	
5 x 80	722	
6 x 80	722	
7 x 80	722	
8 x 80	757	
5 x 100	934	
6 x 100	934	
7 x 100	934	
8 x 100	935	
5 x 120	1103	
6 x 120	1103	
7 x 120	1103	
8 x 120	1112	
5 x 140	1273	
6 x 140	1273	
7 x 140	1273	

Populația de pacienți

Pacienți adulți cu boală vasculară simptomatică a arterelor femuropoplitee de deasupra genunchiului.

Utilizator propus

Utilizarea acestui dispozitiv este permisă exclusiv profesioniștilor din domeniul sănătății instruiți corespunzător. Acest produs este destinat utilizării de către medici instruiți și cu experiență în tehnicile de diagnosticare și de intervenție la nivel vascular. Trebuie să fie utilizate tehnicile standard ale procedurilor intervenționale vasculare.

Contactul cu țesutul corporal

Acest dispozitiv intră în contact cu țesutul corporal și cu sânge, conform destinației de utilizare.

Principiile de operare

Dispozitivul Zilver PTX este așezat peste un fir de ghidaj poziționat în prealabil și avansat printr-o teacă de introductor în locația țintă. Benzile markerului radioopac de la capătul distal al sistemului de portaj asigură vizibilitatea sub control fluoroscopic în timpul introducerii și administrării stentului.

Încărcarea manuală a stentului nu este posibilă. După ce este în poziție, administrarea stentului este controlată prin rotirea roții de pe mânerul sistemului de portaj. După administrare, stentul este conceput să aplice o forță radială spre exterior, asupra lumenului interior al vasului sanguin, stabilind permeabilitatea regiunii cu stent. Stentul este conceput să ofere sprijin, dar și să mențină flexibilitatea vasului la administrare.

Învelșul de medicament paclitaxel (OTX) reduce restenoza inhibând proliferarea celulelor musculare netede și hiperplazia neointimală după administrare.

DESTINAȚIE DE UTILIZARE

Stentul periferic cu eluție medicamentoasă Zilver® PTX® este destinat îmbunătățirii permeabilității lumenale prin exercitarea unei forțe radiale puternice asupra peretelui interior al arterelor femuropoplitee de deasupra genunchiului.

INDICAȚII DE UTILIZARE

Stentul periferic cu eluție medicamentoasă Zilver® PTX® este indicat pentru tratamentul leziunilor simptomatice *de novo* sau restenotice în boala vasculară nativă a arterelor femuropoplitee de deasupra genunchiului cu diametrul vascular de referință cuprins între 4 mm și 7 mm.

Pentru a evita implicarea arterei femurale comune, capătul proximal al stentului trebuie plasat cu cel puțin 1 cm dedesubtul originii arterei femurale superficiale.

Pentru a evita implicarea porțiunii de sub genunchi a arterei poplitee, capătul distal al stentului trebuie plasat deasupra planului epicondiliilor femurului.

BENEFICIILE CLINICE

- Îmbunătățește permeabilitatea lumenală (fluxul sanguin) la nivelul arterelor femuropoplitee de deasupra genunchiului
- Reduce intervențiile
- Îmbunătățește calitatea vieții pacientului

CONTRAINDICAȚII

- Stenoze care nu pot fi dilatate pentru a permite trecerea tecii de introducere.
- Stentarea unui vas arterial în care scurgerile arteriale ar putea fi exacerbate de plasarea unui stent.
- Pacienți cărora nu li se poate administra terapie adecvată cu antiplachetare și/sau anticoagulante.

AVERTISMENTE

- **A fost identificat un risc crescut de mortalitate târzie în urma utilizării de baloane cu invelș de paclitaxel și de stenturi cu eluție de paclitaxel pentru boala arterelor femuropoplitee începând la aproximativ 2-3 ani după tratament, comparativ cu dispozitivele fără invelș medicamentos. Există incertitudine în ceea ce privește mărimea și mecanismul riscului de mortalitate târzie, incluzând impactul expunerii repetate la dispozitive cu invelș de paclitaxel. Medicii trebuie să discute cu pacienții despre acest semnal de mortalitate târzie și beneficiile și riscurile opțiunilor de tratament disponibile.**
- Persoanele cu reacții alergice la aliajul de nichel și titan (nitinol) pot suferi o reacție alergică la acest implant.
- Persoanele cu alergii la paclitaxel sau la compușii înrudiți structural pot suferi o reacție alergică la acest implant.
- Nu implantați stenturi cu o cantitate totală de medicament mai mare de 3 mg de paclitaxel. Siguranța și eficacitatea implantarea mai multor stenturi periferice cu eluție de medicament Zilver PTX cu o cantitate maximă totală de medicament de până la 3 mg de paclitaxel (mai exact, o lungime stentată totală de 320 mm) au fost stabilite în studii clinice.^{1,2,3,4} O doză totală de medicament de 3 mg de paclitaxel nu este, de asemenea, asociată cu efecte genotoxice sau toxicologice

1. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Zeller T, Roubin GS, Burket MW, Khatib Y, Snyder SA, Ragheb AO, White JK, Machan LS; Zilver PTX Investigators. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4:495-504. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962324.

2. Dake MD, Scheinert D, Tepe G, Tessarek J, Fanelli F, Bosiers M, Ruhlmann C, Kaveladze Z, Lottes AE, Ragheb AO, Zeller T; Zilver PTX Single-Arm Study Investigators. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther.* 2011;18:613-623. doi: 10.1583/11-3560.1.

3. Yokoi H, Ohki T, Kichikawa K, Nakamura M, Komori K, Nanto S, O'Leary EE, Lottes AE, Snyder SA, Dake MD. Zilver PTX post-market surveillance study of paclitaxel-eluting stents for treating femoropopliteal artery disease in Japan: 12-month results. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2016;9:271-277. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.035.


4. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Machan LS, Snyder SA, O'Leary EE, Ragheb AO, Zeller T. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation.* 2016;133:1472-1483. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900.

asupra funcției de reproducere, deși efectele genotoxice sau toxicologice asupra funcției de reproducere au fost raportate pentru doze mult mai mari de paclitaxel, de peste 20 de ori cantitatea maximă permisă pentru tratamentul cu stentul cu eluție de medicament Zilver PTX.^{5,6} Marja de siguranță pentru stentul cu eluție de medicament Zilver PTX a fost verificată suplimentar în studii pe animale care nu au demonstrat niciun efect sistemic sau regional după introducerea stenturilor cu eluție de medicament Zilver PTX cu doză de paclitaxel la densități de până la de patru ori nivelul nominal (mai exact 12 µg/mm² în loc de valoarea nominală de 3 µg/mm²), sau după introducerea stenturilor cu eluție de medicament Zilver PTX cu o valoare de trei ori mai mare decât doza clinică maximă (mai exact, 10,5 mg în loc de valoarea clinică maximă de 3 mg).

- Acest dispozitiv de unică folosință nu este conceput pentru reutilizare. Încercările de reprocesare, reesterilizare și/sau reutilizare pot duce la contaminarea cu agenți biologici sau chimici și/sau afectarea integrității mecanice a dispozitivului.
- Inspectați vizual integritatea ambalajului steril. A nu se utiliza dacă ambalajul steril este deteriorat sau dacă a fost deschis accidental înainte de utilizare.
- Inspectați vizual dispozitivul pentru a detecta mai ales eventuale răsurci, îndoiri și rupturi. A nu se utiliza dacă este detectată o anomalie care ar face imposibilă funcționarea normală a dispozitivului. Vă rugăm să notificați compania Cook Medical pentru obținerea unei autorizații de retur.
- Restricțiile de debit rămase după administrarea stentului (de ex. stenoză sau disecție reziduală proximală sau distală sau debit de ieșire distal redus) pot crește riscul de producere a trombozei stentului. Debitul de intrare și de ieșire pot fi evaluate la finalizarea procedurii și pot fi luate în considerare măsuri suplimentare (de ex. angioplastie transluminală percutanată suplimentară, stentare cu rol complementar sau bypass distal) dacă este necesar să fie menținute debitul de intrare și de ieșire adecvate.
- Stentul este destinat implantării permanente.
- Nu se recomandă ca femeile care sunt însărcinate sau intenționează să rămână gravide în următoarele 12 luni sau ca bărbații care doresc să aibă copii în următoarele 9 luni să li se implanteze un stent periferic cu eluție de medicament Zilver PTX deoarece nu se cunosc efectele asupra funcției de reproducere și genotoxice la subiecți umani. Alăptarea trebuie evitată timp de 6 luni de la implantarea produsului, deoarece există posibilitatea de apariție a reacțiilor adverse la copiii alăptați în urma expunerii la paclitaxel.

PRECAUȚII

Înainte de utilizare

- Utilizarea acestui dispozitiv este restricționată exclusiv la profesioniștii din domeniul sănătății instruiți.
 - Acest produs este destinat utilizării de către medici instruiți și cu experiență în tehnicile de diagnosticare și de intervenție la nivel vascular. Trebuie să fie utilizate tehnicile standard ale procedurilor intervenționale vasculare.
 - Dispozitivul nu este indicat pentru utilizarea în tratarea restenozei în stent.
 - Nu depozitați la temperaturi mai mari de 25 °C (77 °F), sunt permise variații de la 15 °C la 30 °C (de la 59 °F la 86 °F). A se depozita într-un loc întunecos, uscat și răcoros. A se evita expunerea prelungită la lumină. Dispozitivul trebuie protejat împotriva umezelii.
 - Trebuie să se manifeste precauții atunci când se administrează paclitaxel concomitent cu substraturi cunoscute sau inhibitori cunoscuți ai izoenzimelor CYP2C8 și CYP3A4 ale citocromului P450.
 - Trebuie administrat tratament antiplachetar/anticoagulant în timpul procedurii și după aceasta, conform standardelor de îngrijire medicală ale instituției.
 - Dacă trebuie introduse mai multe stenturi în mod suprapus, acestea trebuie să aibă o compoziție similară (mai exact, aliaj de nichel și titan (nitinol)).
-  Acest simbol de pe etichetă indică faptul că toate componentele sistemului de portaj conțin cobalt (Co) în cantitate de peste 0,1% fracție masică, ceea ce reprezintă o substanță toxică pentru reproducere și un carcinogen (clasa 1B). Cu toate acestea, componentele sistemului de portaj conțin cobalt sub formă de aliaj de cobalt (sau aliaj de oțel inoxidabil ce conține cobalt), ceea ce, conform dovezilor științifice actuale, nu generează risc crescut de cancer sau efecte adverse asupra reproducerii.

Manevrarea dispozitivului

- Manevrarea stentului periferic cu eluție medicamentoasă Zilver PTX necesită control fluoroscopic.
- Nu expuneți sistemul de portaj la solvenți organici (de ex. alcool).
- Nu utilizați sisteme injectomat împreună cu sistemul de portaj.
- Nu spălați dispozitivul cu substanță de contrast.
- Nu încercați să înălțurați stentul din sistemul de introducere înainte de utilizare.
- În timpul manevrării, administrării și scoaterii trebuie utilizat un fir de ghidaj de 0,89 mm (0,035 inch) pentru a se asigura o susținere adecvată a sistemului. Dacă se utilizează fire de ghidaj hidrofili, acestea trebuie păstrate în stare complet activă. Utilizarea unui fir de ghidaj cu diametru mai mic poate avea ca rezultat final administrarea parțială a stentului. Rezultatele posibile ale administrării parțiale sunt
 - Procedura prelungită (de ex. expunerea suplimentară la radiații/substanță de contrast)
 - Necesitatea unui stent suplimentar
 - Intervenția secundară (de ex. incizia vasului)
- Dacă întâmpinați rezistență în timpul avansării sistemului de portaj, nu forțați trecerea. Îndepărtați sistemul de portaj și înlocuiți-l cu un dispozitiv nou. Continuarea forțării trecerii poate cauza, în final, administrarea parțială a stentului. Rezultatele posibile ale administrării parțiale sunt
 - Procedura prelungită (de ex. expunerea suplimentară la radiații/substanță de contrast)
 - Necesitatea unui stent suplimentar
 - Intervenția secundară (de ex. incizia vasului)
- Nu torsionați sistemul de portaj în timpul introducerii sau administrării. Torsionarea dispozitivului poate avea ca rezultat dificultatea sau imposibilitatea administrării și/sau deplasării dispozitivului peste firul de ghidaj.
- Asigurați-vă că închizătorul de siguranță roșu nu este apăsat accidental înainte de momentul în care se dorește administrarea stentului.

Amplasarea stentului

- Înainte de dezactivarea închizătorului de siguranță al dispozitivului, asigurați-vă că teaca de stabilizare are capătul distal în interiorul teicii de introducere. În caz contrar, la administrare se pot produce deteriorarea stentului și/sau comprimarea stentului.
- Dacă se simte o rezistență semnificativă la inițierea administrării, nu forțați administrarea. Îndepărtați cu atenție sistemul de portaj fără a amplasa stentul și înlocuiți-l cu un dispozitiv nou.
- După obținerea unei poziții a stentului la peretele vascular, nu este recomandată re poziționarea stentului. După începerea administrării stentului, teaca de retragere a stentului nu poate fi re-avansată și nici stentul nu poate fi recuperat.

Îndepărtarea dispozitivului

- După administrarea stentului, dacă întâmpinați rezistență în timpul retragerii sistemului de portaj, îndepărtați cu atenție sistemul de portaj și firul de ghidaj, ca o singură unitate.
- Dacă întâmpinați în continuare rezistență în timpul retragerii sistemului de portaj și firului de ghidaj ca o singură unitate, îndepărtați firul de ghidaj, sistemul de portaj și teaca de introducere, ca o singură unitate.

După procedură

- Se recomandă evaluarea periodică a dispozitivului în timpul perioadei de menținere.
- Deteriorarea/dislocarea unui stent amplasat poate apărea în cazul unor proceduri suplimentare.

INFORMAȚII PRIVIND SIGURANȚA ÎN MEDIUL IRM



Acest simbol denotă compatibilitatea RM condiționată a acestui dispozitiv.

Un pacient cu stent periferic cu eluție de medicament Zilver PTX poate fi scanat în siguranță în următoarele condiții. Nerespectarea acestor condiții poate avea ca rezultat vătămare pacientului.

- Valoarea/valorile nominale ale câmpului magnetic static: 1,5 T sau 3 T
- Gradient magnetic spațial maxim: 24 T/m (2400 gauss/cm)
- Excitație RF: Polarizată circular (CP)
- Tip bobină de transmisie RF: Bobină de transmisie la nivelul întregului corp, bobină de transmisie-recepție RF cap
- SAR maximă pentru întregul corp: 2,0 W/kg (mod de funcționare normal)
- Limite privind durata scanării: 2,0 W/kg SAR mediu pentru întregul corp timp de 15 minute de RF continuă (o secvență de scanări sau o serie de scanări consecutive fără pauze)
- Artefact de imagine RM: Prezența acestui implant poate produce un artefact de imagine de 15 mm.

Dacă nu sunt incluse informații despre un anumit parametru, nu există condiții asociate cu parametrul respectiv.

EVENIMENTE ADVERSE POTENȚIALE

Evenimentele adverse potențiale care ar putea apărea includ următoarele: • reacție alergică la anticoagulant și/sau la terapia antiplachetară sau la mediul de contrast • reacție alergică la aliajul de nichel și titan (nitinol) • ateroembolie (sindromul degetului albastru) • anevrism arterial • ruptură arterială • tromboză arterială • fistulă arteriovenoasă • deces • disecție • embolie • febră • hematom/hemoragie • reacții de hipersensibilitate • infecție • infecție/formare de abces la punctul de acces vascular • ischemie care necesită intervenție (bypass sau amputare a degetului de la picior, a laabei piciorului sau a piciorului) • ocluzie • durere/disconfort • formarea unui pseudoanevrism • insuficiență renală • restenoza arterei stențate • embolizarea stentului • malapozitia stentului • migrarea stentului • fracturarea artărilor stentului și perforarea sau ruperea vasului sanguin • vasospasm • înrăutățirea claudicației/durerii în repaus.

Deși nu se anticipează efecte sistemice, consultați Physicians' Desk Reference (Agenda medicală) pentru informații suplimentare privind evenimentele adverse potențiale observate în legătură cu paclitaxel. Evenimentele adverse potențiale, care nu sunt descrise în sursa susmenționată, pot fi strict asociate cu învelișul medicamentos de paclitaxel: • reacție alergică/imunologică la învelișul medicamentos • alopecie • anemie • transfuzia produselor de sânge • simptome gastrointestinale • discrieze sanguină (inclusiv leucopenie, neutropenie, trombocitopenie) • modificări ale enzimelor hepatice • modificări histologice ale peretelui vascular, inclusiv inflamație, leziuni celulare sau necroză • migralgie/artralgie • mielosupresie • neuropatie periferică.

5. Tinwell H and Ashby J. Genetic toxicity and potential carcinogenicity of taxol. *Carcinogenesis* 1994; 15 (8): 1499-1501.

6. Physician's Desk Reference, 52nd edition, Medical Economics Inc, 1998, pp 762-766.

MOD DE PREZENTARE

Furnizat sterilizat cu oxid de etilenă. Punga de folie exterioară nu este sterilă și protejează conținutul împotriva luminii și umezelii. Punga interioară este bariera sterilă și este un ambalaj cu deschidere prin dezlipire. După sterilizare, puna este apoi ambalată într-o cutie.

Acest dispozitiv este însoțit de un card de implant, care trebuie dat pacientului după ce este completat de un profesionist în domeniul sănătății.

SEMNALUL DE MORTALITATE TÂRZIE PENTRU DISPOZITIVELE CU ÎNVELIȘ DE PACLITAXEL

O meta-analiză a studiilor randomizate controlate publicată în decembrie 2018 de Katsanos et al.⁷ a identificat un risc crescut de mortalitate târzie la 2 ani și ulterior pentru baloanele cu înveliș de paclitaxel și stenturile cu eluție de paclitaxel utilizate pentru a trata boala arterelor femoropoplitee.

Ca răspuns la aceste date, FDA a efectuat o meta-analiză la nivel de pacienți a datelor de urmărire pe termen lung din studiile pivotale randomizate, anterioare punerii pe piață, referitoare la dispozitivele cu înveliș de paclitaxel utilizate pentru a trata boala arterelor femoropoplitee, utilizând datele clinice disponibile până în mai 2019. De asemenea, meta-analiza a arătat prezența unui semnal de mortalitate târzie la subiecții cu dispozitive cu înveliș de paclitaxel comparativ cu pacienții tratați cu dispozitive fără înveliș. În mod specific, în 3 studii randomizate cu un total de 1090 de pacienți și cu date disponibile pentru 5 ani, rata brută a mortalității a fost de 19,8% (interval 15,9% – 23,4%) la pacienții tratați cu dispozitive cu înveliș de paclitaxel comparativ cu 12,7% (interval 11,2% – 14,0%) la subiecții tratați cu dispozitive fără înveliș. Riscul relativ de mortalitate crescută la 5 ani a fost de 1,57 (interval de încredere 95% 1,16 – 2,13), valoare care corespunde unei creșteri relative de 57% a mortalității la pacienții tratați cu dispozitive cu înveliș de paclitaxel.

Așa cum s-a arătat în iunie 2019 la reuniunea Comisiei Consultative a FDA, o meta-analiză independentă a datelor similare la nivel de pacienți furnizată de VIVA Physicians, o organizație din domeniul medicinei vasculare, a raportat constatări similare cu un raport de risc de 1,38 (interval de încredere 95% 1,06 – 1,80). S-au desfășurat și sunt în curs de desfășurare analize suplimentare care sunt concepute în mod specific pentru a evalua relația mortalității cu dispozitivele cu înveliș de paclitaxel. Prezența și dimensiunea riscului de mortalitate târzie trebuie interpretate cu precauție, din cauza mulțelor limitări ale datelor disponibile, incluzând intervalele mari de încredere cauzate de volumul redus al eșanșonelor de date, utilizarea combinată a studiilor privind dispozitive diferite cu înveliș de paclitaxel care nu erau destinate a fi utilizate în combinație, volumul semnificativ de date de studiu lipsă, lipsa unei dovezi clare a efectului dozei de paclitaxel asupra mortalității și absența unui mecanism patofiziologic identificat asociat cu decesele târzii.

Baloanele și stenturile cu înveliș de paclitaxel îmbunătățesc debitul sanguin către picioare și reduc probabilitatea de repetare a procedurii de redeschidere a vaselor sanguine blocate comparativ cu dispozitivele fără înveliș. Beneficiile dispozitivelor cu înveliș de paclitaxel (de ex. intervențiile reduse) trebuie luate în considerare la pacienții individuali împreună cu riscurile potențiale (de ex. mortalitatea târzie).

În studiul clinic randomizat privind Zilver PTX,⁸ estimările Kaplan Meier ale mortalității la 2, 3 și 5 ani sunt 5,4% (interval de încredere 95% 3,0% – 7,9%), 10,3% (7,0% – 13,6%) și respectiv 19,1% (14,2% – 24,1%) pentru toți pacienții tratați cu dispozitivul de tratament Zilver PTX și de 5,7% (1,8% – 9,5%), 10,7% (5,6% – 15,9%) și respectiv 17,1% (10,0% – 24,2%), pentru pacienții tratați numai cu dispozitivul de control pentru angioplastie transluminală percutanată/stent fără înveliș ($P = 0,60$). Publicațiile studiilor observaționale de anvergură nu au identificat un risc crescut de mortalitate asociat cu stenturile cu eluție medicamentoasă Zilver PTX; Secemsky et al.⁹ au raportat rate de mortalitate comparabile pe parcursul a 4 ani pentru stenturile cu eluție medicamentoasă și stenturile fără înveliș la pacienții cu claudicație ($P = 0,55$) și la pacienții cu ischemie critică a membrilor ($P = 0,52$); Freisinger et al.¹⁰ au raportat un raport de risc de 1,01 (interval de încredere 95% 0,83 – 1,23) la 5 ani pentru stenturile cu eluție medicamentoasă comparativ cu stenturile fără înveliș; Katsuki et al.¹¹ au raportat un raport de risc de 0,89 (interval de încredere 95% 0,66 – 1,19) la 5 ani pentru stenturile cu eluție medicamentoasă comparativ cu dispozitivele fără paclitaxel.

INTERACȚIUNI CU MEDICAMENTE

Deoarece nivelurile sistemice ale paclitaxel după introducerea stentului în studiile clinice au fost extrem de scăzute și au fost eliminate rapid ($C_{max} < 10$ ng/mL; < 1 ng/mL după 8 ore), este puțin posibil să se detecteze posibile interacțiuni dintre paclitaxel și medicamentele administrate concomitent.

Metabolismul paclitaxel este catalizat de CYP2C8 și CYP3A4, care sunt izoenzime ale citocromului P450.

Nu s-au desfășurat studii oficiale privind interacțiunea cu medicamentele pentru stentul periferic cu eluție medicamentoasă Zilver PTX. În absența unor studii oficiale privind interacțiunea cu medicamentele, trebuie să se manifeste precauție atunci când se administrează paclitaxel concomitent cu substraturi cunoscute sau inhibitori cunoscuți ai izoenzimelor CYP2C8 și CYP3A4 ale citocromului P450.

RECOMANDĂRI DE UTILIZARE A PRODUSULUI

Ilustrații

Amplasarea stenturilor multiple

Dacă este necesară plasarea mai multor stenturi la un pacient, pentru a acoperi lungimea leziunii, trebuie luate în considerare următoarele recomandări:

- În raport cu locul leziunii, zona distală a îngustării trebuie să fie prima pe care se aplică un stent, urmată de zonele proximale (mai exact, un al doilea stent va fi amplasat proximal față de stentul plasat anterior).
- Stenturile amplasate în tandem trebuie să se suprapună pentru a permite acoperirea completă a leziunii.
- Dacă trebuie introduse mai multe stenturi în mod suprapus, acestea trebuie să aibă o compoziție similară (mai exact, aliaj de nichel și titan (nitinol)).
- Nu implantați mai mult de o cantitate maximă totală de medicament de 3 mg de paclitaxel (mai exact, o lungime stentată totală de 320 mm).

Dimensionarea stentului

- Determinați dimensiunea adecvată a stentului după o evaluare diagnostică completă. Administrarea stentului trebuie efectuată sub control fluoroscopic. Măsurati lungimea leziunii vizate pentru a determina lungimea necesară a stentului. Permiteți aspectelor proximal și distal ale stentului să acopere integral zona vizată.
- **Notă:** Stentul periferic cu eluție medicamentoasă Zilver PTX este conceput astfel încât să nu se scurteze la administrare.
- Stentul este recomandat pentru utilizare la nivelul porțiunii de deasupra genunchiului a arterelor femoropoplitee cu diametrul vasului de referință cuprins între 4 mm și 7 mm.
- Măsurati diametrul vasului de referință (proximal și distal față de leziune) și folosiți CEL MAI MARE diametru de referință ca bază pentru alegerea dimensiunii de stent corespunzătoare.
- Dimensiunea stentului trebuie selectată astfel încât diametrul stentului fără constrângeri să fie cu minim 1 mm și maxim 2 mm mai mare decât diametrul vasului de referință.

Introducerea stentului

1. Inspectați vizual integritatea ambalajului steril. A nu se utiliza dacă ambalajul steril este deteriorat sau dacă a fost deschis accidental înainte de utilizare.
2. Inspectați vizual dispozitivul pentru a detecta mai ales eventuale răscăderi, îndoiri și rupturi. A nu se utiliza dacă este detectată o anomalie care ar face imposibilă funcționarea normală a dispozitivului. Vă rugăm să notificați compania Cook Medical pentru obținerea unei autorizații de retur.
3. Accesați locul cu o teacă de 6 Fr cu un diametru intern de cel puțin 2,1 mm.
4. Pentru a asigura o susținere adecvată a sistemului, introduceți un fir de ghidaj de 0,89 mm (0,035 inch). Dacă se utilizează fire de ghidaj hidrofobice, acestea trebuie păstrate în stare complet activă.
5. Predilatara înainte de amplasarea stentului este opțională și rămâne la latitudinea medicului.
6. Înainte de a avansa sistemul pe fir și a-l introduce în corp, utilizați o seringă pentru a spăla lumenul firului de ghidaj al dispozitivului și stentul cu ser fiziologic sau ser fiziologic heparinizat prin amboul dispozitivului. Nu spălați dispozitivul cu substanță de contrast.
- Spălați lumenul firului până când din vârf al dispozitivului ies câteva picături de ser fiziologic (**Figura 2**). Apoi puneți cu grijă un deget peste orificiul final al dispozitivului și spălați din nou până când puteți vedea câteva picături de ser fiziologic ieșind între capătul tecii și vârful dispozitivului (**Figura 3**).
7. Sub control fluoroscopic, avansați sistemul de portaj peste firul de ghidaj de 0,89 mm (0,035 inch), prin teaca de introducere, până când markerii radioopaci distali din aur de pe stent depășesc locul leziunii vizate (**Figura 4**).
- **Notă:** Dacă întâmpinați rezistență în timpul avansării sistemului de portaj, nu forțați trecerea. Îndepărtați sistemul de portaj și înlocuiți-l cu un dispozitiv nou.
- **Notă:** Asigurați-vă că teaca de stabilitate are capătul distal în interiorul tecii de introducere.
- **Atenție:** Torsionarea dispozitivului poate avea ca rezultat dificultatea sau imposibilitatea administrării și/sau deplasării dispozitivului peste firul de ghidaj.

Alinierea și administrarea stentului

1. Sub control fluoroscopic, retrageți sistemul de portaj până la eliminarea oricărui joc din sistemul de portaj și până când markerii radioopaci de pe stent sunt aliniați cu leziunea (**Figura 5**).
2. Dezactivați închizătorul de siguranță al dispozitivului apăsând ușor butonul de siguranță roșu în direcția indicată în **Figura 6**.
3. Inițiați administrarea stentului prin rotirea lentă a roții dispozitivului în direcția prezentată în **Figura 7**.
- **Notă:** Dacă înainte de administrarea stentului întâmpinați rezistență puternică pe roți, nu forțați administrarea. Retrageți cu grijă sistemul cu stent fără a administra stentul.
4. Rotirea roții va retrage teaca de retragere de pe stent.
- **Notă:** Confirmați vizual că markerii radioopaci ai stentului sunt în continuare aliniați cu poziția dorită. Repoziționați dacă este necesar.
- **Notă:** Administrarea stentului va începe odată cu avansarea markerilor radioopaci distali ai stentului dincolo de banda cu rol de marker a tecii (consultați **Figura 1** pentru identificarea markerilor tecii și stentului). După obținerea unei apoziții a stentului la peretele vascular, nu este recomandată repoziționarea stentului. Recuperarea sau reintroducerea în teacă a stentului periferic cu eluție medicamentoasă Zilver PTX nu sunt posibile, deoarece teaca de retragere a stentului nu poate fi re-avansată. Consultați secțiunea **Amplasarea stenturilor multiple** din prezentele instrucțiuni de utilizare pentru informații privind leziunile omise.
5. Administrarea stentului pe toată lungimea sa va avea loc atunci când capătul distal al tecii de retragere a fost retras dincolo de markerii radioopaci proximali ai stentului (**Figura 8**).

După administrarea stentului

1. Sub control fluoroscopic, retrageți întregul sistem de portaj ca o singură unitate, peste firul de ghidaj, în teaca de introducere și în afara corpului pacientului. Scoateți sistemul de portaj de pe fir de ghidaj.
- **Notă:** După administrarea stentului, dacă întâmpinați rezistență în timpul retragerii sistemului de portaj, îndepărtați cu atenție sistemul de portaj și firul de ghidaj, ca o singură unitate.
- Dacă întâmpinați în continuare rezistență în timpul retragerii sistemului de portaj și firului de ghidaj ca o singură unitate, îndepărtați firul de ghidaj, sistemul de portaj și teaca de introducere, ca o singură unitate.
2. Efectuați o angiogramă arterială pentru a confirma că dispozitivul este administrat integral. Dacă există o expansiune incompletă a stentului în orice punct de pe lungimea leziunii, poate fi efectuată o dilatare cu balon post-administrare (angioplastie transluminală percutanată standard), la latitudinea medicului.
- **Notă:** Restricțiile de debit rămase după administrarea stentului (de ex. stenoză sau disecție reziduală proximală sau distală sau debit de ieșire distal redus) pot crește riscul de producere a trombozei stentului. Debitul de intrare și de ieșire pot fi evaluate la finalizarea procedurii și pot fi luate în considerare măsuri suplimentare (de ex. angioplastie transluminală percutanată suplimentară, stentare cu rol complementar sau bypass distal) dacă este necesar să fie menținute debitul de intrare și de ieșire adecvate.

7. Katsanos K, et al. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e011245.

8. Dake MD, et al. Paclitaxel-coated Zilver PTX Drug-Eluting Stent treatment does not result in increased long-term all-cause mortality compared to uncoated devices. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019; <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02324-4>

9. Secemsky EM, et al. Drug-eluting stent implantation and long-term survival following peripheral artery revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2636-2638.

10. Freisinger E, et al. Mortality after use of paclitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *Eur Heart J.* 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz698.

11. Katsuki I, et al. Mortality risk following application of a paclitaxel-coated stent in femoropopliteal lesions. *J Endovasc Ther.* 2019; doi:10.1177/1526602819870309

3. Inštalujte firul de ghidaj și teaca de introducere din corpul pacientului.
4. Închideți plaga de intrare în mod adecvat.
5. Eliminați conform reglementărilor aplicabile la nivelul instituției.

REFERINȚE

Aceste instrucțiuni de utilizare se bazează pe experiența medicilor și/sau datele publicate în literatura de specialitate. Pentru informații privind literatura de specialitate disponibilă, consultați reprezentantul dvs. local de vânzări Cook.

ELIMINAREA LA DEȘEURI A DISPOZITIVELOR

Acest dispozitiv poate fi contaminat cu substanțe potențial infecțioase de origine umană și trebuie înfășurat pentru eliminare în conformitate cu liniile directoare ale instituției.

INFORMAȚII PRIVIND CONSILIEREA PACIENTULUI

Informații pacientul, dacă este cazul, în legătură cu avertismentele, precauțiile, contraindicațiile, măsurile relevante ce trebuie luate și limitările privind utilizarea, care trebuie cunoscute de către pacient.

Atunci când este disponibil, site-ul web EUDAMED (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>), împreună cu UDI de bază al dispozitivului pentru acest produs (0827002CIRL202011054026AM), poate fi utilizat pentru a localiza Rezumatul caracteristicilor de siguranță și de performanță clinică (SSCP) pentru acest produs. Informațiile orientate spre pacient pot fi accesate la cookmedical.eu/patient-implant-information.

RAPORTAREA INCIDENTELOR GRAVE

În cazul apariției oricărui incident grav în legătură cu dispozitivul, acesta trebuie raportat către Cook Medical și către autoritatea competentă a țării în care a fost utilizat dispozitivul.

SLOVENČINA

PERIFÉRNÝ STENT ZILVER® PTX® UVOĽŇUJÚCI LIEK

OPIS POMÔCKY

Periférny stent Zilver PTX uvoľňujúci liek je samorozširovací stent vyrobený zo zliatinu niklu a titánu (nitinolu) s vrstvou lieku paklitaxel. Zlaté značky na každom konci stentu zabezpečujú viditeľnosť pri fluoroskopii. Stent je flexibilná štrbinová rúrka, ktorá je vopred vložená do 2,1 mm (6 Fr) aplikačného systému. Rozvíjanie stentu sa ovláda otáčaním kolieska na rúčke aplikačného systému.

Tabuľka 1: Prehľad funkcií periférneho stentu uvoľňujúceho liek a aplikačného systému Zilver PTX

Periférny stent Zilver PTX uvoľňujúci liek	
Dostupné dĺžky stentov	40, 60, 80, 100, 120, 140 mm
Dostupné priemery stentov	5, 6, 7, 8 mm
Materiál stentu	Zliatina niklu a titánu (nitinol) so zlatými značkami
Vrstva lieku	Paklitaxel
Aplikačný systém	
Dostupné dĺžky aplikačného systému	80, 125 cm
Kompatibilita vodiaceho drôtu	0,89 mm (0,035 inch)
Vonkajší priemer aplikačného systému	2,1 mm (6 Fr)
Zavádzacie puzdro	6 Fr (minimálny vnútorný priemer 2,1 mm)

Periférne stenty Zilver PTX uvoľňujúce liek sú potiahnuté paklitaxelom API (aktívna farmaceutická zložka) pomocou patentovaného procesu. Nepoužívajú sa žiadne pomocné látky, polyméry, nosiče, spojivá, iné materiály ani iné úpravy pomôcky.

Paklitaxel sa môže extrahovať z kôry, konárov, ihličia tisu alebo sa môže vyrábať fermentáciou rastlinných buniek s použitím špecializovaného kmeňa rastlinných buniek. V oboch prípadoch sa paklitaxel čistí a koncentruje pomocou stĺpcovej chromatografie, krystalizácie a rekrystalizácie.

Výkonnostné charakteristiky

Funkcia a kľúčové vlastnosti pomôcky sú opísané nižšie.

Aplikačný systém – funkciou aplikačného systému je posúvať stent cez 6 Fr zavádzacie puzdro, po vopred umiestnenom 0,035 inch vodiacom drôte na určené miesto. Počas rozvíjania udržiava polohu stentu.

Aplikačný systém má tieto vlastnosti (obr. 1):

- Dĺžka aplikačného systému 80 cm alebo 125 cm na približenie k cieľovému miestu.
- Špička aplikačného systému
 - Atraumatická – špička je navrhnutá tak, aby bola atraumatická voči anatómií.
 - Flexibilná – špička je navrhnutá tak, aby bola flexibilná počas zavádzania a vyberania z tela.
- Rádioopacita – distálny značkovací pásik umožňuje fluoroskopicky viditeľnosť aplikačného systému.
- Vťahovacie puzdro – stent sa rozvinie kontrolovaným vytiahnutím vťahovacieho puzdra pomocou kolieska. Zarážka stentu udržiava polohu stentu, keď sa puzdro vysunie proximálne a odhalí stent.
- Stabilizačné puzdro – poskytuje flexibilnú podporu a ochranu vťahovacieho puzdra a vnútorného katétra počas zavádzania a vyberania pomôcky.
- Koliesko – umožňuje rozvinutie stentu jednou rukou, krok za krokom. Neumožňuje opakované zachytenie stentu.
- Bezpečnostná poistka – zabraňuje otáčeniu kolieska pred plánovaným rozvíjnutím stentu. Na začatie rozvíjania na cieľovom mieste sa musí odistiť.
- Luerové hrdlo – umožňuje pripojenie injekčnej striekačky na prepláchnutie lúmenu vodiaceho drôtu a umiestnenia stentu vo vnútri aplikačného systému pred zavedením do tela. Hrdlo umožňuje, aby vodiaci drôt počas zavádzania vystupoval proximálne.

Stent – stent je navrhnutý tak, aby vyvíjal radiálny tlak na vnútorný lúmen cievy smerom von, čím zabezpečí priechodnosť stentovanej oblasti. Je obalený liekom paklitaxel. V tabuľke 3 sa uvádzajú veľkosti stentu a nominálne celkové množstvo paklitaxelu na jednotlivých stentoch na základe stanovenej hustoty dávky 3 µg/mm².

Stent Zilver PTX má tieto vlastnosti:

- Stent je vyrobený zo zliatinu niklu a titánu (nitinolu), ktorá umožňuje jeho samorozširovanie pri telesnej teplote po rozvínutí.
- Rádioopacita – zlaté značky na každom konci stentu zabezpečujú viditeľnosť pri fluoroskopii.
- Vrstva lieku paklitaxel (PTX) na stente znižuje restenózu inhibíciou proliferácie hladkých svalových buniek a neointimálnej hyperplázie po rozvínutí.
- Stent je pružná trubička so štrbinami, ktorá je navrhnutá tak, aby po rozvínutí zabezpečovala podporu a zároveň udržiavala pružnosť v cievi.
- Stent je určený na použitie ako trvalý implantát.

Kompatibilita pomôcky

- Vodiaci drôt veľkosti 0,89 mm (0,035 inch)
- Zavádzacie puzdro veľkosti 6 Fr s minimálnym vnútorným priemerom 2,1 mm
- Striekačka
- Dilatačné balóniky. Na predilatáciu a postdilatáciu sa odporúča balónikový katéter vhodnej veľkosti.
- Fyziologický roztok alebo heparinizovaný fyziologický roztok
- Kontrastná látka*

* Poznámka: Vonkajšia časť aplikačného systému je kompatibilná s kontrastnými látkami. Prístroj sa nemá preplachovať pomocou kontrastných látok (pozrite si časť Bezpečnostné opatrenia)

Kvalitatívne a kvantitatívne informácie

Každý stent pozostáva zo zliatinu niklu a titánu (nitinol), zlatých značiek a lieku paklitaxel.

Tabuľka 2: Kvalitatívne a kvantitatívne informácie

Kvalitatívne informácie Materiál pomôcky		Kvantitatívne informácie Hmotnosť (g)
Zliatina niklu a titánu (nitinol)	Stent	Do 0,50
Zlato	Zlaté značky	Do 0,0080
Paklitaxel	Liek	Pozrite nižšie

V tabuľke 3 sa uvádzajú veľkosti stentu a nominálne celkové množstvo paklitaxelu na jednotlivých stentoch na základe stanovenej hustoty dávky 3 µg/mm².

Tabuľka 3: Veľkosti stentu a celkové množstvo paklitaxelu

Veľkosť stentu (priemer x dĺžka, mm)	6 Fr
	Celkové množstvo paklitaxelu (µg/stent)
5 x 40	383
6 x 40	383
7 x 40	383
8 x 40	356
5 x 60	552

Veľkosť stentu (priemer x dĺžka, mm)	6 Fr
	Celkové množstvo paklitaxelu (µg/stent)
6 x 60	552
7 x 60	552
8 x 60	579
5 x 80	722
6 x 80	722
7 x 80	722
8 x 80	757
5 x 100	934
6 x 100	934
7 x 100	934
8 x 100	935
5 x 120	1 103
6 x 120	1 103
7 x 120	1 103
8 x 120	1 112
5 x 140	1 273
6 x 140	1 273
7 x 140	1 273

Populácia pacientov

Dospelí pacienti so symptomatickým cievnym ochorením femoropopliteálnych tepien nad kolenom.

Určený používateľ

Použitie tejto pomôcky je vyhradené pre vyškoleného zdravotníckeho pracovníka. Tento produkt je určený na použitie vyskolenými lekármi so skúsenosťami s diagnostickými a intervenčnými cievnymi technikami. Musia sa používať štandardné techniky vhodné pre cieвне intervenčné zákroky.

Kontakt s telesným tkanivom

Táto pomôcka prichádza do kontaktu s telesným tkanivom a krvou v súlade s jej určeným použitím.

Princípy prevádzky

Pomôcka Zilver PTX sa umiestni na vopred zavedený vodiaci drôt a cez zavádzacie puzdro sa posunie na cieľové miesto. Rádioopakné značkovacie pásy na distálnom konci aplikačného systému zabezpečujú viditeľnosť pri fluoroskopii počas zavádzania a rozvíjania stentu.

Ručné zasadenie stentu nie je možné. Keď je stent na mieste, jeho rozvíjanie sa ovláda otáčaním kolieska na rúčke aplikačného systému. Stent je navrhnutý tak, aby po rozvínutí vyvíjal radiaľny tlak na vnútorný lúmen cievy smerom von, čím zabezpečí priechodnosť stentovanej oblasti. Stent je navrhnutý tak, aby po rozvínutí zabezpečoval podporu a zároveň udržiaval pružnosť v cieve.

Vrstva lieku paklitaxel (PTX) znižuje restenózu inhibíciou proliferácie hladkých svalových buniek a neointimálnej hyperplázie po rozvínutí.

URČENÉ POUŽITIE

Periférny stent s liekom Zilver® PTX* je určený na zlepšenie lumenovej priechodnosti pôsobením radiaľnej sily smerom von na vnútornú stenu femoropopliteálnych tepien nad kolenom.

INDIKÁCIE NA POUŽITIE

Periférny stent Zilver® PTX* uvoľňujúci liek je indikovaný na liečbu nových lézií alebo symptomatických restenóz natívnej cievej choroby vo femoropopliteálnych artériách nad kolenom s referenčným priemerom od 4 mm do 7 mm.

Aby nedošlo k zapojeniu spoločnej stehennej tepny, proximálny koniec stentu sa musí umiestniť najmenej 1 cm pod začiatok povrchovej stehennej tepny. Aby nedošlo k zapojeniu zakolnenej tepny pod kolenom, distálny koniec stentu sa musí umiestniť nad rovinu stehennej epikondyly.

KLINICKÉ PRÍNOSY

- Zlepšuje lumenovú priechodnosť (prietok krvi) cez femoropopliteálne tepny nad kolenom
- Znižuje počet reintervencií
- Zlepšuje kvalitu života pacienta

KONTRAINDIKÁCIE

- Stenóza, ktorú nemožno dilatovať tak, aby sa umožnil priechod zavádzacieho puzdra.
- Stentovanie tepny, kde by zavedenie stentu mohlo únik z tepny ešte zhoršiť.
- Pacienti, ktorí nemôžu dostávať vhodnú protidoštičkovú a/alebo antikoagulačnú liečbu.

VAROVANIA

- **Bol identifikovaný signál zvýšeného rizika neskorej úmrtnosti po použití balónikov s vrstvou paklitaxelu a stentov uvoľňujúcich paklitaxel pri chorobe femoropopliteálnych artérií so začiatkom približne 2 – 3 roky po liečbe v porovnaní s použitím pomôcok bez vrstvy lieku. Veľkosť a mechanizmus rizika zvýšenej neskorej úmrtnosti sú neisté, a to vrátane vplyvu opakovanej expozície pomôckou s vrstvou paklitaxelu. Lekári musia prediskutovať tento signál neskorej úmrtnosti, ako aj prínosy a riziká dostupných možností liečby so svojimi pacientmi.**
- Osoby s alergickými reakciami na zliatinu niklu a titánu (nitinol) môžu mať alergickú reakciu na tento implantát.
- Osoby alergické na paklitaxel alebo štruktúrne súvisiace zlúčeniny môžu mať alergickú reakciu na tento implantát.
- Neimplantujte stenty s celkovým množstvom liečiva vyšším ako 3 mg paklitaxelu. V klinických skúšaníach bola stanovená bezpečnosť a účinnosť implantácie viacerých periférnych stentov Zilver PTX s celkovým maximálnym množstvom lieku do 3 mg paklitaxelu (t. j. celková dĺžka stentu 320 mm).^{1,2,3,4} Celková dávka 3 mg paklitaxelu sa tiež nespája s genotoxickými alebo reprodukčnými toxikologickými účinkami, hoci nežiaduce genotoxické alebo reprodukčné toxikologické účinky boli hlásené pri oveľa vyšších dávkach paklitaxelu, ktoré sú viac ako 20-násobkom maximálnej povolené dávky pri liečbe stentom Zilver PTX uvoľňujúcim liek.^{5,6} Bezpečnosť rozptále pre stent Zilver PTX uvoľňujúci liek bolo overené v štúdiách na zvieratách, ktoré nepreukázali žiadne systémové ani regionálne účinky po zavedení stentov Zilver PTX uvoľňujúcich liek s hustotou dávky paklitaxelu až do štvornásobku nominálnej hodnoty (t. j. 12 µg/mm² namiesto nominálnych 3 µg/mm²) alebo po zavedení stentov Zilver PTX uvoľňujúcich liek s viac ako trojnásobnou celkovou maximálnou klinickou dávkou (t. j. 10,5 mg namiesto klinického maxima 3 mg).
- Táto pomôcka na jedno použitie nie je navrhnutá na opakované použitie. Pokusy o renovovanie, opakovanú sterilizáciu a/alebo opakované použitie môžu viesť ku kontaminácii biologickými alebo chemickými látkami a/alebo k narušeniu mechanickej celistvosti pomôcky.
- Vizually skontrolujte neporušenosť sterilného obalu. Nepoužívajte, ak je sterilný obal pred použitím poškodený alebo neúmyselne otvorený.
- Pomôcku vizuálne skontrolujte a osobitne dávajte pozor, či nie je zauzlená, ohnutá a zlomená. Ak zistíte nejakú abnormalitu, ktorá by bránila dobrému funkčnému stavu, pomôcku nepoužívajte. Požiadajte spoločnosť Cook Medical o povolenie na vrátenie.
- Obmedzenia prietoku pretrvávajúce po rozvínutí stentu (napr. reziduálna proximálna alebo distálna stenóza alebo disekcia, prípadne slabý distálny odtok) môžu zvýšiť riziko stentovej trombózy. Po dokončení zákroku je potrebné posilovať prietok a odtok a v prípade potreby zvážiť ďalšie opatrenia (napr. doplnková PTA, prídavný stent alebo distálny bypass) s cieľom zachovať dobrý prietok a odtok.
- Stent je určený na použitie ako trvalý implantát.
- Neodporúča sa, aby ženy, ktoré sú tehotné alebo majú v úmysle otehotnieť v nasledujúcich 12 mesiacoch, alebo muži, ktorí majú v úmysle splodiť dieťa v nasledujúcich 9 mesiacoch, dostávali periférny stent Zilver PTX uvoľňujúci liek, pretože reprodukčné a genotoxické účinky na ľudí nie sú známe. Dojčenie sa má vylúčiť počas 6 mesiacov po implantácii lieku, pretože existuje možnosť nežiaducich reakcií u dojčených detí v dôsledku expozície pomôcky paklitaxelu.

BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA

Pred použitím

- Použitie tejto pomôcky je vyhradené pre vyškoleného zdravotníckeho pracovníka.
- Tento produkt je určený na použitie vyskolenými lekármi so skúsenosťami s diagnostickými a intervenčnými cievnymi technikami. Musia sa používať štandardné techniky pre cieвне intervenčné zákroky.
- Zariadenie nie je indikované na použitie pri liečbe restenózy v stente.
- Neuchovávejte pri teplote nad 25 °C (77 °F), výkyvy sú povolené od 15 °C do 30 °C (59 °F až 86 °F). Uchovávejte na tmavom, suchom a chladnom mieste. Nevystavujte dlhodobo svetlu. Pomôcku je potrebné chrániť pred vlhkosťou.
- Pri podávaní paklitaxelu súbežne so známymi substrátmi alebo inhibítormi izoenzymov CYP2C8 a CYP3A4 cytochrómu P450 je potrebná opatnosť.
- Počas zákroku a po ňom by mala byť podávaná antitrombotická/antikoagulačná terapia podľa štandardnej praxe starostlivosti.
- Ak sa majú zaviesť viaceré stenty, ktoré sa prekrývajú, mali by mať podobné zloženie (napr. zliatina niklu a titánu (nitinol)).

1. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Zeller T, Roubin GS, Burket MW, Khatib Y, Snyder SA, Ragheb AO, White JK, Machan LS; Zilver PTX Investigators. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4:495-504. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962324.
2. Dake MD, Scheinert D, Tepe G, Tessarek J, Fanelli F, Bosiers M, Ruhlmann C, Kaveladze Z, Lottes AE, Ragheb AO, Zeller T; Zilver PTX Single-Arm Study Investigators. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther.* 2011;18:613-623. doi: 10.1583/11-3560.1.
3. Yokoi H, Ohki T, Kichikawa K, Nakamura M, Komori K, Nanto S, O'Leary EE, Lottes AE, Snyder SA, Dake MD. Zilver PTX post-market surveillance study of paclitaxel-eluting stents for treating femoropopliteal artery disease in Japan: 12-month results. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2016;9:271-277. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.035.
4. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Machan LS, Snyder SA, O'Leary EE, Ragheb AO, Zeller T. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation.* 2016;133:1472-1483. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900.
5. Tinwell H and Ashby J. Genetic toxicity and potential carcinogenicity of taxol. *Carcinogenesis* 1994; 15(8): 1499-1501.
6. Physician's Desk Reference, 52nd edition, Medical Economics Inc, 1998, pp 762-766.



Tento symbol na označení udáva, že komponenty aplikáčného systému obsahujú kobalt (Co) v množstve nad 0,1 hmotnostného %, čo je látka toxická pre reprodukciu a karcinogén (trieda 1B). Komponenty aplikáčného systému však obsahujú kobalt v forme kobaltovej zliatiny (alebo zliatinu nehrdzavejúcej ocele obsahujúcej kobalt), ktorá podľa aktuálnych vedeckých poznatkov nespôsobuje zvýšené riziko rakoviny ani nežiaduci účinok na reprodukciu.

Manipulácia s pomôckou

- Manipulácia s periférnym stentom Zilver PTX uvoľňujúcim liek si vyžaduje fluoroskopickú kontrolu.
- Aplikčný systém nevystavujte žiadnym organickým rozpúšťadlám (napríklad alkoholu).
- S aplikčným systémom nepoužívajte elektrické vstrekovacie systémy.
- Pomôcku nepreplachujte kontrastnou látkou.
- Nepokúšajte sa stent vytiahnuť zo zavádzacieho systému pred použitím.
- Pri manévrovaní, rozvinutí a vytáňovaní sa má používať vodiaci drôt priemeru 0,89 mm (0,035 inch), aby sa zaistila primeraná opora systému. Ak sa používajú hydrofilné vodiace dróty, musia sa udržiavať plne aktivované. Použitie vodiaceho drôtu s menším priemerom môže mať za následok čiastočné rozvinutie stentu. Možné následky čiastočného rozvinutia stentu sú:
 - predĺžený zákrok (napr. ďalšia expozícia žiareniu/kontrastnej látke),
 - nutnosť zavedenia ďalšieho stentu,
 - sekundárny zásah (napr. incízia cievy).
- Ak pri zasúvaní aplikáčného systému pocítite odpor, nepretláčajte ho silou. Aplikčný systém vytiahnite a vymeríte za novú pomôcku. Pokračujúce pretláčanie silou môže spôsobiť čiastočné rozvinutie stentu. Možné následky čiastočného rozvinutia stentu sú:
 - predĺžený zákrok (napr. ďalšia expozícia žiareniu/kontrastnej látke),
 - nutnosť zavedenia ďalšieho stentu,
 - sekundárny zásah (napr. incízia cievy).
- Aplikčný systém pri zavádzaní alebo rozvíjaní neskrúcajte. Skrútenie pomôcky môže sťažiť alebo znemožniť rozvíjanie a/alebo posúvanie pomôcky po vodiacom drôte.
- Dbajte na to, aby pred požadovaným rozvinutím stentu nebola omylom stlačená červená bezpečnostná poistka.

Zavedenie stentu

- Pred odstínením bezpečnostnej poistky pomôcky sa presvedčte, že distálny koniec stabilizačného puzdra sa nachádza vnútri zavádzacieho puzdra. V opačnom prípade môže dôjsť k poškodeniu stentu a/alebo kompresii stentu pri rozvinutí.
- Ak pocítite vysoký odpor na začiatku rozvíjania, nerozvíjajte ho nasilu. Opatrne vyberte aplikčný systém bez rozvinutia stentu a nahraďte ho novým zariadením.
- Úprava polohy stentu po tom, ako sa stent dostane do apozície voči cievnjej stene, sa neodporúča. Po začatí rozvíjania stentu sa vŕhacie puzdro už nedá opätovne zasunúť a stent sa nedá opätovne zachytiť.

Odstrojenie pomôcky

- Ak pri vytáňovaní aplikáčného systému po rozvinutí stentu narazíte na odpor, aplikčný systém a vodiaci drôt opatrne vytiahnite ako jeden celok.
- Ak pri vytáňovaní aplikáčného systému a vodiaceho drôtu ako jedného celku stále narazíte na odpor, vyberte vodiaci drôt, aplikčný systém a zavádzacie puzdro ako jeden celok.

Pooperačné

- Počas času zavedenia sa odporúča pravidelné hodnotenie zariadenia.
- Pri ďalších zákrokoch môže dôjsť k poškodeniu/odstráneniu zavedeného stentu.

INFORMÁCIE O BEZPEČNOSTI V PROSTREDÍ MR



Tento symbol znamená, že pomôcka je podmienčne bezpečná v prostredí MR.

Pacient s periférnym stentom s liekom Zilver PTX môže byť bezpečne vyšetrený za nasledujúcich podmienok. Nedodržanie týchto podmienok môže mať za následok poranenie pacienta.

- Menovité hodnoty statického magnetického poľa: 1,5 T alebo 3 T
- Maximálny priestorový gradient poľa: 24 T/m (2 400 gauss/cm)
- Vysokofrekvenčné budenie: cirkulárne polarizované (CP)
- Typ vysokofrekvenčnej vysielacej cievky: vysielacia cievka pre celé telo, hlavová RF vysielacia a prijímacia cievka
- Maximálna špecifická miera absorpcie celého tela (SAR): 2,0 W/kg (normálny prevádzkový režim)
- Obmedzenia trvania skenovania: 2,0 W/kg priemerná hodnota SAR pre celé telo počas 15 minút nepretržitej RF (sekvencia alebo séria/skenovanie bez prestávok)
- Artefakt na snímkach MR: prítomnosť tohto implantátu môže vytvoriť artefakt na snímkach veľkosti 15 mm.

Ak informácie o konkrétnom parametri nie sú zahrnuté, s daným parametrom nie sú spojené žiadne podmienky.

MOŽNÉ NEŽIADUCE UDALOSTI

Medzi možné nežiaduce udalosti patria nasledujúce: • alergická reakcia na antikoagulant alebo antitrombotickú terapiu alebo kontrastnú látku • alergická reakcia na zliatinu niklu a titánu (nitinol) • ateroembolizácia (syndróm modrých prstov na nohách) • aneurizma tepny • prasknutie tepny • trombóza tepny • artériovenózna fistula • smrť • disekcia • embólia • horúčka • hematóm/krvácenie • reakcie z precitlivosti • infekcia • vznik infekcie alebo abscesu v mieste prístupu • ischémia vyžadujúca zákrok (bypass alebo amputáciu prsta na nohu, chodidla alebo nohy) • oklúzia • bolesť/neprijemný pocit • vytvorenie pseudoaneurizmu • zlyhanie obličiek • opakovaná stenóza stentovanej tepny • embolizácia stentu • nesprávne priloženie stentu • posun stentu • prasknutie rozpery stentu • prepichnutie alebo prasknutie cievy • kŕč cievy • zhoršená klaudikácia/bolesť v pokoji.

Hoci systémové účinky sa neočakávajú, pozrite si príručku Physicians' Desk Reference s ďalšími informáciami o možných nežiaducich udalostiach pozorovaných pri aplikácii. Vrstva lieku paklitaxelu môže mať jedinečné potenciálne nežiaduce udalosti, ktoré nie sú opísané v uvedenom zdroji: • alergická alebo imunologická reakcia na vrstvu lieku • alopecia • anémia • transfúzia krvného produktu • gastrointestinálne príznaky • hematologická dyskrázia (vrátane leukopénie, neutropénie a trombocytopenie) • zmeny v pečeneých enzymoch • histologické zmeny v cievných stenách vrátane zápalu, poškodenia buniek alebo nekrózy • bolesť svalov alebo kĺbov • myelosupresia • periférna neuropatia.

SPÔSOB DODANIA

Dodáva sa sterilizovaný etylénoxidom. Vonkajšie fóliové vrecko nie je sterilné a chráni obsah pred svetlom a vlhkosťou. Vnútrore vrecko je sterilná bariéra a je to otvorené balenie. Po sterilizácii sa vrecko ďalej zabali do skatule.

Spolu s touto pomôckou sa dodáva karta implantátu, ktorá sa má poskytnúť pacientovi po jej vyplnení zdravotníckym pracovníkom.

SIGNÁL NESKOREJ ÚMRTNOSTI PRI POMÔCKACH S VRSTVOU PAKLITAXELU

V metaanalýze randomizovaných kontrolovaných skúšaní, ktorú v decembri 2018 publikovali Katsanos et al.⁷ bolo identifikované zvýšené riziko neskorkej úmrtlosti po 2 rokoch a neskôr v prípade balónikov s vrstvou paklitaxelu a stentov uvoľňujúcich paklitaxel používaných na liečbu chorôb femoropopliteálnych artérií. V reakcii na tieto údaje úrad FDA vykonala metaanalýzu dlhodobých údajov z kontrolných vyšetrení na úrovni jednotlivých pacientov z hlavných randomizovaných skúšaní pred uvedením na trh týkajúcich sa pomôcky s vrstvou paklitaxelu používaných na liečbu chorôb femoropopliteálnych artérií. Použil na to dostupné klinické údaje do mája 2019. V metaanalýze sa takisto preukázal signál neskorkej úmrtlosti u účastníkov skúšaní liečených pomôckami s vrstvou paklitaxelu v porovnaní s pacientmi liečenými pomôckami bez takej vrstvy. Konkrétne v 3 randomizovaných skúšaníach s celkovým počtom 1 090 pacientov s údajmi za 5 rokov bola hrubá miera úmrtlosti 19,8 % (rozсах 15,9 % – 23,4 %) u pacientov liečených pomôckami s vrstvou paklitaxelu v porovnaní s 12,7 % (rozсах 11,2 % – 14,0 %) u účastníkov liečených pomôckami bez takej vrstvy. Relatívne riziko zvýšenej úmrtlosti po 5 rokoch bolo 1,57 (95 % interval spoľahlivosti 1,16 – 2,13), čo zodpovedá 57 % relatívnemu nárastu úmrtlosti u pacientov liečených pomôckami s vrstvou paklitaxelu.

Ako bolo prezentované na schôdzi poradného výboru FDA v júni 2019, v nezávislej metaanalýze podobných údajov na úrovni pacientov poskytnutých organizáciou pre cievnú medicínu VIVA Physicians boli hlásené podobné zistenia s pomerom rizika 1,38 (95 % interval spoľahlivosti 1,06 – 1,80). Boli vykonané alebo prebiehajú aj ďalšie analýzy, ktoré sú špecificky zamerané na vyhodnotenie vzťahu medzi úmrtlosťou a pomôckami s vrstvou paklitaxelu. Prítomnosť a veľkosť rizika neskorkej úmrtlosti by sa malo interpretovať s opatnosťou vzhľadom na viaceré obmedzené dostupných údajov vrátane širokých intervalov spoľahlivosti v dôsledku malej veľkosti vzorky, zlučovania skúšaní s rôznymi pomôckami s vrstvou paklitaxelu, ktoré neboli navrhnuté tak, aby sa mohli kombinovať, značného množstva chýbajúcich údajov zo skúšaní, neexistencie jasného dôkazu o účinku dávky paklitaxelu na úmrtosť a neidentifikovaného patofyziologického mechanizmu neskorých úmrtí. Balóniky a stenty s vrstvou paklitaxelu zlepšujú prietok krvi do nôh a znižujú pravdepodobnosť opakovaných zákrokov na otvorenie upchatých krvných ciev v porovnaní s pomôckami bez takej vrstvy. Prínosy pomôcky s vrstvou paklitaxelu (napr. menšie množstvo opakovaných zákrokov) by sa u jednotlivých pacientov mali zvážiť spolu s potenciálnymi rizikami (napr. neskorá úmrtosť).

V randomizovanom klinickom skúšaní s pomôckou Zilver PTX[®] sú odhady úmrtlosti metódou Kaplan-Meier po 2, 3 a 5 rokoch 5,4 % (95 % interval spoľahlivosti 3,0 % – 7,9 %), 10,3 % (7,0 % – 13,6 %), resp. 19,1 % (14,2 % – 24,1 %) u všetkých pacientov liečených liečebnou pomôckou Zilver PTX a 5,7 % (1,8 % – 9,5 %), 10,7 % (5,6 % – 15,9 %) a 17,1 % (10,0 % – 24,2 %) v uvedenom poradí u pacientov liečených iba kontrolnou pomôckou na perkutánnu transluminálnu angioplastiku (PTA)/holým kovovým stentom (BMS) (P = 0,60). V publikovaných veľkých pozorovacích skúšaníach nebolo identifikované zvýšené riziko úmrtlosti v prípade stentu Zilver PTX uvoľňujúceho liek. Semceky et al.⁸ zistili porovnateľné miery úmrtlosti počas 4 rokov pre stent uvoľňujúci liek a BMS u krvivajúcich pacientov (P = 0,55) a u pacientov s kritickou ischémiou končatin (P = 0,52). Freisinger et al.¹⁰ zistili pomer rizika 1,01 (95 % interval spoľahlivosti 0,83 – 1,23) po 5 rokoch pre stent uvoľňujúci liek v porovnaní s BMS. Katsuki et al.¹¹ zistili pomer rizika 0,89 (95 % interval spoľahlivosti 0,66 – 1,19) po 5 rokoch pre stent uvoľňujúci liek v porovnaní s pomôckami bez vrstvy paklitaxelu.

7. Katsanos K, et al. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e011245.

8. Dake MD, et al. Paclitaxel-coated Zilver PTX Drug-Eluting Stent treatment does not result in increased long-term all-cause mortality compared to uncoated devices. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019; <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02324-4>

9. Semceky EM, et al. Drug-eluting stent implantation and long-term survival following peripheral artery revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2636–2638.

10. Freisinger E, et al. Mortality after use of paclitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *Eur Heart J.* 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz698.

11. Katsuki T, et al. Mortality risk following application of a paclitaxel-coated stent in femoropopliteal lesions. *J Endovasc Ther.* 2019; doi:10.1177/1526602819870309

LIEKOVÉ INTERAKCIE

Keďže systémové hladiny paklitaxelu po zavedení stentu v klinických skúšaníach boli extrémne nízke a rýchlo sa vylučovali (Cmax <10 ng/mL; <1 ng/mL po 8 hodinách), možné interakcie paklitaxelu so súbežne podávanými liekmi pravdepodobne nebudú zistiteľné.

Metabolizmus paklitaxelu je katalyzovaný CYP2C8 a CYP3A4, čo sú izoenzýmy cytochrómu P450.

S periférnym stentom Zilver PTX uvoľňujúcim liek sa neuskutočnila oficiálne skúšania liekových interakcií. Vzhľadom na neexistujúce oficiálne klinické skúšania liekových interakcií je potrebná opatrnosť pri podávaní paklitaxelu súbežne so známymi substrátmi alebo inhibítormi izoenzýmov CYP2C8 a CYP3A4 cytochrómu P450.

ODPORÚČANIA K PRODUKTU

Ilustrácie

Zavádzanie viacerých stentov

Ak sa u pacienta vyžaduje viac stentov na pokrytie dĺžky lézie, musia sa zväziť nasledujúce odporúčania:

- Vo vzťahu k miestu lézie sa distálna časť zúženia musí stentovať ako prvá a po nej proximálne miesta (t. j. druhý stent sa musí umiestniť proximálne od už zavedeného stentu).
- Stenty umiestnené za sebou sa musia prekrývať, aby sa umožnilo úplné pokrytie lézie.
- Ak sa majú zaviesť viaceré stenty, ktoré sa prekrývajú, mali by mať podobné zloženie (napr. zliatina niklu a titánu (nitinol)).
- Neimplantujte viac ako celkové maximálne množstvo lieku 3 mg paklitaxelu (t. j. celková dĺžka stentu 320 mm).

Určovanie veľkosti stentu

- Po vykonaní úplného diagnostického vyhodnotenia určite správnu veľkosť stentu. Rozvinutie stentu sa musí vykonať pod fluoroskopickú kontrolu. Na zistenie potrebnej dĺžky stentu odmerajte dĺžku cieľovej lézie. Umožnite, aby proximálny aj distálny koniec stentu pokryl celú cieľovú oblasť.
- Poznámka:** Periférny stent Zilver PTX uvoľňujúci liek je navrhnutý tak, že sa po rozvinutí neskráti.
- Stent sa odporúča na použitie vo femoropopliteálnych artériách nad kolenom s referenčným priemerom od 4 mm do 7 mm.
- Odmerajte priemer referenčnej cievy (proximálne aj distálne od lézie) a za základ pri výbere primeranej veľkosti stentu použite NAJVÄČŠÍ referenčný priemer.
- Veľkosť stentu sa má zvoliť tak, aby bol priemer nezasanutého stentu najmenej o 1 mm väčší než priemer referenčnej cievy, a nie viac než o 2 mm väčší než priemer referenčnej cievy.

Zavedenie stentu

- Vizuálne skontrolujte neporušenosť sterilného obalu. Nepoužívajte, ak je sterilný obal pred použitím poškodený alebo neúmyselne otvorený.
- Pomôcku vizuálne skontrolujte a osobitne dávajte pozor, či nie je zauzlená, ohnutá a zlomená. Ak zistíte nejakú abnormalitu, ktorá by bránila dobrému funkčnému stavu, pomôcku nepoužívajte. Požiadajte spoločnosť Cook Medical o povolenie na vrátenie.
- Pomocou puzdra veľkosti 6 Fr s minimálnym vnútorným priemerom 2,1 mm zabezpečte prístup k miestu.
- Zaveďte vodiaci drôt priemeru 0,89 mm (0,035 inch), aby sa zaistila primeraná opora systému. Ak sa používajú hydrofilné vodiace drôty, musia sa udržiavať plne aktivované.
- Predilatácia pred zavedením stentu je voľiteľná a závisí od úsudku lekára.
- Pred zasunutím systému po drôte a zavedením systému do tela pomocou striekačky cez hrdlo na pomôcku vypláchnite lúmen vodiaceho drôtu pomôckou a stent s fyziologickým roztokom alebo heparinizovaným fyziologickým roztokom. Pomôcku nepreplachujte kontrastnou látkou. Lúmen drôtu preplachujte dovtedy, kým z hrotu pomôcky nevyjde niekoľko kvapiek fyziologického roztoku (**obrázok 2**). Potom zľahka položte prst na koncový otvor pomôcky a znovu ju preplachujte, až kým nevidíte uniknúť niekoľko kvapiek fyziologického roztoku medzi koncom puzdra a hrotom pomôcky (**obrázok 3**).
- Pod fluoroskopickým pozorovaním zasúvajte aplikačný systém po vodiacom drôte priemeru 0,89 mm (0,035 inch) cez zavádzacie puzdro, kým sa distálne zlaté rádioopakné značky na stente nedostanú za miesto cieľovej lézie (**obrázok 4**).
- Poznámka:** Ak pri zasúvaní aplikačného systému pocítite odpor, nepretláčajte ho silou. Aplikačný systém vytiahnite a vymeňte za novú pomôcku.
- Poznámka:** Skontrolujte, či distálny koniec stabilizačného puzdra je vo vnútri zavádzacieho puzdra.
- Upozornenie:** Skrútenie pomôcky môže sťažiť alebo znemožniť rozvíjanie a/alebo posúvanie pomôcky po vodiacom drôte.

Zarovnanie a rozvinutie stentu

- Pod fluoroskopickým zobrazením popofahujte aplikačný systém, kým sa nenarovná a kým sa rádioopakné značky na stente nezarovnajú s léziou (**obrázok 5**).
- Lahkým stlačením červeného bezpečnostného tlačidla v smere označenom na **obrázku 6** uvoľníte bezpečnostnú poistku pomôcky.
- Pomalým otáčaním kolieska pomôcky v smere znázornenom na **obrázku 7** začnete rozvíjanie stentu.
- Poznámka:** Ak pred rozvinutím stentu pocítite na koliesku veľký odpor, stent nerozvíjajte silou. Systém stentu opatrne vytiahnite bez toho, aby sa stent rozvinul.
- Otáčaním kolieska sa vťahovacie puzdro vytiahne sponad stentu.
- Poznámka:** Vizuálne overte, či rádioopakné značky stentu sú stále zarovnané v požadovanej polohe. V prípade potreby upravte polohu.
- Poznámka:** Rozvíjanie stentu sa začne, keď sa distálne rádioopakné značky na stente dostanú za značkovací pruh puzdra (značky na puzdre a stente sú vyznačené na **obrázku 1**). Úprava polohy stentu po tom, ako sa stent dostane do pozície voči cievnnej stene, sa neodporúča. Opakované zachytenie alebo opakované opudzenie periférneho stentu Zilver PTX uvoľňujúceho liek nie je možné, pretože vťahovacie puzdro stentu sa nedá opätovne zasunúť. Informácie o vynechaných léziách nájdete v časti **Zavádzanie viacerých stentov** v tomto návode na použitie.
- Rozvinutie stentu do plnej dĺžky nastane, keď sa distálny koniec vťahovacieho puzdra vytiahne až za proximálne rádioopakné značky stentu (**obrázok 8**).

Postup po rozvinutí stentu

- Pod fluoroskopickým zobrazením vytiahnite po vodiacom drôte celý aplikačný systém ako jeden celok do zavádzacieho puzdra a vyberte ho z tela. Aplikačný systém vytiahnite z vodiaceho drôtu.
- Poznámka:** Ak pri vyťahovaní aplikačného systému po rozvinutí stentu narazíte na odpor, aplikačný systém a vodiaci drôt opatrne vytiahnite ako jeden celok. Ak pri vyťahovaní aplikačného systému a vodiaceho drôtu ako jedného celku stále narazíte na odpor, vyberte vodiaci drôt, aplikačný systém a zavádzacie puzdro ako jeden celok.
- Na kontrolu úplného rozvinutia zariadenia vykonajte arteriálny angiogram. Ak v stente existuje neúplné rozvinutie v ktoromkoľvek bode pozdĺž lézie, lekár môže zväziť vykonanie balónikovej dilatácie po rozvinutí (štandardnej PTA).
- Poznámka:** Obmedzenia prietoku pretrvávajúce po rozvinutí stentu (napr. reziduálna proximálna alebo distálna stenóza alebo disekcia, prípadne slabý distálny odtok) môžu zvýšiť riziko stentovej trombózy. Po dokončení zákroku je potrebné posúdiť prítok a odtok a v prípade potreby zväziť ďalšie opatrenia (napr. doplnková PTA, prídavný stent alebo distálny bypass) s cieľom zachovať dobrý prítok a odtok.
- Vodiaci drôt a zavádzacie puzdro vytiahnite z pacienta.
- Vstupnú ranu uzatvorte vhodným spôsobom.
- Zlikvidujte v súlade s pravidlami daného zariadenia.

POUŽITÁ LITERATÚRA

Tento návod na použitie je založený na skúsenostiach lekárov a (alebo) publikovanej literatúre. Informácie o dostupnej literatúre vám poskytne miestny obchodný zástupca spoločnosti Cook.

LIKVIDÁCIA POMÔČOK

Táto pomôcka môže byť kontaminovaná potenciálne infekčnými látkami ľudského pôvodu a musí sa zvinúť na likvidáciu v súlade s pokynmi zdravotníckeho zariadenia.

PORADENSKÉ INFORMÁCIE PRE PACIENTOV

V prípade potreby informujte pacienta o príslušných varovaniach, bezpečnostných opatreniach, kontraindikáciách, opatreniach, ktoré sa majú prijať, a obmedzeniach použitia, o ktorých by mal byť pacient informovaný.

Ak je k dispozícii, na webovej stránke EUDAMED (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>) spolu s BUDI pre tento liek (0827002CIRL202011054026AM) možno nájsť Súhrn parametrov bezpečnosti a klinického výkonu (SSCP) pre tento produkt.

Informácie pre pacientov sú k dispozícii na stránke cookmedical.eu/patient-implant-information.

HLÁSENIE ZÁVAŽNÝCH NEHÔD

Ak sa v súvislosti s touto pomôckou vyskytne akákoľvek závažná nehoda, je potrebné nahlásiť to spoločnosti Cook Medical a príslušnému orgánu v krajine, v ktorej sa pomôcka použila.

SLOVENŠČINA

PERIFERNI STENT ZA ELUIRANJE ZDRAVILA ZILVER® PTX®

OPIS PRIPOMOČKA

Periferní stent za eluiranje zdravila Zilver PTX je samorazširlivý stent, izdelan iz nikelj-titanove zlitine (nitinola) in preplečen z zdravilom paklitaxsel. Zlati označevalci na vsakem koncu stenta zagotavljajo vidljivost pod fluoroskopijo. Stent je gibljiva, zarezana cevka, ki se predhodno namesti v 2,1-milimetrski (6 Fr) uvajalni sistem. Namestitev stenta se nadzira z vrtenjem palčnega kolesca na držalu uvajalnega sistema.

Preglednica 1: Pregled funkcij perifernega stenta za eluiranje zdravila Zilver PTX in uvajalnega sistema

Periferní stent za eluiranje zdravila Zilver PTX	
Razpoložljive dolžine stenta	40, 60, 80, 100, 120, 140 mm
Razpoložljivi premeri stenta	5, 6, 7, 8 mm
Material stenta	Nikelj-titanova zlitina (nitinol) z zlatimi označevalci
Preveka z zdravilom	Paklitaxsel
Uvajalni sistem	
Razpoložljive dolžine uvajalnega sistema	80, 125 cm
Združljivost žičnega vodila	0,89 mm (0,035 inch)
Zunanji premer uvajalnega sistema	2,1 mm (6 Fr)
Uvajalni tulec	6 Fr (najmanjši notranji premer (ID) 2,1 mm)

Periferni stenti za eluiranje zdravila Zilver PTX so prevlečeni s paklitakselom kot API (aktivna farmacevtska sestavina), in sicer z izvedbo lastniškega postopka. To ne vključuje nobenih pomožnih snovi, polimerov, nosilcev, vezivnih sredstev, drugih materialov ali drugih modifikacij pripomočka.

Paklitaksel se lahko ekstrahirajo iz lubja, vej, iglic tise oziroma se proizvede prek fermentacije rastlinskih celic z uporabo dodeljenega rastlinskega celičnega seva. V obeh primerih se paklitaksel prečišči in koncentrira s kolonsko kromatografijo, kristalizacijo in rekristalizacijo.

Značilnosti učinkovitosti

Delovanje in ključne funkcije pripomočka so opisani spodaj.

Uvajalni sistem – funkcija uvajalnega sistema je potiskati stent skozi uvajalni tulec velikosti 6 Fr, prek predhodno nameščenega žičnega vodila velikosti 0,035 inch na zavaj predvideno mesto. Ohranja položaj stenta med nameščanjem.

Uvajalni sistem ima naslednje značilnosti (Slika 1):

- Dolžina uvajalnega sistema 80 cm ali 125 cm za dostop do ciljnega mesta.
- Konica uvajalnega sistema
 - Atravmatska – konica je zasnovana tako, da je atravmatska glede na anatomijo.
 - Upogljiva – konica je zasnovana tako, da se upogiba med uvajanjem in izvlečenjem iz telesa.
- Radioopačnost – distalna oznaka označevalca omogoča fluoroskopsko vidljivost uvajalnega sistema.
- Retrakcijski tulec – stent se namesti z nadzorovanim izvlečenjem retrakcijskega tulca z uporabo palčnega kolesca. Zaustavitelj stenta zadrži položaj stenta, ko se tulec umika proksimalno, da razkrije stent.
- Stabilnostni tulec – zagotavlja gibljivo podporo in zaščito za retrakcijski tulec in notranji kateter med uvajanjem in izvlečenjem pripomočka.
- Palčno kolesce – omogoča namestitve stenta z eno roko, po korakih. Ne omogoča ponovnega zajetja stenta.
- Varnostni zaklep – preprečuje vrtenje palčnega kolesca pred nameravano namestitvijo stenta. Za začetek nameščanja na ciljno mesto ga je treba sprostiti.
- Pesto Luer – omogoča priključitev brizge za izpiranje svetline žičnega vodila in mesta stenta znotraj uvajalnega sistema pred uvajanjem v telo. Pesto omogoča, da žično vodilo izstopi proksimalno med uvajanjem.

Stent – stent je zasnovan tako, da posreduje radialno silo navzven na notranjo svetlino žile, kar zagotovi prehodnost v regiji s stentom. Prevlečen je z zdravilom paklitaksel. Preglednica 3 prikazuje velikosti stenta in nominalno skupno količino paklitaksela na vsakem stentu na osnovi določene gostote odmerka 3 µg/mm².

Stent Zilver PTX ima naslednje značilnosti:

- Stent je izdelan iz nikelj-titanove zlitine (nitinol), ki omogoča, da se samodejno razširi pri telesni temperaturi ob namestitvi.
- Radioopačnost – zlati označevalci na vsakem koncu stenta zagotavljajo vidljivost pod fluoroskopijo.
- Prevleka z zdravilom paklitaksel (PTX) na stentu zmanjša restenozo z oviranjem proliferacije gladkih mišičnih celic in neointimalne hiperplazije po namestitvi.
- Stent je gibljiva zarezana cevka, ki je zasnovana tako, da zagotavlja podporo, medtem ko ohranja gibljivost v žili po namestitvi.
- Stent je predviden za trajno vsaditev.

Združljivost pripomočka

- Žično vodilo velikosti 0,89 mm (0,035 inch)
- Uvajalni tulec velikosti 6 Fr z najmanjšim notranjim premerom (ID) 2,1 mm
- Brizga
- Dilatacijski baloni. Za predhodno in naknadno dilatacijo se priporoča balonski kateter ustrezne velikosti.
- Fiziološka raztopina ali heparinizirana fiziološka raztopina
- Kontrastno sredstvo*

* Opomba: Zunanji del uvajalnega sistema je združljiv s kontrastnim sredstvom. Pripomočka ne smete izpirati z uporabo kontrastnega sredstva (glejte razdelek Previdnostni ukrepi).

Kvalitativne in kvantitativne informacije

Vsak stent je sestavljen iz nikelj-titanove zlitine (nitinol), zlatih označevalcev in zdravila paklitaksel.

Preglednica 2: Kvalitativne in kvantitativne informacije

Informacije o kakovosti Material pripomočka		Informacije o količini Teža (g)
nikelj-titanova zlitina (nitinol)	stent	do 0,50
zlato	zlati označevalci	do 0,0080
paklitaksel	zdravilo	glejte spodaj

Preglednica 3 prikazuje velikosti stenta in nominalno skupno količino paklitaksela na vsakem stentu na osnovi določene gostote odmerka 3 µg/mm².

Preglednica 3: Velikosti stenta in skupna količina paklitaksela

Velikost stenta (premer x dolžina, mm)	6 Fr
	Skupna količina paklitaksela (µg/stent)
5 x 40	383
6 x 40	383
7 x 40	383
8 x 40	356
5 x 60	552
6 x 60	552
7 x 60	552
8 x 60	579
5 x 80	722
6 x 80	722
7 x 80	722
8 x 80	757
5 x 100	934
6 x 100	934
7 x 100	934
8 x 100	935
5 x 120	1103
6 x 120	1103
7 x 120	1103
8 x 120	1112
5 x 140	1273
6 x 140	1273
7 x 140	1273

Populacija pacientov

Odrasli pacienti s simptomatsko vaskularno boleznijo femoropoplitealnih arterij nad kolonom.

Predvideni uporabniki

Ta pripomoček sme uporabljati samo usposobljen zdravstveni delavec. Ta izdelek je namenjen za uporabo s strani zdravnikov, ki so usposobljeni in imajo izkušnje z diagnostičnimi in intervencijskimi vaskularnimi tehnikami. Uporabljati je treba standardne tehnike za intervencijske vaskularne posege.

Stik s telesnim tkivom

Ta pripomoček je v stiku s telesnim tkivom in krvjo, v skladu z njegovo predvideno uporabo.

Principi delovanja

Pripomoček Zilver PTX se namesti prek predhodno nameščenega žičnega vodila in se potiska skozi uvajalni tulec na ciljno mesto. Radioopačne oznake označevalcev na distalnem koncu uvajalnega sistema zagotavljajo vidljivost pod fluoroskopijo med uvajanjem in nameščanjem stenta.

Ročno nameščanje stenta ni mogoče. Ko je stent na svojem mestu, se namestitev nadzira z vrtenjem palčnega kolesca na držalu uvajalnega sistema. Po namestitvi je stent zasnovan tako, da posreduje radialno silo navzven na notranjo svetlino žile, kar zagotovi prehodnost v regiji s stentom. Stent je zasnovan tako, da zagotavlja podporo in ohranja gibljivost v žili po namestitvi.

Prevleka z zdravilom paklitaksel (PTX) zmanjša restenozo z oviranjem proliferacije gladkih mišičnih celic in neointimalne hiperplazije po namestitvi.

PREDVIDENA UPORABA

Periferni stent za eluiranje zdravila Zilver® PTX® je predviden za izboljšanje luminalne prehodnosti, tako da posreduje radialno silo navzven na notranjo seno femoropoplitealnih arterij nad kolonom.

INDIKACIJE ZA UPORABO

Periferni stent za eluiranje zdravila Zilver® PTX® je indiciran za zdravljenje *de novo* ali restenoznih simptomatskih lezij pri nativni vaskularni bolezni femoropoplitealnih arterij nad kolonom, ki imajo referenčni žilni premer od 4 mm do 7 mm.

Da bi se izognili vpletanju skupne femoralne arterije, je treba proksimalni konec stenta namestiti vsaj 1 cm pod izvorom površinske femoralne arterije. Da bi se izognili vpletanju poplitealne arterije pod kolonom, je treba distalni konec stenta namestiti nad ravnilno femoralnega epikondila.

KLINIČNE KORISTI

- Izboljša luminalno prehodnost (pretok krvi) skozi femoropoplitealne arterije nad kolonom
- Zmanjša ponovne intervencije
- Izboljša pacientovo kakovost življenja

KONTRAINDIKACIJE

- Stenoza, ki je ni mogoče dilatirati, da se omogoči prehod skozi uvajalni tulec.
- Namestitev stenta v arterijsko žilo, kjer bi se lahko uhajanje iz arterije poslabšalo z namestitvijo stenta.
- Pacienti, ki ne morejo prejeti ustrezne antitrombotične in/ali antikoagulacijske terapije.

OPOZORILA

- **Znak povečanega tveganja pozne umrljivosti so zaznali po uporabi s paklitakselom prevlečenih balonov in stentov za eluiranje paklitaksela za femoropoplitealno arterijsko bolezen, ki se začne približno 2–3 leta po zdravljenju v primerjavi z uporabo pripomočkov brez prevleke z zdravilom. Podatki o jakosti in mehanizmu glede povečanega tveganja pozne umrljivosti, vključno z vplivom ponavljajoče se izpostavljenosti pripomočku, prevlečenemu s paklitakselom, so negotovi. Zdravniki se morajo s pacienti pogovoriti o tem znaku pozne umrljivosti ter o koristih in tveganjih razpoložljivih možnosti zdravljenja.**
- Osebe z alergijskimi reakcijami na nikelj-titanovo zlitino (nitinol) lahko dobijo alergijsko reakcijo na ta vsadek.
- Osebe, ki so alergične na paklitaksel ali strukturno povezane sestavine, lahko dobijo alergijsko reakcijo na ta vsadek.
- Ne vsadite stentov s skupno količino zdravila, večjo od 3 mg paklitaksela. Varnost in učinkovitost vsaditve več perifernih stentov za eluiranje zdravila Zilver PTX z največje dovoljeno skupno količino zdravila, in sicer do 3 mg paklitaksela (tj. skupna dolžina stentov 320 mm), sta bili ugotovljeni v kliničnih študijah.^{1,2,3,4} Skupni odmerek 3 mg zdravila paklitaksel prav tako ni povezan z genotoksičnimi ali reproduktivnimi toksikološkimi učinki, čeprav so poročali o neželenih genotoksičnih ali reproduktivskih toksikoloških učinkih za veliko večje odmerke paklitaksela, in sicer več kot 20-kratnik največjega dovoljenega odmerka pri zdravljenju s stentom za eluiranje zdravila Zilver PTX.^{5,6} Varnostna meja za stent za eluiranje zdravila Zilver PTX je bila dodatno preverjena v študijah na živalih, ki niso pokazale nobenih sistemskih ali regionalnih učinkov po namestitvi stentov za eluiranje zdravila Zilver PTX z gostoto odmerka zdravila paklitaksel do štirikratnika nominalne ravni (tj. 12 µg/mm² namesto nominalne vrednosti 3 µg/mm²) ali po namestitvi stentov za eluiranje zdravila Zilver PTX z več kot trikratnikom največjega dovoljenega skupnega kliničnega odmerka (tj. 10,5 mg namesto največje dovoljene klinične vrednosti 3 mg).
- Ta pripomoček za enkratno uporabo ni zasnovan za ponovno uporabo. Poskusi ponovne obdelave, ponovne sterilizacije in/ali ponovne uporabe lahko vodijo do kontaminacije z biološkimi ali kemičnimi sredstvi in/ali izgube mehanične celovitosti pripomočka.
- Vizualno preverite celovitost sterilne embalaže. Ne uporabite, če je sterilna embalaža poškodovana ali nenamerno odprta pred uporabo.
- Posebej pozorno vizualno pregledajte, ali je pripomoček zapognjen, ukrivljen ali počen. Če odkrirete nepravilnosti, ki bi onemogočila pravilno delovanje, pripomočka ne uporabite. Obvestite družbo Cook Medical za odobritev virača.
- Omejite pretoka, ki ostanejo po namestitvi stenta (npr. rezidualna proksimalna ali distalna stenoza ali disekcija, ali slab distalni odtok), lahko povečajo tveganje za stentno trombozo. Ob zaključku postopka je treba oceniti dotok in odtok ter po potrebi razmisliti o dodatnih ukrepih (npr. dodatna PTA, dodatno stentiranje ali distalni obvod) za vzdrževanje dobrega dotoka in odtoka.
- Stent je predviden za trajno vsaditev.
- Ni priporočljivo, da ženske, ki so noseče ali nameravajo zanositi v naslednjih 12 mesecih, ali moški, ki nameravajo zaploditi otroka v naslednjih 9 mesecih, prejmejo perferni stent za eluiranje zdravila Zilver PTX, kajti reproduktivni in genotoksični učinki na ljudi niso znani. Dojenju se je treba izogibati 6 mesecev po vsaditvi izdelka, saj obstaja možnost neželene reakcije pri dojenih dojenčkih zaradi izpostavljenosti paklitakselu.

PREVIDNOSTNI UKREPI

Pred uporabo

- Ta pripomoček sme uporabljati samo usposobljen zdravstveni delavec.
- Ta izdelek je namenjen za uporabo s strani zdravnikov, ki so usposobljeni in imajo izkušnje z diagnostičnimi in intervencijskimi vaskularnimi tehnikami. Uporabljati je treba standardne tehnike za intervencijske vaskularne posege.
- Pripomoček ni indiciran za uporabo pri zdravljenju restenozе znotraj stenta.
- Ne shranjajte pri temperaturi nad 25 °C (77 °F), temperature prekoračitve so dovoljene v območju 15 °C do 30 °C (59 °F do 86 °F). Hranite v temnem, suhem, hladnem prostoru. Preprečite daljšo izpostavljenost svetlobi. Pripomoček je treba zaščititi pred vlago.
- Pri aplikaciji paklitaksela sočasno z znanimi substrati ali zaviralci izoenzimov CYP2C8 in CYP3A4 citokroma P450 je potrebna nevtralizacija.
- Antitrombotično/antikoagulacijsko terapijo je treba aplicirati med posegom in po njem v skladu s standardno oskrbo v ustanovi.
- Če je predvidena namestitev več stentov, ki se prekrivajo, morajo ti imeti podobno sestavo (tj. nikelj-titanova zlitina (nitinol)).



Ta simbol na oznaki označuje, da komponente uvajalnega sistema vsebujejo kobalt (Co) na ravni nad 0,1 % m/m, kar pomeni snov, ki vpliva na sposobnost razmnoževanja in je rakotvorna (razred 1B). Vendar komponente uvajalnega sistema vsebujejo kobalt kot kobaltovo zlitino (ali zlitino nerjavnega jekla, ki vsebuje kobalt), kar v skladu s trenutnimi znanstvenimi dokazi ne povzroča povečanega tveganja za raka ali neželenih vplivov na sposobnost razmnoževanja.

Ravnanje s pripomočkom

- Pri uporabi periferne stenta za eluiranje zdravila Zilver PTX se zahteva fluoroskopski nadzor.
- Uvajalnega sistema ne izpostavljajte organskim topilom (npr. alkoholu).
- Z uvajalnim sistemom ne uporabljajte krmiljenih sistemov injiciranja.
- Pripomočka ne izpirajte s kontrastnim sredstvom.
- Ne poskušajte odstraniti stenta iz uvajalnega sistema pred uporabo.
- Med manevriranjem, nameščanjem in odstranjevanjem je treba uporabiti žično vodilo velikosti 0,89 mm (0,035 inch), da se zagotovi ustrezna podpora sistema. Če se uporabljajo hidrofilna žična vodila, morajo biti popolnoma aktivirana. Ob uporabi žičnega vodila z manjšim premerom lahko na koncu pride do delne namestitve stenta. Možni izidi delne namestitve so
 - daljši poseg (npr. dodatna izpostavljenost sevanju/kontrastnemu sredstvu)
 - potreba po dodatnem stentu
 - sekundarni intervencijski poseg (npr. incizija žile)
- Če med potiskanjem uvajalnega sistema začutite upor, ne uvajajte na silo. Odstranite uvajalni sistem in ga nadomestite z novim pripomočkom. Ob nadaljnjem uvajanju na silo lahko na koncu pride do delne namestitve stenta. Možni izidi delne namestitve so
 - daljši poseg (npr. dodatna izpostavljenost sevanju/kontrastnemu sredstvu)
 - potreba po dodatnem stentu
 - sekundarni intervencijski poseg (npr. incizija žile)
- Med uvajanjem ali nameščanjem ne navirajte uvajalnega sistema. Ob naviranju pripomočka lahko pride do oteženosti ali onemogočene namestitve in/ali premika pripomočka prek žičnega vodila.
- Poskrbite, da rdeči varnostni zaplekn ne bo nenamerno pritisnjen pred nameravano namestitvijo stenta.

Postavitev stenta

- Preden sprostite varnostni zaplekn pripomočka, se prepričajte, da je distalni konec stabilnostnega tulca znotraj uvajalnega tulca. V nasprotnem primeru lahko pride do poškodbe stenta in/ali stisnjenosti stenta ob namestitvi.
- Če na začetku nameščanja začutite močan upor, ne nameščajte na silo. Previdno izvlecite uvajalni sistem, ne da bi namestili stent, in ga nadomestite z novim pripomočkom.
- Ko je stent pozicioniran ob žilni steni, se premeščanje stenta ne priporoča. Retrakcijskega tulca stenta ni mogoče ponovno uvesti niti ni mogoče stenta ponovno zajeti po začetku nameščanja stenta.

Odstranitev pripomočka

- Če po namestitvi stenta začutite upor med izvlečenjem uvajalnega sistema, previdno odstranite uvajalni sistem in žično vodilo skupaj kot eno enoto.
- Če še vedno čutite upor med odstranjevanjem uvajalnega sistema in žičnega vodila kot ene enote, odstranite žično vodilo, uvajalni sistem in uvajalni tulec skupaj kot eno enoto.

Po posegu

- V obdobju vsaditve se priporoča redno ovrednotenje pripomočka.
- Pri dodatnih posegih lahko pride do poškodbe/premika nameščenega stenta.

INFORMACIJE O VARNOSTI MR-SLIKANJA



Ta simbol pomeni, da je pripomoček pogojno varen za uporabo v MR-okolju.

1. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Zeller T, Roubin GS, Burket MW, Khatib Y, Snyder SA, Ragheb AO, White JK, Machan LS; Zilver PTX Investigators. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4:495-504. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962324.
2. Dake MD, Scheinert D, Tepe G, Tessarak J, Fanelli F, Bosiers M, Ruhlmann C, Kaveladze Z, Lottes AE, Ragheb AO, Zeller T; Zilver PTX Single-Arm Study Investigators. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther*. 2011;18:613-623. doi: 10.1583/11-3560.1.
3. Yokoi H, Ohki T, Kichikawa K, Nakamura M, Komori K, Nanto S, O'Leary EE, Lottes AE, Snyder SA, Dake MD. Zilver PTX post-market surveillance study of paclitaxel-eluting stents for treating femoropopliteal artery disease in Japan: 12-month results. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2016;9:271-277. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.035.
4. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Machan LS, Snyder SA, O'Leary EE, Ragheb AO, Zeller T. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation*. 2016;133:1472-1483. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900.
5. Tinwell H and Ashby J. Genetic toxicity and potential carcinogenicity of taxol. *Carcinogenesis* 1994; 15 (8): 1499-1501.
6. Physician's Desk Reference, 52nd edition, Medical Economics Inc, 1998, pp 762-766.

Za pacienta s perifernim stentom za eluiranje zdravila Zilver PTX se lahko varno izvede slikanje pod naslednjimi pogoji. Ob neupoštevanju teh pogojev lahko pride do poškodbe pacienta.

- Nominalna(-e) vrednost(i) statičnega magnetnega polja: 1,5 T ali 3 T
- Največji gradient magnetnega polja: 24 T/m (2400 gauss/cm)
- RF-vzbujanje: krožno polarizirano (CP)
- Vrsta oddajne tuljave RF: oddajna tuljava za celo telo, oddajno-sprejemna tuljava RF za glavo
- Največji SAR za celotno telo: 2,0 W/kg (normalni način delovanja)
- Omejevalec trajanja slikanja: 2,0 W/kg, povprečni SAR za celotno telo pri 15-minutnem neprekinjenem slikanju z RF (sekvenca ali zaporedje/slikanje brez prekinitve)
- Artefakt na sliki MR: ob prisotnosti tega vsadka se lahko oblikuje slikovni artefakt velikosti 15 mm.

Če informacije o specifičnem parametru niso vključene, ni nobenih pogojev v povezavi s tem parametrom.

MOŽNI NEŽELENI DOGODKI

Možni neželeni dogodki, ki lahko nastopijo, vključujejo naslednje: • alergijske reakcije in/ali antitrombotično terapijo ali kontrastno sredstvo • alergijske reakcije na nikelj-titanovo zlitino (nitinol) • ateroembolizacija (sindrom modrega prsta na nogi) • arterijska anevrizma • ruptura arterije • arterijska tromboza • arteriovenska fistula • smrt • diskercija • embolija • zvišana telesna temperatura • hematoma/krvavitev • preobčutljivostne reakcije • okužba • okužba/abscesna tvorba na mestu dostopa • ishemija, ki zahteva intervencijski poseg (obvod ali amputacija prsta na nogi, stopala ali noge) • okluzija • bolečina/neugodje • tvorba psevdanevrizme • ledvična odpoved • restenoza arterije s stentom • stentna embolizacija • slaba pozicija stenta • premik stenta • zlom prečnika stenta • perforacija ali ruptura žile • spazem žile • poslabšanje kladivkacije/bolečine med mirovanjem.

Čprav se sistemski učinki ne pričakujejo, glejte Physicians' Desk Reference za več informacij o morebitnih neželenih dogodkih, ki so jih opazili pri paklitakselu. Morebitni neželeni dogodki, ki niso opisani v zgorjem viru, so lahko edinstveni za prevelko z zdravilom paklitaksel: • alergijske/imunološke reakcije na prevelko z zdravilom • alopecija • anemija • transfuzija krvnih produktov • gastrointestinalni simptomi • hematološka diskrazija (vključno z levkopenijo, nevтроpenijo, trombocitopenijo) • spremembe jetrnih encimov • histološke spremembe v žilni steni, vključno z vnetjem, celično poškodbo ali nekrozo • mialgija/arthralgija • mielosupresija • periferna nevropatija.

OBLIKA PAKIRANJA

Dobavljeno sterilizirano z etilenoksidom. Zunanja folijska vrečka je nesterilna in ščiti vsebino pred svetlobo in vlago. Notranja vrečka je sterilna pregrada in je embalaža z ovojnino. Po sterilizaciji se vrečka dodatno zapakira v škatlo.

Temu pripomočku je priložena kartica o vsadku, ki jo je treba dati pacientu po tem, ko jo izpolni zdravstveni delavec.

ZNAK POZNE UMRJLJIVOSTI ZA PRIPOMOČKE, KI IMAJO PREVELKO S PAKLITAKSELOM

Metaanaliza randomiziranih kontroliranih preskušanj, ki so jo decembra 2018 objavili Katsanos in sodelavci,⁷ je zaznala povečano tveganje pozne umrljivosti pri 2 letih in pozneje za balone, ki imajo prevelko s paklitakselom, in stente za eluiranje zdravila paklitaksel, ki se uporabljajo za zdravljenje femoropoplitalne arterijske bolezni.

V odziv na te podatke je FDA na ravni pacientov izvedla metaanalizo podatkov dolgoročnega spremljanja iz poglavitnih randomiziranih preskušanj pred dajanjem izdelka na trg za pripomočke, ki imajo prevelko s paklitakselom in ki se uporabljajo za zdravljenje femoropoplitalne bolezni, z uporabo razpoložljivih kliničnih podatkov do maja 2019. Metaanaliza je prav tako izkazala znak pozne umrljivosti pri študijskih preiskovancih, zdravljenih s pripomočki, ki imajo prevelko s paklitakselom, v primerjavi s pacienti, zdravljenimi s pripomočki brez prevleke. V 3 randomiziranih preskušanjih s skupno 1090 pacienti in razpoložljivimi kliničnimi podatki je bila neobdelana stopnja umrljivosti 19,8 % (razpon 15,9–23,4 %) pri pacientih, zdravljenih s pripomočki, ki imajo prevelko s paklitakselom, v primerjavi z 12,7 % (razpon 11,2–14,0 %) pri preiskovancih, zdravljenih s pripomočki brez prevleke. Relativno tveganje za povečano umrljivost pri 5 letih je bilo 1,57 (95-odstotni interval zaupanja 1,16–2,13), kar ustreza 57-odstotnemu relativnemu povečanju umrljivosti pri pacientih, zdravljenih s pripomočki, ki imajo prevelko s paklitakselom. Kot je bilo prikazano junija 2019 na srečanju posvetovalnega odbora FDA, so na podlagi neodvisne metaanalize podobnih podatkov na ravni pacientov, ki jo je izvedla organizacija za vaskularno medicino VIVA Physicians, poročali o podobnih ugotovitvah s stopnjo tveganja 1,38 (95-odstotni interval zaupanja 1,06–1,80). Dodatne analize so bile izvedene in so v teku, ki so specifično zasnovane za ocenjevanje razmerja med umrljivostjo in pripomočki, ki imajo prevelko s paklitakselom. Prisotnost in velikost tveganja pozne umrljivosti je treba previdno interpretirati zaradi več omejitev pri razpoložljivih podatkih, vključno s širokimi intervali zaupanja, zaradi majhnega vzorca, zbiranja študij različnih pripomočkov, ki imajo prevelko s paklitakselom, ki pa niso bile predvidene za kombinirano uporabo, znatne količine manjkajočih študijskih podatkov, nobenega jasnega dokaza o vplivu odmerka paklitaksela na umrljivost in nobenega identificiranja patofiziološkega mehanizma za pozne smrti.

S paklitakselom prevlečeni baloni in stenti izboljšajo pretok krvi do nog in zmanjšajo verjetnost ponovnih posegov za ponovno odpiranje blokiranih krvnih žil v primerjavi z neprevlečenimi pripomočki. Koristi s paklitakselom prevlečenih pripomočkov (npr. manj ponovnih intervencijskih posegov) je treba pri posameznih pacientih presojati skupaj z morebitnimi tveganji (npr. pozna umrljivost).

V randomizirani klinični študiji Zilver PTX[®] ocene umrljivosti po Kaplan-Meierjevi metodi pri 2, 3 in 5 letih znašajo 5,4 % (95-odstotni interval zaupanja 3,0–7,9 %), 10,3 % (7,0–13,6 %) in 19,1 % (14,2–24,1 %) za vse paciente, zdravljene s terapevtskim pripomočkom Zilver PTX, ter 5,7 % (3,8–9,5 %), 10,7 % (5,6–15,9 %) in 17,1 % (10,0–24,2 %) za paciente, zdravljene zgolj s kontrolnim pripomočkom PTA/BMS ($P = 0,60$). V objavih velikih študij niso identificirali povečanega tveganja umrljivosti pri stentu za eluiranje zdravila Zilver PTX; Secemsky in sodelavci⁹ so poročali o primerljivih stopnjah umrljivosti v 4 letih pri stentu za eluiranje zdravila (DES) in golem kovinskem stentu (BMS) pri pacientih s kladivkacijo ($P = 0,55$) in pacientih s kritično ishemijo uda ($P = 0,52$); Freisinger in sodelavci¹⁰ so poročali o stopnji tveganja 1,01 (95-odstotni interval zaupanja 0,83–1,23) pri 5 letih za DES v primerjavi z BMS; Katsuki in sodelavci¹¹ so poročali o stopnji tveganja 0,89 (95-odstotni interval zaupanja 0,66–1,19) pri 5 letih za DES v primerjavi s pripomočki brez paklitaksela.

INTERAKCIJE MED ZDRAVILI

Ker so bile sistemske ravni paklitaksela po namestitvi stenta v kliničnih preskušanjih zelo nizke in je hitro prišlo do klirensa ($C_{max} < 10 \text{ ng/mL}$; $< 1 \text{ ng/mL}$ po 8 urah), ni verjetno, da bi zaznali morebitne interakcije med paklitakselom in drugimi sočasno apliciranimi zdravili.

Presnovno paklitaksela katalizirata CYP2C8 in CYP3A4, izoenzima citokroma P450.

S perifernim stentom za eluiranje zdravila Zilver PTX so bile izvedene formalne študije o interakcijah med zdravili. V odsotnosti formalnih kliničnih študij o interakcijah med zdravili je pri aplikaciji paklitaksela sočasno z znanimi substrati ali zaviralci izoenzimov CYP2C8 in CYP3A4 citokroma P450 potrebna previdnost.

PRIPOROČILA ZA IZDELEK

Ponazoritve

Namestitev več stentov

Če je pri pacientu potrebna namestitev več stentov za pokrivanje celotne dolžine lezije, je treba upoštevati naslednja priporočila:

- Glede na mesto lezije je treba najprej namestiti stent v distalnem predelu zožitve, nato pa na proksimalnih mestih (tj. drugi stent se namesti proksimalno na predhodno nameščen stent).
- Stenti, nameščeni v tandemu, se morajo prekrivati, da se omogoči popolno pokrivanje lezije.
- Če je predvidena namestitev več stentov, ki se prekrivajo, morajo ti imeti podobno sestavo (tj. nikelj-titanova zlitina (nitinol)).
- Ne vsadite več od največje dovoljene skupne količine zdravila, in sicer 3 mg paklitaksela (tj. skupna dolžina stentov 320 mm).

Določite velikosti stenta

- Po celovitem diagnostičnem ovrednotenju določite ustrezno velikost stenta. Namestitev stenta je treba izvesti pod fluoroskopskim nadzorom. Izmerite dolžino ciljne lezije, da določite potrebno dolžino stenta. Poskrbite, da bosta proksimalni in distalni vidik stenta pokrivala celotno ciljno območje.
- **Opomba:** Periferni stent za eluiranje zdravila Zilver PTX je zasnovan tako, da se ob namestitvi ne skrajša.
- Stent se priprorča za uporabo pri femoropoplitalnih arterijah nad kolenom, ki imajo referenčni žilni premer od 4 mm do 7 mm.
- Izmerite premer referenčne žile (proksimalno in distalno na lezijo) in uporabite NAJVEČJI referenčni premer kot osnovo za izbiro ustrezne velikosti stenta.
- Velikost stenta je treba izbrati tako, da je premer nevpetega stenta vsaj 1 mm večji od referenčnega žilnega premera in ne več kot 2 mm večji od referenčnega žilnega premera.

Uvajanje stenta

1. Vizualno preverite celovitost sterilne embalaže. Ne uporabite, če je sterilna embalaža poškodovana ali nenamerno odprta pred uporabo.
2. Posebej pozorno vizualno pregledajte, ali je pripomoček zapognjen, ukrvljen ali počen. Če odkrijete nepravilnost, ki bi onemogočila pravilno delovanje, pripomočka ne uporabite. Obvestite družbo Cook Medical za odobritev vračila.
3. Pridobite dostop do mesta z uporabo tulca velikosti 6 Fr z najmanjšim notranjim premerom 2,1 mm.
4. Za zagotavljanje ustrezne podpore sistema uvedite žično vodilo velikosti 0,89 mm (0,035 inch). Če se uporabljajo hidrofilna žična vodila, morajo biti popolnoma aktivirana.
5. Predhodna dilatacija pred namestitvijo stenta je izbirna in se izvede po presoji zdravnika.
6. Pred potiskanjem sistema prek žice in uvajanjem sistema v telo uporabite brizgo za izpiranje svetline žičnega vodila pripomočka in stenta s fiziološko raztopino ali heparinizirano fiziološko raztopino skozi pesto pripomočka. Pripomočka ne izpirajte s kontrastnim sredstvom.
7. Izpirajte svetlino žičnega vodila, dokler nekaj kapljic fiziološke raztopine ne izstopi iz konice pripomočka (**Slika 2**). Nato nežno postavite prst prek odprtine konca pripomočka in spet izpirajte, dokler ne vidite, da nekaj kapljic fiziološke raztopine izstopi med koncem tulca in konico pripomočka (**Slika 3**).
7. Pod fluoroskopijo potiskajte uvajalni sistem prek žičnega vodila velikosti 0,89 mm (0,035 inch) skozi uvajalni tulec, dokler niso distalni žilni radiooplačni označevalci na stentu pozicionirani prek mesta ciljne lezije (**Slika 4**).
- **Opomba:** Če med potiskanjem uvajalnega sistema začutite upor, ne uvajajte na silo. Odstranite uvajalni sistem in ga nadomestite z novim pripomočkom.
- **Opomba:** Prepričajte se, da je distalni konec stabilnostnega tulca znotraj uvajalnega tulca.
- **Previdnostno obvestilo:** Ob naviranju pripomočka lahko pride do otežene ali onemogočene namestitve in/ali premika pripomočka prek žičnega vodila.

Poravnava in namestitev stenta

1. Pod fluoroskopijo vlečite uvajalni sistem nazaj, dokler ni več nobene ohlapnosti v uvajalnem sistemu in so radiooplačni označevalci na stentu poravnani z lezijo (**Slika 5**).
2. Sprostite varnostni zaklep pripomočka, tako da nežno pritisnete rdeči varnostni gumb v smeri, ki jo prikazuje **Slika 6**.
3. Začnite nameščati stent s počasnim vrtenjem palčnega koleca pripomočka v smeri, ki jo prikazuje **Slika 7**.
- **Opomba:** Če na palčnem kolecu pred namestitvijo stenta začutite močan upor, ne nameščajte na silo. Previdno izvlecite sistem stenta, ne da bi namestili stent.
4. Z vrtenjem palčnega koleca se retrakcijski tulec umakne s položaja prek stenta.

7. Katsanos K, et al. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e011245.

8. Dake MD, et al. Paclitaxel-coated Zilver PTX Drug-Eluting Stent treatment does not result in increased long-term all-cause mortality compared to uncoated devices. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019; <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02324-4>

9. Secemsky EM, et al. Drug-eluting stent implantation and long-term survival following peripheral artery revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2636–2638.

10. Freisinger E, et al. Mortality after use of imatinib-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *Eur Heart J.* 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz698.

11. Katsuki T, et al. Mortality risk following application of a paclitaxel-coated stent in femoropopliteal lesions. *J Endovasc Ther.* 2019; doi:10.1177/1526602819870309

Opomba: Vizualno potrdite, da so radioopacni označevalci stenta še vedno poravnani z zelenim položajem. Po potrebi premestite.

Opomba: Namestitve stenta se začne, ko so distalni radioopacni označevalci stenta potisnjeni prek oznake označevalca tulca (glejte **Slika 1** za identifikacijo označevalca za tulec in stent). Ko je stent pozicioniran ob žilni steni, se premeščanje stenta ne priporoča. Ponovno zajetje ali ponovno uvajanje v tulec za periferni stent za eluiranje zdravila Zilver PTX ni mogoče, ker retrakcijskega tulca stenta ni mogoče ponovno uvesti. Za informacije o zgręsenih lezijah glejte razdelek **Namestitve več stentov** v teh navodilih za uporabo.

5. Namestitve stenta po celotni dolžini je izvedena, ko je distalni konec retrakcijskega tulca uvlečen dlje od proksimalnih radioopacnih označevalcev stenta (**Slika 8**).

Po namestitvi stenta

1. Pod fluoroskopijo izvlecite celotni uvajalni sistem kot eno enoto prek žičnega vodila v uvajalni tulec in iz telesa. Odstranite uvajalni sistem iz žičnega vodila.

Opomba: Če po namestitvi stenta začutite upor med izvlečenjem uvajalnega sistema, previdno odstranite uvajalni sistem in žično vodilo skupaj kot eno enoto.

Če še vedno čutite upor med odstranjevanjem uvajalnega sistema in žičnega vodila kot ene enote, odstranite žično vodilo, uvajalni sistem in uvajalni tulec skupaj kot eno enoto.

2. Izvedite arterijski angiogram za potrditev popolne namestitve pripomočka. Če znotraj stenta pride do nepopolne razširitve na katerem koli mestu vzdolž lezije, se lahko po presoji zdravnika izvede balonska dilatacija po namestitvi (standardna PTA).

Opomba: Omejitve pretoka, ki ostanejo po namestitvi stenta (npr. rezidualna proksimalna ali distalna stenoza ali disekcija, ali slab distalni odtok), lahko povečajo tveganje za stentno trombozo. Ob zaključku postopka je treba oceniti dotok in odtok ter po potrebi razmisлити o dodatnih ukrepih (npr. dodatna PTA, dodatno stentiranje ali distalni obvod) za vzdrževanje dobrega dotoka in odtoka.

3. Iz pacienta izvlecite žično vodilo in uvajalni tulec.

4. Zaprite vhodno rano, kot je primerno.

5. Odstranjevanje pripomočkov izvedite v skladu s smernicami ustanove.

REFERENCE

Ta navodila za uporabo temeljijo na izkušnjah zdravnikov in (ali) njihovi objavljeni literaturi. Za informacije o razpoložljivi literaturi se obrnite na lokalnega prodajnega predstavnika družbe Cook.

ODSTRANJEVANJE PRIPOMOČKOV

Ta pripomoček je lahko kontaminiran z nalezijivimi snovmi človeškega izvora in ga je treba za odstranjevanje obdati s spiralo v skladu s smernicami ustanove.

PODATKI ZA SVETOVANJE PACIENTU

Po potrebi seznanite pacienta z ustreznimi opozorili, previdnostnimi ukrepi, kontraindikacijami, ukrepi, ki jih je treba sprejeti, in omejitvami pri uporabi, ki jih mora pacient poznati.

Če je na voljo, lahko uporabite spletno mesto EUDAMED (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>), in BUDI za ta izdelek (0827002C1RL202011054026AM), da najdete Povzetek o varnosti in klinični učinkovitosti (SSCP) za ta izdelek.

Do informacij za paciente lahko dostopate na cookmedical.eu/patient-implant-information.

POROČANJE O RESNIH ZAPLETIH

O vsakem resnem zapletu, ki nastane v povezavi s tem pripomočkom, poročajte družbi Cook Medical in pristojnemu organu države, v kateri je bil pripomoček uporabljen.

SVENSKA

ZILVER® PTX® LÄKEMEDELSELUERANDE PERIFER STENT

PRODUKTBEKRIJVNING

Zilver PTX läkemedelseluerande perifer stent är en självexpanderande stent med en legering av nickel och titan (nitinol), och med beläggning av läkemedlet paklitaxel.

Guldmarkeringar i varje ände av stenten säkerställer visibilitet under fluoroskopi. Stenten är ett böjligt rör med öppningar som är förordat i ett 2,1 mm (6 Fr) införingssystem. Utplacering av stenten kontrolleras med det roterande tumhjulet på införingssystemets handtag.

Tabell 1: Funktionsöversikt för Zilver PTX läkemedelseluerande perifer stent och införingssystemet

Zilver PTX läkemedelseluerande perifer stent	
Tillgängliga stentlängder	40, 60, 80, 100, 120, 140 mm
Tillgängliga stentdiametrar	5, 6, 7, 8 mm
Stentmaterial	Legering av nickel och titan (nitinol) med guldmarkeringar
Belagd med läkemedel	Paklitaxel
Införingssystem	
Tillgängliga längder för införingssystemet	80, 125 cm
Kompatibilitet avseende ledare	0,89 mm (0,035 inch)
Införingssystemets ytterdiameter	2,1 mm (6 Fr)
Införarhylsa	6 Fr (minsta ID på 2,1 mm)

Zilver PTX läkemedelseluerande perifer stent är belagd med paklitaxel API (aktiv farmaceutisk substans) med hjälp av en process för äganderätt. Inga hjälpämnen, polymerer, bärare, bindemedel, andra material eller andra modifieringar av produkten har involverats.

Paklitaxel kan extraheras från barken, grenar, barr från idegranen eller paklitaxel kan framställas via växtcellfermentering med användning av en dedicerad växtcellstam. I båda fallen renas paklitaxel och koncentreras genom kolonnkromatografi, kristallisation och omkristallisation.

Prestandaegenskaper

Funktionen och huvudegenskaperna för produkten beskrivs nedan.

Införingssystem – funktionen hos införingssystemet är att föra fram stenten genom en 6 Fr införarhylsa, över en förplacerad 0,035 inch ledare till dess avsedda plats. Den bibehåller stentens position under utplaceringen.

Införingssystemet har följande funktioner (fig. 1):

- Längder för införingssystemet är 80 cm eller 125 cm för att nå målplatsen.
- Spetsen på införingssystemet
 - Atraumatisk – spetsen är utformad för att vara atraumatisk med anatomin.
 - Böjlig – spetsen är utformad för att vara böjlig under införande i och tillbakadragande ut ur kroppen.
- Röntgentät – det distala markeringsbandet möjliggör fluoroskopisk visibilitet av införingssystemet.
- Tillbakaföringshylsa – stenten utplaceras genom kontrollerat tillbakadragande av tillbakaföringshyslan med hjälp av tumhjulet. Stentstoppet håller stentpositionen när hyslan dras tillbaka proximalt för att visa stenten.
- Stabilitetshysla – ger flexibel stöd och skydd för tillbakaföringshyslan och den innerkatetern under införande och tillbakadragande av produkten.
- Tumhjul – möjliggör placering av stenten i flera steg med en hand. Det möjliggör inte tillbakabackande av stenten.
- Säkerhetslås – förhindrar att tumhjulet roterar före avsedd utplacering av stenten. Det måste inaktiveras för att initiera utplacering vid målplatsen.
- Luer-anlutning – gör det möjligt att fästa en spruta för att spola ledarlumen och stentens plats inuti införingssystemet, före införandet i kroppen. Anlutningen gör att ledaren kommer ut proximalt under införandet.

Stent – stenten är konstruerad för att överföra ett utåtriktat radiellt tryck mot kärlets inre lumen, vilket ser till att det stentbehandlade området är öppet. Den är belagd med läkemedlet paklitaxel. Tabell 3 presenterar stentstorlekar och den nominella totala paklitaxeldosen på varje stent baserat på den fastställda dosättheten på 3 µg/mm².

Zilver PTX-stenten har följande funktioner:

- Stenten är tillverkad av en legering av nickel och titan (nitinol) som gör att den kan självexpandera vid kroppstemperatur efter utplacering.
- Röntgentät – guldmarkeringar i varje ände av stenten säkerställer visibilitet under fluoroskopi.
- Beläggning med läkemedlet paklitaxel (PTX) på stenten minskar restenos genom att hämma proliferation av glattmuskelceller och neointimal hyperplasi efter utplacering.
- Stenten är ett böjligt rör med öppningar, som konstruerats för att ge stöd samtidigt som böjligheten bevaras inuti kärlet efter utplacering.
- Stenten är avsedd för permanent implantering.

Produktens kompatibilitet

- Ledare på 0,89 mm (0,035 inch)
- 6 Fr införarhylsa med en minsta ID på 2,1 mm
- Spruta
- Dilatationsballonger – en ballongkateter av lämplig storlek rekommenderas för för- och efterdilatation
- Koksaltlösning eller hepariniserad koksaltlösning
- Kontrastmedel*

* Obs! Den yttre delen av införingssystemet är kompatibelt med kontrastmedel. Produkten får inte spolas med kontrastmedel (se avsnittet Försiktighetsåtgärder).

Kvalitativ och kvantitativ information

Varje stent består av en legering av nickel och titan (nitinol), guldmarkeringar och paklitaxelläkemedel.

Tabell 2: Kvalitativ och kvantitativ information

Kvalitativ information		Kvantitativ information
Produktmaterial		Vikt (g)
Legering av nickel och titan (nitinol)	Stent	Upp till 0,50
Guld	Guldmarkeringar	Upp till 0,0080
Paklitaxel	Läkemedel	Se nedan

Tabell 3 presenterar stentstorlekar och den nominella totala paklitaxeldosen på varje stent baserat på den fastställda dosstätheten på 3 µg/mm².

Tabell 3: Stentstorlekar och paklitaxel total mängd

Stentstorlek (diameter x längd, mm)	6 Fr
	Total paklitaxel (µg/stent)
5 x 40	383
6 x 40	383
7 x 40	383
8 x 40	356
5 x 60	552
6 x 60	552
7 x 60	552
8 x 60	579
5 x 80	722
6 x 80	722
7 x 80	722
8 x 80	757
5 x 100	934
6 x 100	934
7 x 100	934
8 x 100	935
5 x 120	1 103
6 x 120	1 103
7 x 120	1 103
8 x 120	1 112
5 x 140	1 273
6 x 140	1 273
7 x 140	1 273

Patientpopulation

Vuxna patienter med symptomatisk kärlsjukdom i a. femoralis och a. poplitea ovanför knäet.

Avsedd användare

Användning av denna produkt är begränsad till utbildad hälso- och sjukvårdspersonal. Denna produkt är avsedd att användas av läkare med utbildning i och erfarenhet av diagnostiska och interventionella vaskulära tekniker. Standardtekniker för interventionella kärlingrepp bör tillämpas.

Kontakt med kroppsvävnad

Denna produkt har kontakt med kroppsvävnad och blod, i linje med dess avsedda användning.

Driftsprincip

Zilver PTX-produkten placeras över en förpositionerad ledare och förs fram genom en införrarhylsa till målplatsen. Röntgentäta markeringsband vid den distala änden av införingsystemet ger visibilitet under fluoroskopi under införande och utplacering av stenten.

Stenten kan inte laddas för hand. När den väl är på plats, kontrolleras utplaceringen av stenten med det roterande tumhjulet på införingsystemets handtag. Stenten är konstruerad för att efter utplacering överföra ett utåtriktat radiellt tryck mot kärlets inre lumen, vilket ser till att det stentbehandlade området är öppet. Stenten är utformad för att ge stöd och samtidigt bibehålla flexibilitet i kärlet efter utplacering.

Beläggning med läkemedlet paklitaxel (PTX) minskar restenos genom att hämma proliferation av glattmuskelceller och neointimal hyperplasi efter utplacering.

AVSEDD ANVÄNDNING

Zilver® PTX® läkemedelseluerande perifer stent är avsedd att förbättra lumenöppenhet genom att ge en utåtriktad radiell kraft på innerväggen av a. femoralis och a. poplitea ovanför knäet.

INDIKATIONER FÖR ANVÄNDNING

Zilver® PTX® läkemedelseluerande perifer stent är avsedd att användas för behandling av *de novo* eller restenotiska symtomatiska lesioner i kärlsjukdom av nativkärl i a. femoralis och a. poplitea ovanför knäet med en referenskärlsdiameter på 4 till 7 mm.

För att undvika inblandning av a. femoralis communis ska stentens proximala ände placeras minst 1 cm nedanför ursprungsområdet för a. femoralis superficialis. För att undvika inblandning av a. poplitea nedanför knäet ska stentens distala ände placeras ovanför nivån på femoralepikondylerna.

KLINISK NYTTA

- Förbättrar lumenöppenhet (blodflöde) genom de femoropopliteala artärerna ovanför knäet
- Minskar upprepad interventioner
- Förbättrar patientens livskvalitet

KONTRAIKATIONER

- Stenoser som inte kan dilateras för passage av införrarhysan.
- Stentbehandling av en artär där läckage från artären kan förvärras vid stentplacering.
- Patienter som inte kan få lämplig blodplättshämmande och/eller koagulationshämmande behandling.

VARNINGAR

- **En signal för ökad risk för sen dödlighet har identifierats efter användning av paklitaxelbelagda ballonger och paklitaxel-eluerande stentar för femoropopliteal arteriell sjukdom som börjar ungefär 2–3 år efter behandlingen jämfört med användningen av icke-läkemedelsbelagda produkter. Det råder osäkerhet om storleken av och mekanismen bakom den ökade risken för sen dödlighet, inklusive effekterna av upprepad exponering av paklitaxelbelagd produkt. Läkare bör diskutera denna signal om sen dödlighet, och vilka fördelar och risker det finns med tillgängliga behandlingsalternativ med sina patienter.**
- Personer med allergiska reaktioner mot legering av nickel och titan (nitinol) kan drabbas av allergiska reaktioner mot detta implantat.
- Personer som är allergiska mot paklitaxel eller struktur-relaterade sammansättningar kan drabbas av allergiska reaktioner mot detta implantat.
- Implantera inte stentar med en total läkemedelsmängd större än 3 mg paklitaxel. Säkerheten och effektiviteten av att implantera flera Zilver PTX läkemedelseluerande perifera stentar med en total maximal läkemedelsmängd på upp till 3 mg paklitaxel (dvs. en total stentlängd på 320 mm) har fastställts i kliniska studier.^{1,2,3,4} En total läkemedelsdos på 3 mg paklitaxel är inte heller associerad med genotoxiska eller reproduktionstoxiska effekter; även om skadliga genotoxiska eller reproduktionstoxiska effekter har rapporterats för mycket högre paklitaxeldoser som är mer än 20 gånger det högsta tillåtna vid behandling med Zilver PTX läkemedelseluerande stent.^{5,6} Säkerhetsmarginalen för Zilver PTX läkemedelseluerande stent verifierades ytterligare i djurstudier som inte visade några systemiska eller regionala effekter efter placering av Zilver PTX läkemedelseluerande stent med paklitaxeldosdensiteter upp till fyra gånger den nominella nivån (dvs. 12 µg/mm² istället för den nominella 3 µg/mm²), eller efter placering av Zilver PTX läkemedelseluerande stentar med mer än tre gånger den totala maximala kliniska dosen (dvs. 10,5 mg istället för det kliniska maxvärdet på 3 mg).
- Denna engångsprodukt är inte avsedd för återanvändning. Försök att ombearbeta, omsterilisera och/eller återanvända produkten kan medföra kontaminering med biologiska eller kemiska medel och/eller mekaniskt integritetsfel på produkten.
- Inspektera den sterila förpackningens integritet visuellt. Använd inte produkten om den sterila förpackningen är skadad eller oavsiktligt har öppnats före användning.
- Undersök produkten visuellt och leta särskilt efter vinkningar, böjningar och brott. Får inte användas om en abnormitet upptäcks vilken kan förhindra korrekt fungerande skick. Meddela Cook Medical för att få en returautorisering.
- Flödesbegränsningar som återstår efter stentutplacering (t.ex. återstående proximal eller distal stenosis eller dissektion eller dåligt distalt utflöde) kan öka risken för stenttrombos. Inflöde och utflöde bör bedömas vid ingreppet slutförande och ytterligare åtgärder bör vid behov övervägas (t.ex. ytterligare PTA, kompletterande stentning eller distal bypass) för att upprätthålla ett gott inflöde och utflöde.
- Stenten är avsedd för permanent implantering.
- Det rekommenderas inte att kvinnor som är gravida eller avser att bli gravida under de kommande 12 månaderna, eller män som planerar att skaffa barn under de kommande 9 månaderna, får en Zilver PTX läkemedelseluerande perifer stent eftersom de reproduktiva och genotoxiska effekterna på människor är ökända. Amning bör undvikas under 6 månader efter produktimplantation eftersom det finns risk för biverkningar hos ammande spädbarn från exponering för paklitaxel.

1. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Zeller T, Roubin GS, Burket MW, Khatib Y, Snyder SA, Ragheb AO, White JK, Machan LS; Zilver PTX Investigators. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4:495-504. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962324.

2. Dake MD, Scheiner D, Tepe G, Tessarek J, Fanelli F, Bosiers M, Ruhlmann C, Kaveladze Z, Lottes AE, Ragheb AO, Zeller T; Zilver PTX Single-Arm Study Investigators. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther.* 2011;18:613-623. doi: 10.1583/11-3560.1.

3. Yokoi H, Ohki T, Kichikawa K, Nakamura M, Komori K, Nanto S, O'Leary EE, Lottes AE, Snyder SA, Dake MD. Zilver PTX post-market surveillance study of paclitaxel-eluting stents for treating femoropopliteal artery disease in Japan: 12-month results. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2016;9:271-277. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.035.

4. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Machan LS, Snyder SA, O'Leary EE, Ragheb AO, Zeller T. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation.* 2016;133:1472-1483. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900.

5. Tinwell H and Ashby J. Genetic toxicity and potential carcinogenicity of taxol. *Carcinogenesis* 1994; 15 (8): 1499-1501.

6. Physician's Desk Reference, 52nd edition, Medical Economics Inc, 1998, pp 762-766.

FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER

Före användning

- Användning av denna produkt är begränsad till utbildad hälso- och sjukvårdspersonal.
- Denna produkt är avsedd att användas av läkare med utbildning i och erfarenhet av diagnostiska och interventionella vaskulära tekniker. Standardtekniker för interventionella kärllingrepp bör tillämpas.
- Produkten är inte indicerad för användning vid behandling av in-stent-restenosis.
- Får inte förvaras över 25 °C (77 °F), exkursioner tillåts vid 15 °C till 30 °C (59 °F till 86 °F). Förvaras på en mörk, torr och sval plats. Undvik långvarig exponering för ljus. Produkten ska skyddas mot fukt.
- Försiktighet ska iakttas vid administrering av paklitaxel samtidigt med kända substrat eller hämmare av cytokrom P450-isoenzymerna CYP2C8 och CYP3A4.
- Antitrombocyt-/antikoaguleringsbehandling ska administreras under och efter proceduren i enlighet med institutionens vårdstandard.
- Om flera stentar ska placeras på ett överlappande sätt, bör de ha liknande sammansättning (dvs legering av nickel och titan (nitinol)).
- Symbolen på etiketten anger att komponenter i införingssystemet innehåller kobolt (Co) på en nivå över 0,1 viktprocent, som är ett ämne som är giftigt för reproduktion samt ett cancerframkallande ämne (klass 1B). Komponenterna i införingssystemet innehåller däremot kobolt som en kobaltlegering (eller med en legering av rostfritt stål som innehåller kobolt), vilket inte orsakar någon ökad risk för cancer eller negativ effekt på reproduktion i enlighet med aktuella vetenskapliga bevis.



Hantering av produkten

- För hantering av Zilver PTX läkemedelseluerande perifer stent krävs fluoroskopisk kontroll.
- Exponera inte införingssystemet för organiska lösningsmedel (t.ex. alkohol).
- Använd inte tryckinjektorsystem tillsammans med införingssystemet.
- Spola inte produkten med kontrastmedium.
- Försök inte avlägsna stenten från införingssystemet innan den används.
- En 0,89 mm (0,035 inch) ledare bör användas under spårning, utplacering och avlägsnande för att säkerställa tillräckligt stöd för systemet. Om hydrofila ledare används måste de hållas helt aktiverade. Att använda en ledare med mindre diameter kan till slut resultera i en partiell utplacering av stenten. Möjliga konsekvenser av partiell utplacering är
 - ett förlängt ingrepp (t.ex. ytterligare exponering för strålning/kontrastmedel)
 - att ytterligare stent krävs
 - en sekundär intervention (t.ex. kärllincision)
- Om motstånd känns av under framförandet av införingssystemet ska man inte tvinga fram passage. Ta bort införingssystemet och byt ut med en ny produkt. Att fortsätta att tvinga fram passage kan till sist orsaka partiell utplacering av stenten. Möjliga konsekvenser av partiell utplacering är
 - ett förlängt ingrepp (t.ex. ytterligare exponering för strålning/kontrastmedel)
 - att ytterligare stent krävs
 - en sekundär intervention (t.ex. kärllincision)
- Vrid inte införingssystemet under insättning eller utplacering. Om produkten vrids kan det leda till svårighet eller oförmåga att utplacera och/eller föra produkten över ledaren.
- Se till att det röda säkerhetsläset inte är oavsiktligt nedtryckt innan utplacering av stenten ska påbörjas.

Stentplacering

- Innan produktens säkerhetsläs inaktiveras ska du se till att den distala änden av stabilitetshylsan är inuti införarhyslan. Om du inte gör det kan det leda till stentskador och/eller hoptryckning av stenten vid utplacering.
- Om du känner av mycket motstånd när du börjar utplacera ska utplaceringen inte tvingas fram. Dra försiktigt tillbaka införingssystemet utan att utplacera stenten och byt ut mot en ny produkt.
- När stenten har nått kärlväggen är det inte rekommenderat att flytta stenten till en ny position. Stentens tillbakaföringshylsa kan inte föras fram på nytt, och inte heller kan stenten backas tillbaka efter att stentutplaceringen har påbörjats.

Avlägsnande av produkten

- Om motstånd uppstår under avlägsnande av införingssystemet efter utplacering av stenten ska införingssystemet och ledaren försiktigt avlägsnas ihop, som en enhet.
- Om motstånd fortfarande känns av under avlägsnande av införingssystemet och ledaren som en enda enhet ska ledaren, införingssystemet och införarhyslan avlägsnas ihop som en enhet.

Efter förfarandet

- Regelbunden utvärdering av produkten rekommenderas under perioden den är i patienten.
- Skada/förskjutning av en placerad stent kan inträffa med ytterligare ingrepp.

INFORMATION OM MRT-SÄKERHET



Denna symbol betyder att produkten är MR Conditional (MR-kompatibel på vissa villkor).

En patient med en Zilver PTX läkemedelseluerande perifer stent kan säkert skannas under följande förhållanden. Underlåtenhet att följa dessa villkor kan leda till skada på patienten.

- Nominella värden för statiskt magnetfält: 1,5 T eller 3 T
- Maximal spatial fältgradient 24 T/m (2 400 gauss/cm)
- RF-excitering: Cirkulärt polariserad (CP)
- Typ av RF-sändningsspole: Sändningsspole för hela kroppen, RF sändnings-mottagarspole, huvud
- Maximal SAR för hela kroppen: 2,0 W/kg (normalt driftläge)
- Begränsningar för skanningsvarighet: 2,0 W/kg genomsnittlig SAR för hela kroppen under 15 minuters kontinuerlig RF (en sekvens skanningar eller en serie skanningar följande varandra utan paus mellan skanningarna)
- MR bildartefakt: närvaron av implantat kan orsaka en bildartefakt på 15 mm.

Om information om en specifik parameter inte ingår finns det inga villkor förknippade med den parametern.

MÖJLIGA NEGATIVA HÄNDELSER

Möjliga negativa händelser som kan uppstå omfattar följande: allergisk reaktion mot antikoagulerings- och/eller antitrombocytbehandling eller kontrastmedel • allergisk reaktion mot legering av nickel och titan (nitinol) • ateroembolisering (blå tä-syndrom) • artäraneurysm • artäraneurysm • artärtrombos • arteriovenös fistel • dödsfall • dissektion • emboli • feber • hematom/blödning • överkänslighetsreaktioner • infektion • infektion/abscessbildning vid åtkomstplatsen • ischemi som kräver behandling (bypass eller amputering av tå, fot eller ben) • ocklusion • smärta/obehag • pseudoaneurysmbildning • njursvikt • restenosis av stentbehandlad artär • stentembolisering • otillräcklig anslutning av stenten mot kärlväggen • stentmigration • sprucken stentstötta • kärlperforation eller kärllruptur • kärlspasm • försämrad claudicatio/smärta i vilottillstånd.

Även om systemiska effekter inte förväntas uppstå ska du konsultera Physicians' Desk Reference för mer information om de möjliga negativa händelserna som observerats för paklitaxel. Möjliga negativa händelser, som inte beskrivs i ovan nämnda källa, kan vara unika för paklitaxelbelagda produkter: allergiska/immunologiska reaktioner mot läkemedelsbelaggingen • alopeci • anemi • blodtransfusion • gastrointestinala symptom • hematologisk dyskrasi (inklusive leukopeni, neutropeni, trombocytopeni) • enzymförändringar i levern • histologiska förändringar i kärlvägg, inklusive inflammation, cellskada eller nekros • myalgia/arralgi • myelosuppression • perifer neuropati.

LEVERANSÅTT

Levereras steriliserad med etylenoxid. Den yttre foliepåsen är icke-steril och skyddar innehållet från ljus och fukt. Den inre påsen är den sterila barriären och är en "peel-open"-förpackning. Efter sterilisering förpackas påsen ytterligare i en låda.

Med den här produkten medföljer ett implantatkort som patienten bör få efter att det har fyllts i av hälso- och sjukvårdspersonalen.

SIGNAL OM SEN DÖDLIGHET FÖR PAKLITAXELBELAGDA PÅRUKTER

En metaanalys av randomiserade kontrollerade prövningar som publicerades i december 2018 av Katsanos et al.⁷ identifierade en ökad risk för sen dödlighet vid två år och senare för paklitaxelbelagda ballonger och paklitaxel-eluerande stentar som används för att behandla femoropopliteal arteriell sjukdom.

Som svar på dessa data utförde FDA en metaanalys på patientnivå av långsiktiga uppföljningsdata från de pivotala randomiserade prövningarna före utsläppande på marknaden av paklitaxelbelagda produkter, som används för att behandla femoropopliteal sjukdom, med tillgängliga kliniska data under maj 2019. Metaanalysen visade också en signal om sen dödlighet hos försökspersoner som behandlats med paklitaxelbelagda produkter jämfört med patienter som behandlats med obelagda enheter. Specifikt, i de 3 randomiserade prövningarna med totalt 1 090 patienter och tillgängliga femåriga data, var dödsfrekvensen 19,8 % (område 15,9–23,4 %) hos patienter som behandlats med paklitaxelbelagda produkter jämfört med 12,7 % (område 11,2–14,0 %) hos personer som behandlats med obelagda produkter. Den relativa risken för ökad dödlighet efter fem år var 1,57 (95 % konfidensintervall 1,16–2,13), vilket motsvarar en relativ ökning med 57 % av dödligheten hos patienter som behandlats med paklitaxelbelagda produkter.

Liksom det som presenterades vid FDA:s rådgivande kommittémöte i juni 2019, rapporterade en oberoende metaanalys av liknande data på patientnivå från VIVA Physicians, en organisation för vaskulärmedicin, liknande resultat med ett riskförhållande på 1,38 (95 % konfidensintervall 1,06–1,80). Ytterligare analyser har utförts och pågår som är specifikt utformade för att bedöma sambandet mellan dödlighet och paklitaxelbelagda produkter. Förekomsten och storleken av risken för sen dödlighet bör tolkas med försiktighet på grund av flera begränsningar i tillgängliga data, inklusive stora konfidensintervall på grund av en liten provstorlek, sammanslagning av studier av olika paklitaxelbelagda produkter som inte var avsedda att kombineras, väsentliga mängder studiedata som saknas, inga tydliga bevis på att en paklitaxelbelagd påverkar dödligheten och ingen identifierad patofysiologisk mekanism bakom de sena dödsfallen.

Paklitaxelbelagda ballonger och stentar förbättrar blodflödet till benen och minskar sannolikheten för uppreppade ingrepp för att åter öppna blockerade blodkärl jämfört med obelagda produkter. Fördelarna med paklitaxelbelagda produkter (t.ex. minskade reinterventioner) bör beaktas hos enskilda patienter tillsammans med potentiella risker (t.ex. sen dödlighet).

7. Katsanos K, et al. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e011245.

I den randomiserade Zilver PTX-studien är ⁸ Kaplan Meiers dödlighetsuppskattning vid två, tre och fem år 5,4 % (95 % konfidensintervall 3,0–7,9 %), 10,3 % (7,0–13,6 %) respektive 19,1 % (14,2–24,1 %) för alla patienter som behandlades med Zilver PTX-behandlingsprodukt och 5,7 % (1,8–9,5 %), 10,7 % (5,6–15,9 %) respektive 17,1 % (10,0–24,2 %) för patienter som endast behandlades med PTA/BMS kontrollprodukt ($P = 0,60$). Publikationer av stora observationsstudier har inte identifierat en ökad risk för dödlighet med Zilver PTX DES; Secemsky et al.⁹ rapporterade jämförbar dödlighet under 4 år för DES och BMS hos klaudikanter ($P = 0,55$) och CLI-patienter ($P = 0,52$); Freisinger et al.¹⁰ rapporterade ett riskförhållande på 1,01 (95 % konfidensintervall 0,83–1,23) vid 5 år för DES jämfört med BMS; Katsuki et al.¹¹ rapporterade ett riskförhållande på 0,89 (95 % konfidensintervall 0,66–1,19) vid 5 år för DES jämfört med icke-paklitaxelprodukter.

LÄKEMEDELSINTERAKTIONER

Eftersom systemiska nivåer av paklitaxel efter stentplacering i kliniska prövningar var extremt låga och försvann snabbt ($C_{max} < 10 \text{ ng/mL}$; $< 1 \text{ ng/mL}$ efter 8 timmar), är det osannolikt att möjliga interaktioner mellan paklitaxel och samtidigt administrerade mediciner kan påvisas.

Metabolismen av paklitaxel katalyseras av CYP2C8 och CYP3A4 som är cytokrom P450-isoenzym.

Formella läkemedelsinteraktionsstudier har inte genomförts med Zilver PTX läkemedelseluerande perifer stent. I avsaknad av formella kliniska läkemedelsinteraktionsstudier bör försiktighet iaktas vid administrering av paklitaxel samtidigt med kända substrat eller hämmare av cytokrom P450-isoenzymerna CYP2C8 och CYP3A4.

PRODUKTRREKOMMENDATIONER

Illustrationer

Placering av flera stentar

Om flera stentar måste placeras i en patient, för att täcka hela lesionens längd, bör följande rekommendationer iaktas:

- I relation till lesionsområdet bör det distala området av förträngningen stentbehandlas först, följt av de proximala delarna (dvs. en andra stent bör placeras proximalt om tidigare placerad stent).
- Stentar som placeras på rad måste överlappas för fullständig täckning av lesionen.
- Om flera stentar ska placeras på ett överlappande sätt, bör de ha liknande sammansättning (dvs legering av nickel och titan (nitinol)).
- Implanter inte mer än en total maximal läkemedelsmängd på 3 mg paklitaxel (dvs. en total stentad längd på 320 mm).

Stentens storlek

- Bestäm lämplig stentstorlek efter fullständig diagnostisk utvärdering. Stentutplacering måste utföras under fluoroskopisk kontroll. Mät längden på mållesionen för att fastställa vilken längd på stenten som krävs. Låt stentens proximala och distala delar täcka hela målområdet.
- **Obs!** Zilver PTX läkemedelseluerande perifer stent är konstruerad att inte krympa vid utplacering.
- Stenten rekommenderas för användning i a. femoralis och a. poplitea ovanför knäet med en referenskärlsdiameter på mellan 4 mm och 7 mm.
- Mät diametern på referenskärl (proximalt och distalt om lesionen) och använd den STÖRSTA referensdiametern som grund för urval av lämplig stentstorlek.
- Stentstorleken ska väljas så att den expanderade stentens diameter är minst 1 mm större än referenskärlsdiametern och inte mer än 2 mm större än referenskärlsdiametern.

Införing av stenten

1. Inspektera den sterila förpackningens integritet visuellt. Använd inte produkten om den sterila förpackningen är skadad eller oavsiktligt har öppnats före användning.
2. Undersök produkten visuellt och leta särskilt efter vinkningar, böjningar och brott. Får inte användas om en abnormitet upptäcks vilken kan förhindra korrekt fungerande skick. Meddela Cook Medical för att få en returaktivering.
3. Få åtkomst till platsen med en hylsa på 6 Fr med en minsta ID på 2,1 mm.
4. För att säkerställa adekvat stöd för systemet ska en ledare på 0,89 mm (0,035 inch) föras in. Om hydrofila ledare används måste de hållas helt aktiverade.
5. Enligt läkarens omdöme kan dilatation tillämpas innan stenten placeras.
6. Innan du för fram systemet över ledaren och för in systemet i kroppen, ska du med hjälp av en spruta spola produktens ledarlumen och stent med koksallösning eller hepariniserad koksallösning via produktens fattning. Spola inte produkten med kontrastmedium.
Spola ledarens lumen tills några droppar koksallösning kommer ut från spetsen på produkten (**figur 2**). Placera därefter försiktigt ett finger över produktens ändhål och spola igen tills du kan se några droppar koksallösning komma ut mellan hylsans ände och produktpets (**figur 3**).
7. För fram införingssystemet under fluoroskopi genom införrarhysan och över ledaren på 0,89 mm (0,035 inch) tills de distala röntgentäta guldmärkningarna på stenten befinner sig bortom mållesionstället (**figur 4**).
Obs! Om motstånd känns av under framförandet av införingssystemet ska man inte tvinga fram passage. Ta bort införingssystemet och byt ut med en ny produkt.
Obs! Se till att stabilitetshylsans distala ände är inuti införrarhysan.
Var försiktig: Om produkten vrids kan det leda till svårigheter eller oförmåga att utplacera och/eller föra produkten över ledaren.

Inriktning och utplacering av stenten

1. Dra tillbaka införingssystemet under fluoroskopi tills det inte sitter slakt och stentens röntgentäta märkningar är inpassade mot lesionen (**figur 5**).
2. Inaktivera produktens säkerhetslås genom att försiktigt trycka in den röda säkerhetsknappen i den riktning som anges i **figur 6**.
3. Påbörja utplaceringen av stenten genom att långsamt rotera produktens tumhjul i den riktning som visas i **figur 7**.
Obs! Om mycket motstånd känns av på tumhjulet före utplacering av stenten ska du inte tvinga fram utplaceringen. Dra försiktigt tillbaka stentsystemet utan att utplacera stenten.
4. När du roterar tumhjulet dras tillbakaföringshysan tillbaka över stenten.
Obs! Bekräfta visuellt att de röntgentäta stentmärkningarna fortfarande är inriktade med den önskade positionen. Ompositionera vid behov.
Obs! Utplacering av stenten påbörjas när de distala röntgentäta märkningarna på stenten har förts förbi hylsans märkningsband (se **figur 1** för identifiering av märkningsband på hylsa och stent). När stenten har nått kärnväggen är det inte rekommenderat att flytta stenten till en ny position. Zilver PTX läkemedelseluerande perifer stent kan inte backas tillbaka eller sättas in i hylsan igen eftersom stentens tillbakaföringshysla inte kan föras fram på nytt. Se avsnittet **Placering av flera stentar** i denna bruksanvisning för information om missade lesioner.
5. Full utplacering av stentens hela längd uppstår när den distala änden på tillbakaföringshysan har dragits tillbaka bortom stentens proximala röntgentäta märkningar (**figur 8**).

Efter utplacering av stenten

1. Under fluoroskopi drar du tillbaka hela införingssystemet som en enhet, över ledaren, in i införrarhysan och ut från kroppen. Avlägsna införingssystemet från ledaren.
Obs! Om motstånd uppstår under avlägsnande av införingssystemet efter utplacering av stenten ska införingssystemet och ledaren försiktigt avlägsnas ihop, som en enhet.
Om motstånd fortfarande känns av under avlägsnande av införingssystemet och ledaren som en enda enhet ska ledaren, införingssystemet och införrarhysan avlägsnas ihop som en enhet.
2. Utför ett arteriellt angiogram för att bekräfta fullständig utplacering av produkten. Om otillräcklig expansion uppstår inuti stenten någonstans längs lesionen kan ballongdilatation (standard-PTA) utföras efter utplaceringen enligt läkarens omdöme.
Obs! Flödesbegränsningar som återstår efter stentutplacering (t.ex. återstående proximal eller distal stenosis eller dissektion eller dåligt distalt utflöde) kan öka risken för stenttrombos. Inflöde och utflöde bör bedömas vid ingreppets slutförande och ytterligare åtgärder bör vid behov övervägas (t.ex. ytterligare PTA, kompletterande stenting eller distal bypass) för att upprätthålla ett gott inflöde och utflöde.
3. Avlägsna ledaren och införrarhysan från patienten.
4. Slut åtkomstsåret på lämpligt sätt.
5. Kassera i enlighet med institutionens riktlinjer.

REFERENSER

Denna bruksanvisning baseras på erfarenhet från läkare och (eller) litteratur de publicerat. Kontakta din lokala Cook-återförsäljare för information om tillgänglig litteratur.

KASSERING AV PRODUKTER

Den här produkten kan vara kontaminerad av potentiellt smittsamma ämnen med mänskligt ursprung och bör inlindas för kassering i enlighet med institutionens riktlinjer.

INFORMATION FÖR PATIENTRÄDGIVNING

Informera patienten efter behov om relevanta varningar, försiktighetsåtgärder, kontraindikationer, åtgärder som ska vidtas och begränsningar av användning som patienten bör känna till.

När den är tillgänglig kan EUDAMED-webbplatsen (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>), tillsammans med BUDI (Basic unique device identifier, unik produktidentifiering) för denna produkt (0827002CIRL202011054026AM), användas för att hitta Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestanda (SSCP) för denna produkt. Information för patienten kan nås på cookmedical.eu/patient-implant-information.

RAPPORTERING AV ALLVARLIGT TILLBUD

Rapportera alla allvarliga tillbud som har skett i relation till denna produkt till Cook Medical och de behöriga myndigheterna i det land där produkten användes.

8. Dake MD, et al. Paclitaxel-coated Zilver PTX Drug-Eluting Stent treatment does not result in increased long-term all-cause mortality compared to uncoated devices. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019; <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02324-4>

9. Secemsky EM, et al. Drug-eluting stent implantation and long-term survival following peripheral artery revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2636–2638.

10. Freisinger E, et al. Mortality after use of paclitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *Eur Heart J.* 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz698.

11. Katsuki T, et al. Mortality risk following application of a paclitaxel-coated stent in femoropopliteal lesions. *J Endovasc Ther.* 2019; doi:10.1177/1526602819870309

ZILVER® PTX® İLAÇ SALINIMLI PERİFERAL STENT

CİHAZ TANIMI

Zilver PTX İlaç Salımlı Periferel Stent, nikel titanyum alaşımından (nitinol) yapılmış ve paklitaksel ilacıyla kaplı, kendiliğinden genişleyen bir stenttir. Stentin her iki ucundaki altın rengi işaretler, floroskopi altında görünürlük sağlar. Stent, 2,1 mm'lik (6 Fr) bir iletme sistemine önceden yüklenmiş esnek, slotlu bir tüptür. Stentin yerine yerleştirilmesi, iletme sisteminin tutma kolu üzerindeki ayar düğmesi döndürülerek kontrol edilir.

Tablo 1: Zilver PTX İlaç Salımlı Periferel Stent ve İletme Sistemi özelliklerine genel bakış

Zilver PTX İlaç Salımlı Periferel Stent	
Mevcut stent uzunlukları	40, 60, 80, 100, 120, 140 mm
Mevcut stent çapları	5, 6, 7, 8 mm
Stent malzemesi	Altın Rengi İşaretli Nikel Titanyum alaşımı (Nitinol)
İlaç kaplamalı	Paklitaksel
İletme Sistemi	
Mevcut iletme sistemi uzunlukları	80, 125 cm
Kılavuz tel uyumluluğu	0,89 mm (0,035 inch)
İletme Sistemi Dış Çapı	2,1 mm (6 Fr)
İntrodüser kılıf	6 Fr (minimum ID (iç çap) 2,1 mm)

Zilver PTX İlaç Salımlı Periferel Stentler, tescilli bir süreç kullanılarak paklitaksel API (ilaç etkin maddesi) ile kaplanır. Yardımcı maddeler, polimerler, taşıyıcılar, bağlayıcı ajanlar, diğer malzemeler veya başka cihaz modifikasyonları söz konusu değildir.

Paklitaksel, porsuk ağacının kabuğundan, dallarından, iğnelerinden ekstrakte edilebilir veya paklitaksel, özel bir bitki hücresi suyu kullanılarak bitki hücresi fermantasyonu yoluyla üretilir. Her iki durumda da paklitaksel kolon kromatografisi, kristalleştirme ve yeniden kristalleştirme yoluyla saflaştırılır ve konsantr edilir.

Performans Özellikleri

Cihazın işlevi ve temel özellikleri aşağıda açıklanmıştır.

İletme Sistemi: iletme sisteminin işlevi, stenti önceden konumlandırılmış 0,035 inch bir kılavuz tel üzerinden 6 Fr introdüser kılıfından amaçlanan konumuna ilerletmektir. Yerine yerleştirme sırasında stentin konumu korunur.

İletme sistemi aşağıdaki özelliklere sahiptir (Şekil 1):

- Hedef konuma yaklaşmak için 80 cm veya 125 cm'lik iletme sistemi uzunlukları.
- İletme Sisteminin Ucu
 - Atravmatik: uç, anatomide travma yaratmayacak şekilde tasarlanmıştır.
 - Esnek: uç, vücuda giriş ve çıkış sırasında esnek olacak şekilde tasarlanmıştır.
- Radyopak: distal işaret bandı, iletme sisteminin floroskopik olarak görülebilmesini sağlar.
- Retraksiyon Kılıfı: stent, ayar düğmesi kullanılarak retraksiyon kılıfının kontrollü olarak geri çekilmesiyle açılır. Kılıf, stenti açığa çıkarmak için proksimal olarak geri çekilirken stent durdurucu stent konumunu korur.
- Stabilite kılıfı: cihazın takılması ve çıkarılması sırasında retraksiyon kılıfı ve iç kateter için esnek destek ve koruma sağlar.
- Ayar düğmesi: stentin tek elle, adım adım yerine yerleştirilmesini sağlar. Stentin tekrar yakalanmasını sağlar.
- Güvenlik kilidi: amaçlanan stent yerleştirilmesinden önce ayar düğmesinin dönmelerini önler. Hedef konumda yerine yerleştirmeyi başlatmak için devre dışı bırakılabilir.
- Luer Göbeği: iletme sisteminin tel kılavuz lümenini yıkamak ve vücuda verilmeden önce stentin konumlandığı iletme sisteminin içine yerleştirmek için bir şırınganın eklenmesini sağlar. Göbek, kılavuz telin giriş sırasında proksimal olarak çıkmasına izin verir.

Stent: damarın iç lümenine dışa dönük radyal bir kuvvet uygulamak suretiyle stentli bölgede açıklik tesis etmek amacıyla tasarlanmıştır. Paklitaksel ilacı ile kaplanmıştır.

Tablo 3, 3 µg/mm²'lik belirlenmiş doz yoğunluğuna dayalı olarak stent boyutlarını ve her stent üzerindeki nominal toplam paklitaksel miktarını göstermektedir.

Zilver PTX stent aşağıdaki özelliklere sahiptir:

- Stent, yerine yerleştirildikten sonra vücut sıcaklığında kendiliğinden genişlemesini sağlayan nikel titanyum alaşımından (nitinol) üretilmiştir.
- Radyopaklık: stentin her iki ucundaki altın rengi işaretler, floroskopi altında görünürlük sağlar.
- Stent üzerindeki paklitaksel (PTX) ilaç kaplaması, yerine yerleştirme sonrası düz kas hücresi proliferasyonunu ve neointimal hiperplaziyi inhibe ederek restenozu azaltır.
- Stent, yerine yerleştirildikten sonra damarda esnekliği korurken destek sağlamak üzere tasarlanmış esnek, slotlu bir tüptür.
- Stent, kalıcı implant için tasarlanmıştır.

Cihaz Uyumluluğu

- 0,89 mm (0,035 inch) kılavuz tel
- Minimum iç çap 2,1 mm olan 6 Fr introdüser kılıf
- Şırınga
- Dilatasyon balonları. Dilatasyon öncesi ve dilatasyon sonrası için uygun büyüklükte bir balon kateteri önerilir
- Salin veya Heparinize Salin
- Kontrast madde*

* Not: İletme sistemin dış kısmı kontrast madde ile uyumludur. Cihaz, kontrast madde kullanılarak yıkanmamalıdır (bkz. Önlemler bölümü)

Kalitatif ve Kantitatif Bilgiler

Her stent, nikel titanyum alaşımı (nitinol), altın rengi işaretler ve paklitaksel ilacından oluşur.

Tablo 2: Kalitatif ve kantitatif bilgiler

Kalitatif Bilgi Cihaz Malzemesi		Kantitatif Bilgi Ağırlık (g)
Nikel Titanyum alaşımı (Nitinol)	Stent	0,50'ye kadar
Altın Rengi	Altın Rengi İşaretler	0,0080'e kadar
Paklitaksel	İlaç	Aşağıya bakın

Tablo 3, 3 µg/mm²'lik belirlenmiş doz yoğunluğuna dayalı olarak stent boyutlarını ve her stent üzerindeki nominal toplam paklitaksel miktarını göstermektedir.

Tablo 3: Stent boyutları ve toplam paklitaksel miktarı

Stent boyutu (çap x uzunluk, mm)	6 Fr
	Toplam paklitaksel (µg/stent)
5 x 40	383
6 x 40	383
7 x 40	383
8 x 40	356
5 x 60	552
6 x 60	552
7 x 60	552
8 x 60	579
5 x 80	722
6 x 80	722
7 x 80	722
8 x 80	757
5 x 100	934
6 x 100	934
7 x 100	934
8 x 100	935
5 x 120	1103
6 x 120	1103
7 x 120	1103
8 x 120	1112
5 x 140	1273
6 x 140	1273
7 x 140	1273

Hasta Popülasyonu

Diz üstü femoropopliteal arterlerin semptomatik vasküler hastalığı olan erişkin hastalar.

Amaçlanan Kullanıcı

Bu cihaz yalnızca eğitimli sağlık uzmanları kullanılabilir. Bu ürün, tanısal ve girişimsel vasküler teknikler konusunda eğitimli ve deneyimli doktorlar tarafından kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Girişimsel vasküler işlemler için standart teknikler kullanılmamalıdır.

Vücut Dokusuyla Temas

Bu cihaz kullanım amacına uygun olarak vücut dokusu ve kan ile temas halindedir.

Çalışma İlkeleri

Zilver PTX cihazı, önceden konumlandırılmış bir kilavuz telin üzerine yerleştirilir ve bir introdüser kılıf içinden hedef konuma ilerletilir. İletme sisteminin distal ucundaki radyopak işaret bantları, stentin girişi ve yerine yerleştirilmesi sırasında floroskopi altında görünürlük sağlar.

Stentin elle yüklenmesi mümkün değildir. Konumuna girildikten sonra stent yerine yerleşimi, iletme sisteminin tutma kolu üzerindeki ayar düğmesi döndürülmekle kontrol edilir. Yerine yerleştirme sonrasında stent, damarın iç lümenine dışa dönük radyal bir kuvvet uygulamak suretiyle stentli bölgede açıklık tesis etmek amacıyla tasarlanmıştır. Yerine yerleştirmenin akabinde stent, damarda esneklik sağlamanın yanı sıra destek sağlamak üzere tasarlanmıştır.

Paklitaksel (PTX) ilaç kaplaması, yerine yerleştirme sonrası düz kas hücresi proliferasyonunu ve neointimal hiperplaziyi inhibe ederek restenozu azaltır.

KULLANIM AMAÇI

Zilver® PTX® İlaç Salımlı Periferel Stent, diz üstü femoropopliteal arterlerin iç duvarına dışa doğru radyal bir kuvvet uygulayarak lümen açıklığını iyileştirmeyi amaçlar.

KULLANIM ENDİKASYONLARI

Zilver® PTX® İlaç Salımlı Periferel Stent, referans damar çapı 4 mm ila 7 mm arasında olan diz üstü femoropopliteal arterlerin doğal vasküler hastalığında *de novo* veya restenotik semptomatik lezyonların tedavisi için endikedir.

Ana femoral arterin tutulumunu önlemek için stentin proksimal ucu, yüzeysel femoral arterin orijininin en az 1 cm altına yerleştirilmelidir. Diz altı popliteal arterin etkilenmesini önlemek için stentin distal ucu femoral epikondil düzleminin üzerine yerleştirilmelidir.

KLİNİK FAYDALAR

- Diz üstü femoropopliteal arterlerden lümen açıklığını (kan akışını) iyileştirir
- Yeniden müdahaleleri azaltır
- Hastanın yaşam kalitesini artırır

KONTRENDİKASYONLAR

- Introdüser kılıfının geçişine izin verecek şekilde dilate edilemeyen stenoz.
- Arterden sıztıntının stent yerleştirilmesiyle şiddetlenebileceği bir arteriyel damara stent uygulanması.
- Uygun antitrombosit ve/veya antikoagülan tedavisi almayan hastalar.

UYARILAR

- **İlaç kaplamalı olmayan cihazların kullanımına kıyasla tedaviden yaklaşık 2-3 yıl sonra başlayan femoropopliteal arter hastalığı için paklitaksel kaplamalı balonlar ve paklitaksel salan stentlerin kullanılmasının ardından, geç ölüm riskinin arttığına dair bir sinyal tanımlanmıştır. Paklitaksel kaplamalı cihaza tekrar tekrar maruz kalmanın etkisi de dahil olmak üzere artan geç ölüm riskinin büyüklüğü ve mekanizması konusunda belirsizlik vardır. Doktorlar bu geç mortalite sinyalini ve mevcut tedavi seçeneklerinin fayda ve risklerini tanımlama çalışmalarında dikkate almalıdırlar.**
- Nikel titanyum alaşımına (nitinol) alerjik reaksiyon gösteren kişiler bu implanta alerjik reaksiyon gösterebilir.
- Paklitaksel veya yapısal olarak ilgili bileşiklere alerjisi olan kişiler bu implanta alerjik reaksiyon gösterebilir.
- Toplam ilaç miktarı 3 mg Paklitaksel'den fazla olan stentleri implante etmeyin. Toplam maksimum ilaç miktarı 3 mg'a kadar paklitaksel (yani toplam stent uzunluğu 320 mm) olan çok sayıda Zilver PTX İlaç Salımlı Periferel Stent implante etmenin güvenilirliği ve etkililiği klinik çalışmalarda belirlenmiştir.^{1,2,3,4} Zilver PTX İlaç Salımlı Stent ile tedavide izin verilen maksimum değerin 20 katından fazla çok daha yüksek paklitaksel dozları için olumsuz genotoksik veya üreme toksikolojik etkileri rapor edilmiş olsa da 3 mg paklitaksel toplam ilaç dozu da genotoksik veya üreme toksikolojik etkileri ile ilişkili değildir.^{5,6} Zilver PTX İlaç Salımlı Stent için güvenlik payı, nominal seviyenin dört katına kadar paklitaksel doz yoğunluklarına sahip Zilver PTX İlaç Salımlı Stentlerin yerleştirilmesinden sonra (yani nominal 3 µg/mm² yerine 12 µg/mm²) veya toplam maksimum klinik dozun üç katından daha fazlasına sahip Zilver PTX İlaç Salımlı Stentlerin yerleştirilmesinden sonra (yani klinik maksimum 3 mg yerine 10,5 mg) hiçbir sistemik veya bölgesel etki göstermeyen hayvan çalışmalarında daha fazla doğrulandı.
- Bu tek kullanımlık cihaz yeniden kullanım için tasarlanmamıştır. Tekrar işleme alma, tekrar sterilize etme ve/veya tekrar kullanma girişimleri, biyolojik veya kimyasal ajanlarla kontaminasyona ve/veya cihazın mekanik bütünlüğünün bozulmasına yol açabilir.
- Steril ambalajın bütünlüğünü gözle inceleyin. Steril ambalaj hasarıysa veya kullanmadan önce yanlışlıkla açılırsa kullanmayın.
- Cihazı kırılmaya, bütünlüme ve kopmalara özellikle dikkat ederek gözle inceleyin. Cihazın düzgün çalışma durumunu engelleyebilecek anormal bir durum tespit edilirse kullanmayın. İade izni için Lütfen Cook Medical'ı bilgilendirin.
- Stent yerine yerleştirildikten sonra kalan akış kısıtlamaları (örneğin rezidüel proksimal veya distal stenoz veya diseksiyon ya da zayıf distal çıkış) stent trombozu riskini artırabilir. Giriş ve çıkış, prosedür tamamlandıktan sonra değerlendirilmeli ve gerekirse iyi bir giriş ve çıkış sürdürmek için ek önlemler (örneğin ek PTA (perkutane transluminal anjiyoplasti), adjuvan stentleme veya distal bypass) dikkate alınmalıdır.
- Stent, kalıcı implant için tasarlanmıştır.
- İnsan gönüllüler üzerindeki üreme ve genotoksik etkileri bilinmediğinden, hamile olan veya ölümdüzdeki 12 ay içinde hamile kalmayı planlayan kadınların ya da ölümdüzdeki 9 ay içinde çocuk sahibi olmayı planlayan erkeklerin Zilver PTX İlaç Salımlı Periferel Stent alması önerilmez. Emzirilen bebeklerde paklitaksel maruziyetinden kaynaklanan advers reaksiyon potansiyeli olduğundan, ürün implantasyonundan sonraki 6 ay boyunca emzirmeden kaçınılmalıdır.

ÖNLEMLER

Kullanımdan önce

- Bu cihazın kullanımını, eğitimli bir sağlık uzmanı ile kısıtlıdır.
- Bu ürünün tanısal ve girişimsel vasküler teknikler konusunda eğitimli ve deneyimli doktorlar tarafından kullanılması amaçlanmıştır. Girişimsel vasküler işlemler için standart teknikler kullanılmalıdır.
- Cihaz, stent içi restenoz tedavisinde kullanım için endike değildir.
- 25 °C'nin (77 °F) üzerinde saklamayın, 15 °C ila 30 °C'ye (59 °F ila 86 °F) kadar sapmalara izin verilir. Karanlık, kuru, serin bir yerde saklayın. Işığa uzun süre maruz bırakmaktan kaçının. Cihaz nemden korunmalıdır.
- Paklitaksel sitokrom P450 izoenzimleri CYP2C8 ve CYP3A4'ün bilinen substratları veya inhibitörleri ile eşzamanlı olarak uygulanırken dikkatli olunmalıdır.
- Antitrombosit/antikoagülan tedavisi, kurumsal bakım standardına göre işlem sırasında ve sonrasında uygulanmalıdır.
- Birden fazla stent üst üste gelecek şekilde yerleştirilirse, bunlar benzer kompozisyonda olmalıdır (örneğin nikel titanyum alaşımı (nitinol)).
- Etiketteki bu sembol, iletme sisteminin bileşenlerinin, üreme için toksik ve kanserojen (Sınıf 1B) bir madde olan kobaltı (Co) a/a %0,1'in üzerinde bir seviyede içerdiğini gösterir. Bununla birlikte, iletme sisteminin bileşenleri, mevcut bilimsel kanıtlara göre artan kanser riskine veya olumsuz üreme etkisine neden olmayan bir kobalt alaşımı (veya kobalt içeren paslanmaz çelik alaşımı) olarak kobalt içerir.



Cihaz kullanımı

- Zilver PTX İlaç Salımlı Periferel Stent manipülasyonu, floroskopik kontrol gerektirir.
- İletme sisteminin organik çözücülere (örneğin alkol) maruz bırakılmayın.
- İletme sistemiyle birlikte elektrikli enjeksiyon sistemlerini kullanmayın.
- Cihazı kontrast madde ile yıkamayın.
- Kullanım öncesinde stenti introdüser sistemden çıkarmaya çalışmayın.
- Sistemin yeterli desteğini sağlamak için manevra, yerine yerleştirme ve çıkarma sırasında 0,89 mm (0,035 inch) kilavuz tel kullanılmamalıdır. Hidrofilik kilavuz telleri kullanılıyorsa, tamamen aktif halde (islak) tutulmaları gerekir. Daha küçük çaplı bir kilavuz telin kullanılması sonuçta stentin kısmen yerine yerleşmesine neden olabilir. Kısmi yerine yerleşmenin olası sonuçları şunlardır:
 - Prosedürün uzaması (örneğin radyasyona/kontrasta ek maruz kalma)
 - Ek stent gerekmesi
 - İkincil müdahale (örneğin damar insizyonu)
 - İletme sisteminin ilerletilmesi sırasında dirençle karşılaşılrsa geçişi zorlamayın. İletme sistemini çıkarın ve yeni bir cihazla değiştirin. Geçiş zorlamaya devam etmek nihayetinde stentin kısmen yerine yerleşmesine neden olabilir. Kısmi yerine yerleşmenin olası sonuçları şunlardır:
 - Prosedürün uzaması (örneğin radyasyona/kontrasta ek maruz kalma)
 - Ek stent gerekmesi
 - İkincil müdahale (örneğin damar insizyonu)
 - Uygulama veya yerine yerleştirme sırasında iletme sistemine tork uygulamayın. Cihazın döndürülmesi, cihazın kilavuz teli üzerinde yerleştirilmesinde ve/veya hareket ettirilmesinde zorluk veya yeterliliği yol açabilir.
 - Stent yerine yerleştirilmesi istenmeden önce kırmızı güvenlik kilidinin yanlışlıkla bastırılmadığından emin olun.

1. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Zeller T, Roubin GS, Burket MW, Khatib Y, Snyder SA, Ragheb AO, White JK, Machan LS; Zilver PTX Araştırmacıları. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4:495-504. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962324.

2. Dake MD, Scheiner D, Tepe G, Tessarek J, Fanelli F, Bosiers M, Ruhlmann C, Kaveladze Z, Lottes AE, Ragheb AO, Zeller T; Zilver PTX Single-Arm Study Investigators. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther.* 2011;18:613-623. doi: 10.1583/11-3560.1.

3. Yokoi H, Ohki T, Kichikawa K, Nakamura M, Komori K, Nanto S, O'Leary EE, Lottes AE, Snyder SA, Dake MD. Zilver PTX post-market surveillance study of paclitaxel-eluting stents for treating femoropopliteal artery disease in Japan: 12-month results. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2016;9:271-277. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.035.

4. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Machan LS, Snyder SA, O'Leary EE, Ragheb AO, Zeller T. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation.* 2016;133:1472-1483. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900.

5. Tinwell H and Ashby J. Genetic toxicity and potential carcinogenicity of taxol. *Carcinogenesis* 1994; 15 (8): 1499-1501.

6. Physician's Desk Reference, 52nd edition, Medical Economics Inc, 1998, pp 762-766.

Stentin Yerleştirilmesi

- Cihaz güvenli kilidini devre dışı bırakmadan önce stabilize kılıfının distal ucunun introdüser kılıfın içinde olduğundan emin olun. Bunun yapılmaması, stentin zarar görmesine ve/veya yerine yerleştirme sırasında stentin sıkışmasına neden olabilir.
- Yerine yerleştirmeye başlarken yüksek direnç hissedilirse, yerleştirmeyi zorlamayın. İletme sistemini stenti yerleştirmeden dikkatlice geri çekin ve yeni bir cihazla değiştirin.
- Stent, damar duvarına apoze edildikten sonra stentin yeniden konumlandırılması önerilmez. Stent retraksiyon kılıfı yeniden ilerletilemez veya stent yerine yerleştirmenin başlamasından sonra stent yeniden yakalanamaz.

Cihazın Çıkarılması

- Stent yerine yerleştirmesinin ardından, iletm sisteminin geri çekilmesi sırasında dirençle karşılaşılırsa, iletm sisteminin ve kılavuz teli birlikte bir ünite olarak dikkatlice çıkarın.
- İletme sisteminin ve kılavuz telinin bir ünite olarak çıkarılması sırasında dirençle karşılaşılırsa, kılavuz telini, iletm sistemi ve introdüser kılıfını bir ünite olarak birlikte çıkarın.

Prosedür sonrası

- Cihazın, kalma süresi içerisinde periyodik olarak değerlendirilmesi önerilir.
- Ek prosedürlerle yerleştirilmiş bir stentin hasar görmesi/çıkması meydana gelebilir.

MRGÜVENLİK BİLGİLERİ



Bu sembol, cihazın MR koşullu olduğunu gösterir.

Zilver PTX İlaç Salınımı Periferik Stent'e sahip bir hasta aşağıdaki koşullar altında güvenli bir biçimde taranabilir. Bu koşullara uyulmaması hastanın yaralanmasına neden olabilir.

- Statik Manyetik Alanın nominal değeri/değerleri: 1,5 T veya 3 T
- Maksimum Uzaysal Alan Gradiyenti: 24 T/m (2400 gauss/cm)
- RF Eksitasyonu: Dairesel Polarize (CP)
- RF Verici Sarmal Tipi: Tüm vücut verici sarmalı, Baş RF verici-alıcı sarmal
- Maksimum Tüm Vücut SAR: 2,0 W/kg (Normal Çalıştırma Modu)
- Tarama Süresindeki Sınırlamalar: 15 dakikalık sürekl RF için 2,0 W/kg tüm vücut ortalama SAR (bir diz veya arka arkaya seri/ara vermeden tarama)
- MR Görüntü Artefaktı: Bu implantın varlığı 15 mm'lik bir görüntü artefaktı yaratabilir.

Belirli bir parametre hakkında bilgi dahil edilmemişse, o parametre ile ilişkili hiçbir koşul yoktur.

POTANSİYEL ADVERS OLAYLAR

Oluşabilecek potansiyel advers olaylar arasında şunlar vardır: • antikoagülan ve/veya anti trombosist tedavisine veya kontrast maddeye alerjik reaksiyon • nikel titanyum alaşımına (nitinol) alerjik reaksiyon • ateroembolizasyon (Hass Toe Sendromu) • arteriyel anevrizma • arteriyel rüptür • arteriyel tromboz • arteriyovenöz fistül • ölüm • diseksiyon • emboli • ateş • hematom/hemoraji • aşırı hassasiyet reaksiyonları • enfeksiyon • erişim bölgesinde enfeksiyon/medbe oluşumu • müdahale gerektiren iskemik (bypass veya parmak, ayak veya bacak amputasyonu) • oklüzyon • ağrı/rahatsızlık • psödoanevrizma oluşumu • böbrek yetmezliği • stentlenen arterin restenozu • stent emboli • stenti hatalı ekleme • stent yeri değiştirilmesi • stent kafesinin fraktürü • damar perforasyonu veya rüptürü • damar spazmı • kötüleşen klodikasyon/dinlenme ağrısı.

Sistemik etkiler beklenmemekle birlikte, paklitaksel ile gözlenen potansiyel advers olaylar hakkında daha fazla bilgi için Physicians' Desk Reference'a bakın. Yukarıdaki kaynakta açıklanmayan potansiyel yan etkiler, paklitaksel ilaç kullanımına özgü olabilir: • ilaç kılavusuna karşı alerjik reaksiyon • saç dökülmesi • anemi • kan ürünü transfüzyonu • gastrointestinal semptomlar • hematolojik diskrazi (lökopeni, nötropeni, trombositopeni dahil) • hepatik enzim değişiklikleri • enflamasyon, hücresel hasar veya nekroz dahil olmak üzere damar duvarındaki histolojik değişiklikler • miyalji/artralji • miyelosüpresyon • periferik nöropati.

SAĞLANMA ŞEKLİ

Etilen oksit ile sterilize edilmiş olarak sağlanır. Dış folyo kese steril değildir ve içindekileri ışıktan ve nemden korur. İç kese steril bariyerdir ve soyularak açılan bir pakettir. Sterilizasyonun ardından kese ayrıca bir kutuya paketlenir.

Bu cihaza, sağlık uzmanı tarafından doldurulduktan sonra hastaya verilmesi gereken bir implant kartı eşlik eder.

PAKLİTAKSEL KAPLAMALI CİHAZLAR İÇİN GEÇ ÖLÜM SINYALI

Aralık 2018'de Katsanos ve ark.⁷ tarafından yayınlanan randomize kontrollü çalışmaların bir meta-analizinde, femoropopliteal arter hastalığını tedavi etmek için kullanılan paklitaksel kaplamalı balonlar ve paklitaksel salınimli stentler için 2 yıl ve sonrasında geç ölüm riskinin arttığı tespit edildi.

Bu verilere yanıt olarak FDA, Mayıs 2019'a kadar mevcut klinik verileri kullananak femoropopliteal hastalığı tedavi etmek için kullanılan paklitaksel kaplamalı cihazların önemli, piyasaya arz öncesi randomize denemelerinden elde edilen uzun vadeli takip verilerinin hasta düzeyinde bir meta-analizi gerçekleştirdi. Meta-analiz ayrıca, paklitaksel kaplamalı cihazlarla tedavi edilen çalışma gönüllülerinde, kaplanmamış cihazlarla tedavi edilen hastalara kıyasla bir geç ölüm sinyali gösterdi. Spesifik olarak, toplam 1090 hasta ve mevcut 5 yıllık verileri yapılan 3 randomize çalışmada, kaba ölüm oranı, paklitaksel kaplamalı cihazlarla tedavi edilen hastalarda %19,8 (%15,9–%23,4 aralığında) iken, kaplanmamış cihazlarla tedavi edilen gönüllülerde %12,7'dir (%11,2–%14,0 aralığında). 5 yılda artmış mortalite için göreceli risk 1,57'dir (%95 güven aralığı 1,16–2,13), bu da paklitaksel kaplamalı cihazlarla tedavi edilen hastalarda mortalitede %57'lik bir göreceli artışa karşılık gelir.

Haziran 2019 FDA Danışma Komitesi Toplantısında sunulduğu üzere, bir vasküler tıp kuruluşu olan VIVA Physicians tarafından sağlanan benzer hasta düzeyinde verilerin bağımsız bir meta-analizi, 1,38 tehlike oranı (%95 güven aralığı 1,06–1,80) ile benzer bulgular bildirdi. Paklitaksel kaplamalı cihazlarla mortalite ilişkisini değerlendirmek için özel olarak tasarlanmış ek analizler yapılmıştır ve yürütülmektedir. Geç ölüm riskinin varlığı ve büyüklüğü; küçük bir örneklem boyutu nedeniyle geniş güven aralıkları, birleştirilmesi amaçlanmayan farklı paklitaksel kaplamalı cihazların çalışmalarının birleştirilmesi, önemli miktarda eksik çalışma verisi, paklitaksel dozunun mortalite üzerinde etkisine dair net bir kanıt olmaması ve geç ölüm için tanımlanmış bir patofizyolojik mekanizmasının olmaması da dahil olmak üzere mevcut verilerdeki güçlü sınırlamalar nedeniyle dikkatle yorumlanmalıdır.

Paklitaksel kaplamalı balonlar ve stentler, bacaklara kan akışını iyileştirir ve kaplanmamış cihazlara kıyasla tıkalı kan damarların yeniden açmak için prosedürlerin tekrarlanması olasılığını azaltır. Paklitaksel kaplamalı cihazların yararları (örneğin azaltılmış yeniden müdahaleler), potansiyel riskler (örneğin geç mortalite) ile birlikte hastalarda bireysel olarak değerlendirilmelidir.

Zilver PTX randomize klinik çalışmasında,⁸Kaplan-Meier mortalite tahminleri 2, 3 ve 5 yılda Zilver PTX tedavi cihazı ile tedavi edilen tüm hastalar için sırasıyla %5,4 (%95 güven aralığı %3,0 – %7,9), %10,3 (%7,0–%13,6) ve %19,1 (%14,2–%24,1) ve sadece PTA/BMS kontrol cihazıyla tedavi edilen hastalar için sırasıyla %5,7 (%1,8–%9,5), %10,7 (%5,6–%15,9) ve %17,1'dir (%10,0–%24,2) (P=0,60). Büyük gözlemsel çalışmaların yayınları, Zilver PTX DES ile artan bir ölüm riski belirlememiştir; Secemsky ve arkadaşları,⁹ klodikantlarda (P=0,55) ve CLI hastalarında (P=0,52) DES ve BMS için 4 yıl boyunca karşılaştırılabilir ölüm oranları bildirdi; Freisinger ve arkadaşları¹⁰ BMS'ye karşı DES için 5 yılda 1,01 (%95 güven aralığı 0,83–1,23) tehlike oranı bildirdi; Katsuki ve arkadaşları,¹¹ paklitaksel olmayan cihazlara karşı DES için 5 yılda 0,89 (%95 güven aralığı 0,66–1,19) tehlike oranı bildirdi.

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Klinik çalışmalarda stent yerleştirme sonrası paklitaksel'in sistemik seviyeleri son derece düşük olduğundan ve hızla temizlendiğinden (Cmaks <10 ng/mL; 8 saat sonra <1 ng/mL), paklitaksel'in eşzamanlı olarak uygulanan ilaçlarla olası etkileşimlerinin tespit edilmesi elası değildir. Paklitaksel metabolizması, sitokrom P450 izoenzimleri olan CYP2C8 ve CYP3A4 tarafından katalize edilir.

Zilver PTX İlaç Salınımı Periferik Stent ile resmi ilaç etkileşimi çalışmaları yapılmamıştır. Resmi klinik ilaç etkileşimi çalışmalarının yokluğunda, paklitaksel sitokrom P450 izoenzimleri CYP2C8 ve CYP3A4'ün bilinen substratları veya inhibitörleri ile eşzamanlı olarak uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

ÜRÜN ÖNERİLERİ

Şekiller

Çoklu Stent Yerleştirme

Bir hastada lezyonun uzunluğunu kapatmak için birden fazla stent yerleştirilmesi gerekiyorsa, aşağıdaki öneriler dikkate alınmalıdır:

- Lezyon bölgesi ile ilgili olarak, önce distal daralma alanı stentlenmeli, ardından proksimal yerleşimler takip edilmelidir (yani daha önce yerleştirilmiş stentin proksimaline ikinci bir stent yerleştirilmelidir).
- Art arda yerleştirilen stentler, lezyonun tam kapsanmasına olanak vermek için üst üste bindirilmelidir.
- Birden fazla stent üst üste gelecek şekilde yerleştirilecekse, bunlar benzer kompozisyonda olmalıdır (örneğin nikel titanyum alaşımı (nitinol)).
- Toplam maksimum ilaç miktarı olan 3 mg paklitaksel'den fazlasını implante etmeyin (yani toplam stent uzunluğu 320 mm).

Stent Büyüklüğünü Belirleme

- Tam tansal değerlendirme sonrasında uygun stent büyüklüğünü belirleyin. Stent yerine yerleştirme işlemi floroskopik kontrol altında yapılmalıdır. Gerekli stentin uzunluğunu belirlemek için hedef lezyonun uzunluğunu ölçün. Stentin proksimal ve distal yönlerinin tüm hedef alanı kaplamasına izin verin.

Not: Zilver PTX İlaç Salınımı Periferik Stent, yerine yerleştirildikten sonra kısalmayacak şekilde tasarlanmıştır.

- Stent, referans damar çapı 4 mm ila 7 mm arasında olan diz üstü femoropopliteal arterlerde kullanım için önerilir.
- Referans damarın çapını (lezyonun proksimal ve distalinde) ölçün ve uygun stent boyutunu seçmek için EN BÜYÜK referans çapını temel alın.
- Stent boyutu, sınırlanmamış stent çapı referans damar çapından en az 1 mm ve referans damar çapından en fazla 2 mm daha büyük olacak şekilde seçilmelidir.

Stentin Uygulanması

1. Steril ambalajın bütünlüğünü gözle inceleyin. Steril ambalaj hasarlıysa veya kullanmadan önce yanlışlıkla açılırsa kullanmayın.
2. Cihazı kıvrılma, bükülme ve kopmalara özellikle dikkat ederek gözle inceleyin. Cihazın düzgün çalışma durumunu engelleyebilecek anomal bir durum tespit edilirse kullanmayın. lade izni için lütfen Cook Medical'ı bilgilendirin.
3. Minimum iç çapı 2,1 mm olan 6 Fr kılıf kullanarak siteye erişim sağlayın.

7. Katsanos K, et al. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e011245.

8. Dake MD, et al. Paclitaxel-coated Zilver PTX Drug-Eluting Stent treatment does not result in increased long-term all-cause mortality compared to uncoated devices. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019; <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02324-4>

9. Secemsky EM, et al. Drug-eluting stent implantation and long-term survival following peripheral artery revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2636–2638.

10. Freisinger E, et al. Mortality after use of paclitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *Eur Heart J.* 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz698.

11. Katsuki I, et al. Mortality risk following application of a paclitaxel-coated stent in femoropopliteal lesions. *J Endovasc Ther.* 2019; doi:10.1177/1526602819870309

- Sisteme yeterli destek sağlamak için 0,89 mm (0,035 inch) bir kılavuz teli uygulayın. Hidrofilik kılavuz telleri kullanılıyorsa, tamamen aktif halde (islak) tutulmaları gerekir.
- Stent yerleştirme öncesinde ön dilatasyon uygulamak isteğe bağlıdır ve doktorun takdiline bağlıdır.
- Sistemi tel üzerinden ilerletmeden ve sistemi vücuda uygulamadan önce, cihazın göbeğinden salın veya heparinize salınle cihazın kılavuz tel lümenini ve stenti yıkamak için bir şırınga kullanın. Cihazı kontrast madde ile yıkamayın.
Cihazın ucundan birkaç damla salın çıkana kadar tel lümenini yıkayın (**Şekil 2**). Ardından, cihazın uç deliğinin üzerine parmağınızı hafifçe yerleştirin ve kılıfın ucu ile cihaz ucu arasından birkaç damla salın çıktığını görene kadar tekrar yıkayın (**Şekil 3**).
- Floreskopi altında, stentteki distal altın rengi radyopak işaretler hedef lezyon bölgesinin ötesine geçene kadar iletme sistemini 0,89 mm (0,035 inch) kılavuz telin üzerinden introdüser kılıf boyunca ilerletin (**Şekil 4**).
Not: İletme sisteminin ilerletilmesi sırasında dirençle karşılaşılırsa geçişi zorlamayın. İletme sistemini çıkarın ve yeni bir cihazla değiştirin.
Not: Stabilite kılıfının distal ucunun introdüser kılıfın içinde olduğunu emin olun.
Dikkat: Cihazın döndürülmesi, cihazın kılavuz teli üzerinde yerleştirilmesinde ve/veya hareket ettirilmesinde zorluk veya yetersizliğe yol açabilir.

Stentin Hizalanması ve Yerine Yerleştirilmesi

- Floreskopi altında, iletme sisteminde gevşeklik kalmayana ve stent üzerindeki radyopak işaretler lezyonla hizalanana kadar iletme sistemini geri çekin (**Şekil 5**).
- Kırmızı emniyet düğmesine **Şekil 6**'da gösterilen yönde hafifçe bastırarak cihazın emniyet kilidini açın.
- Cihazın ayar düğmesini **Şekil 7**'de gösterilen yönde yavaşça döndürerek stent yerine yerleştirmeyi başlatın.
Not: Stent yerine yerleştirmeden önce ayar düğmesinde yüksek direnç hissedilirse yerleştirmeye zorlamayın. Stenti yerleştirmeden stent sistemini dikkatlice geri çekin.
- Ayar düğmesini döndürmek retraksiyon kılıfını stentin üzerinden geri çekecektir.
Not: Radyopak stent işaretlerinin hala istenen konumla hizalı olduğunu görsel olarak onaylayın. Gerekirse yeniden konumlandırın.
Not: Stent yerine yerleştirmesi, distal radyopak stent işaretleri kılıf işaret bandının ötesine geçtiğinde başlayacaktır (kılıf ve stent işaretleyici tanımlaması için **Şekil 1**e bakın). Stent, damar duvarına apoze edildikten sonra stentin yeniden konumlandırılması önerilmez. Stent retraksiyon kılıfı yeniden ilerletilemeyeceği için Zilver PTX İlaç Salımlı Periferel Stent'in yeniden yakalanması veya yeniden kılınlanması mümkün değildir. Kaçırılan lezyonlarla ilgili bilgi için bu kullanma talimatının **Çoklu Stent Yerleştirme** bölümüne başvurun.
- Retraksiyon kılıfının distal ucu stentin proksimal radyopak işaretlerini geçecek şekilde geri çekildiğinde stent uzunluğunun tam olarak yerine yerleşmesi gerçekleşir (**Şekil 8**).

Stent Yerine Yerleştirme İşlemi Sonrası

- Floreskopi altında, tüm iletme sistemini tek bir ünite olarak kılavuz tel üzerinden introdüser kılıfın içine ve vücuttan dışarı çekin. İletme sistemini kılavuzun telinden çıkarın.
Not: Stent yerine yerleştirmesinin ardından, iletme sisteminin geri çekilmesi sırasında dirençle karşılaşılırsa, iletme sistemini ve kılavuz teli birlikte bir ünite olarak dikkatlice çıkarın.
İletme sisteminin ve kılavuz telinin bir ünite olarak çıkarılması sırasında dirençle karşılaşılırsa, kılavuz telini, iletme sistemi ve introdüser kılıfını bir ünite olarak birlikte çıkarın.
- Cihazın tam olarak yerine yerleştirildiğini doğrulamak için bir arteriyel anjiyogram gerçekleştirin. Lezyon boyunca herhangi bir noktada stent içinde eksik genişleme olursa, doktorun takdiline bağlı olarak yerine yerleştirme sonrası balon dilatasyonu (standart PTA) gerçekleştirilebilir.
Not: Stent yerine yerleştirildikten sonra kalan akış kısıtlamaları (örneğin rezidüel proksimal veya distal stenoz veya diseksiyon ya da zayıf distal çıkış) stent trombozu riskini artırabilir. Giriş ve çıkış, prosedür tamamlandığında değerlendirilmeli ve gerekirse iyi bir giriş ve çıkışı sürdürmek için ek önlemler (örneğin ek PTA (perkutan transluminal anjiyoplasti), adjuvan stentleme veya distal bypass) dikkate alınmalıdır.
- Kılavuz telini ve introdüser kılıfı hastadan çıkarın.
- Giriş yarasını uygun şekilde kapatın.
- Kurumsal yönergelere uygun olarak imha edin.

REFERANSLAR

Bu kullanma talimatı doktorların deneyimlerini ve/veya yayımlanmış literatürünü temel alır. Mevcut literatür konusunda bilgi için yerel Cook satış temsilcinize başvurun.

CIHAZLARIN İMHA EDİLMESİ

Bu cihaz, insan kökenli olası enfeksiyöz maddelerle kontamine olmuş olabilir ve kurumun kılavuz ilkeleri uyarınca imha edilmek üzere sarılmalıdır.

HASTA DANIŞMANLIK BİLGİLERİ

Lütfen hastayı ilgili uyarılar, önlemler, kontrendikasyonlar, alınması gereken tedbirler ve hastanın haberdar olması gereken kullanım kısıtlamaları konusunda gerektikçe bilgilendirin.

Mevcut olduğunda, EUDAMED websitesi (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>) ve bu ürünün BUDI'sı (0827002CIRL202011054026AM) bu ürünün Güvenlik ve Klinik Performans Özeti'nin (SSCP) yerini bulmak için kullanılabilir.

Hastaya yönelik bilgilere cookmedical.eu/patient-implant-information adresinden erişilebilir.

CİDDİ OLAY RAPORLAMA

Cihazla ilgili olarak herhangi bir ciddi olay meydana gelirse, bu olay Cook Medical'a ve cihazın kullandığı ülkedeki yetkili makama bildirilmelidir.

EN A symbol glossary can be found at cookmedical.com/symbol-glossary • BG Речник на символите може да се намери на cookmedical.com/symbol-glossary • CS Glosář značek naleznete na cookmedical.com/symbol-glossary • DA Der findes en symbolforklaring på cookmedical.com/symbol-glossary • DE Eine Symbollegende finden Sie auf cookmedical.com/symbol-glossary • EL Μπροσέιτε να βρείτε ένα γλωσσάρι των συμβόλων στη διεύθυνση cookmedical.com/symbol-glossary • ES En cookmedical.com/symbol-glossary, puede consultarse un glosario de símbolos • ET Sõmbolite sõnastik on esitatud aadressil cookmedical.com/symbol-glossary • FR Pour un glossaire des symboles, consulter le site Web cookmedical.com/symbol-glossary • HR Pojmovnik simbola dostupan je na cookmedical.com/symbol-glossary • HU A szimbólumok magyarázata a cookmedical.com/symbol-glossary weboldalon található • IT Un glossario dei simboli è disponibile all'indirizzo cookmedical.com/symbol-glossary • LV Simbolių žodynėlį galite rasti svetainėje cookmedical.com/symbol-glossary • LV Simbolu vārdnīca ir pieejama tīmekļa vietnē cookmedical.com/symbol-glossary • NL Een verklarende lijst met symbolen is te vinden op cookmedical.com/symbol-glossary • NO En symbolforklaring finnes på cookmedical.com/symbol-glossary • PL Słownik symboli można znaleźć pod adresem cookmedical.com/symbol-glossary • PT Existe um glossário de símbolos em cookmedical.com/symbol-glossary • RO Se poate accesa un glosar de simboluri la cookmedical.com/symbol-glossary • SK Slovník symbolov je uvedený na adrese cookmedical.com/symbol-glossary • SL Slovarček simbolov najdete na cookmedical.com/symbol-glossary • SV En symbolordlista finns på cookmedical.com/symbol-glossary • TR Sembol sözlüğüne cookmedical.com/symbol-glossary adresinden ulaşılabilir



EN Medical device • BG Медицинско изделие • CS Zdravotnický prostředek • DA Medicinsk udstyr • DE Medizinprodukt • EL Ιατροτεχνολογικό προϊόν • ES Producto sanitario • ET Meditsiiniseade • FR Dispositif médical • HR Medicinski proizvod • HU Orvostechnikai eszköz • IT Dispositivo medico • LT Medicinos priemonė • LV Mediciniskā ierīce • NL Medisch hulpmiddel • NO Medisinsk utstyr • PL Wyrób medyczny • PT Dispositivo médico • RO Dispozitiv medical • SK Zdravotnícka pomôcka • SL Medicinski pripomoček • SV Medicinteknisk produkt • TR Tıbbi cihaz



EN Do not use if package is damaged and consult instructions for use • BG Да не се използва, ако опаковката е повредена и да се направи консултация с инструкциите за употреба • CS Nepoužívejte, pokud je obal poškozený, a prostudujte si návod k použití • DA Brug ikke, hvis emballagen er beskadiget. Se brugsanvisningen • DE Nicht verwenden, wenn die Verpackung beschädigt ist, und Gebrauchsanweisung beachten • EL Μη χρησιμοποιείτε, εάν η συσκευασία έχει υποστεί ζημιά και συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης • ES No utilizar si el envase está dañado y consultar las instrucciones de uso • ET Ärge kasutage kahjustatud pakendi korral ja tutvuge kasutusjuhendiga • FR Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé et consulter le mode d'emploi • HR Nemojte upotrebljavati ako je ambalaža oštećena te pročitaite upute za uporabu • HU Ne használja, ha a csomagolás sérült, és olvassa el a használati utasítást • IT Non usare se la confezione è danneggiata e consultare le Istruzioni per l'uso • LT Nenaudoti, jei pakuotė pažeista, ir žiūrėti naudojimo instrukciją • LV Nelietot, ja iepakojums ir bojāts, un skatīt lietošanas instrukciju • NL Niet gebruiken als de verpakking is beschadigd en raadpleeg de gebruiksaanwijzing • NO Skal ikke brukes dersom pakningen er skadet; se bruksanvisningen • PL Nie używać, jeśli opakowanie zostało uszkodzone; sprawdź w instrukcji użycia • PT Não utilizar caso a embalagem esteja danificada e consultar as instruções de utilização • RO A nu se utilizeza dacă ambalajul este deteriorat și a se consulta instrucțiunile de utilizare • SK Ak je balenie poškodené, nepoužívajte a prečítajte si návod na použitie • SL Če je embalaža poškodovana, pripomočka ne uporabite, glejte navodila za uporabo • SV Får inte användas om förpackningen är skadad, läs bruksanvisningen • TR Ambalaj hasarlıysa kullanmayın ve kullanma talimatına başvurun



EN Single sterile barrier system • BG Единична стерилна бариерна система • CS Systém jednoduché sterilní bariéry • DA Enkelt sterilt barrieresystem • DE Einfaches Sterilbarrierensystem • EL Μονό ούστημα φραγμού αποστείρωσης • ES Sistema de barrera estéril individual • ET Ühekordne steriilne kaitsemeetod • FR Système de barrière stérile simple • HR Sustav jednostruke sterilne barijere • HU Egyszeres sterilgát-rendszer • IT Sistema a barriera sterile singola • LT Vieno sterilaus barjero sistema • LV Vienas sterilās barjeras sistēma • NL Stysteem met enkele steriele barrière • NO System med én steril barriere • PL System pojedynczej bariery sterylnej • PT Sistema de barreira única estéril • RO Sistem de barieră sterilă unică • SK Systém jednej sterilnej bariéry • SL Enojni sterilni pregradni sistem • SV System med en steril barriär • TR Tekli steril bariyer sistemi



EN Single sterile barrier system with protective packaging outside • BG Единична стерилна бариерна система с външна защитна опаковка • CS Systém jednoduché sterilní bariéry s vnějším ochranným obalem • DA Enkelt steril barrieresystem med beskyttelsesemballage udvendigt • DE Einfaches Sterilbarrierensystem mit äußerer Schutzverpackung • EL Μονό ούστημα φραγμού αποστείρωσης με προστατευτική εξωτερική συσκευασία • ES Sistema de barrera estéril individual con embalaje protector exterior • ET Ühekordne steriilne kaitsemeetod koos kaitsva välispakendiga • FR Système de barrière stérile simple avec emballage protecteur externe • HR Sustav jednostruke sterilne barijere s vanjskim zaštitnim pakiranjem • HU Egyszeres sterilgát-rendszer külső védőcsomagolással • IT Sistema a barriera sterile singola con confezionamento protettivo esterno • LT Vieno sterilaus barjero sistema su apsaugine išorine pakuote • LV Vienas sterilās barjeras sistēma ar aizsargiepakojumu ārpusē • NL Stysteem met enkele steriele barrière en beschermende buitenverpakking • NO System med én steril barriere med beskyttende emballasje på utsiden • PL System pojedynczej bariery sterylnej z opakowaniem ochronnym na zewnątrz • PT Sistema de barreira única estéril com embalagem externa protetora • RO Sistem de barieră sterilă unică cu ambalaj de protecție în exterior • SK Systém jednej sterilnej bariéry s vonkajším ochranným obalom • SL Enojni sterilni pregradni sistem z zunanjo zaščitno embalažo • SV System med en steril barriär med skyddsförpackning på utsidan • TR Dışında koruyucu ambalaj içeren tekli steril bariyer sistemi

Australian Sponsor

EN Australian sponsor • BG Възложител за Австралия • CS Australský zadavatel • DA Australsk sponsor • DE Australischer Sponsor • EL Χορηγός για την Αυστραλία • ES Patrocinador australiano • ET Australia Sponsor • FR Partenaire australien • HR Australski naručitelj • HU Ausztráliai partner • IT Sponsor australiano • LT Australijos užsakovas • LV Austrālijas sponsors • NL Australische opdrachtgever • NO Australsk sponsor • PL Sponsor australijski • PT Promotor australiano • RO Sponsor australian • SK Závateľ z Austrálie • SL Avstralski sponzor • SV Australisk sponsor • TR Avustralya sponsoru



EN Contains a medicinal substance • BG Съдържа лекарствено вещество • CS Obsahuje léčivou látku • DA Indeholder et lægemiddel
• DE Enthält ein Arzneimittel • EL Περιέχει φαρμακευτική ουσία • ES Contiene un fármaco • ET Sisaldab ravimainet • FR Contient
une substance médicamenteuse • HR Sadržaj ljekovitu tvar • HU Gyógyhatású anyagot tartalmaz • IT Contiene una sostanza medicinale
• LT Sudėtyje yra medicininės medžiagos • LV Satur zāles • NL Bevat een geneeskrachtige substantie • NO Inneholder et legemiddel
• PL Zawiera substancję leczniczą • PT Contém uma substância medicamentosa • RO Conține o substanță medicinală • SK Obsahuje
liečivo • SL Vsebuje zdravilno učinkovino • SV Innehåller en läkemedelssubstans • TR Medisinal madde içerir



EN Contains the hazardous substance cobalt • BG Съдържа опасното вещество кобалт • CS Obsahuje nebezpečnou látku
kobalt • DA Indeholder det skadelige stof kobolt • DE Enthält den Gefahrstoff Kobalt • EL Περιέχει την επικίνδυνη ουσία κοβάλτιο
• ES Contiene la sustancia peligrosa cobalto • ET Sisaldab ohtlikku ainet koobaltit • FR Contient une substance dangereuse, le
cobalt • HR Sadržaj opasnu tvar kobalt • HU Veszélyes anyagot, név szerint kobaltot tartalmaz • IT Contiene la sostanza pericolosa
cobalto • LT Sudėtyje yra pavojingosios medžiagos kobalto • LV Satur bīstamu vielu kobaltu • NL Bevat de gevaarlijke stof kobalt
• NO Inneholder det farlige stoffet kobolt • PL Zawiera substancję niebezpieczną; kobalt • PT Contém a substância perigosa cobalto
• RO Conține substanța periculoasă cobalt • SK Obsahuje nebezpečnú látku kobalt • SL Vsebuje nevarno snov kobalt • SV Innehåller
det farliga ämnet kobolt • TR Tehlikeli madde kobalt içerir

Rx ONLY

STERILE EO



Australian Sponsor

William A. Cook Australia Pty Ltd
95 Brandl St
Eight Mile Plains QLD 4113
Australia



COOK IRELAND LTD.
O'Halloran Road
National Technology Park
Limerick, Ireland