

Supraflex™ Cruz

Sirolimus freisetzendes Kobalt-Chrom-Koronarstent System

Gebrauchsanweisung



**SAHAJANAND MEDICAL
TECHNOLOGIES LIMITED**

Gesellschaftssitz / Hauptverwaltung :

"Sahajanand Estate", Wakharia Wadi, Nähe Dabholi Char Rasta, Ved Road, Surat
395004, Gujarat, INDIEN Tel.: +91 261 6112800 Fax: +91 261 6112801

Werk :

Parzelle Nr: 33, 34, 35, 52, 53 & 54, Surat Sonderwirtschaftszone, Sachin,
Surat - 394230, Gujarat, Indien. Tel: +91 261 6112999 Fax: +91 261 6112801
Email: contact@sahmed.com Besuchen Sie uns unter: www.smtpl.com

Verbraucher-Hotline: +91 261 6112820 contact@sahmed.com

State Verbraucher-Hotline 1800 233 0222

ISO 13485 Zertifiziertes Unternehmen



CE
2460



EC REP

Obelis s.a
Boulevard Général Wahis 53
1030 Brussels, BELGIUM
Tel: +(32) 2. 732.59.54
Fax: +(32) 2.732.60.03
E-Mail : mail@obelis.net

Swiss Authorized Representative

CH REP

OBELIS SWISS GmbH
Ruessenstrasse 12,
6340 Baar/ZG Switzerland
Tel: 041 544 15 26
Fax: 041 544 15 27
E-mail: info@obelis.ch

TZIFUWDE REV 01
15APR2022

Inhaltsverzeichnis

Nr.	Beschreibung	Seite Nr.
1.0	Produktbeschreibung	1
1.1	Beschreibung der Implantatkomponente	1
1.2	Beschreibung der Arzneimittelkomponente	1
2.0	Indikationen	2
3.0	Kontraindikationen	2
4.0	Warnhinweise	2
5.0	Vorsichtsmaßnahmen	3
5.1	Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen	3
5.2	Verwendung mehrerer Stents	4
5.3	Brachytherapie	4
5.4	Verwendung in Verbindung mit anderen Verfahren	4
5.5	Verwendung in speziellen Populationen	4
5.6	Läsions-/Gefäßmerkmale	11
5.7	Wechselwirkungen	11
5.8	Magnetresonanztomographie (MRT) - Sicherheitsinformation	11
5.9	Vorsichtsmaßnahmen bei der Stenorthandhabung	11
5.10	Vorsichtsmaßnahmen bei der Platzierung von Stents	12
5.11	Vorsichtsmaßnahmen zur Entfernung von Stents/Systemen	12
5.12	Vorsichtsmaßnahmen nach der Implantation	13
6.0	Arzneimittelinformationen	13
6.1	Wirkungsmechanismus	13
6.2	Arzneimittelwechselwirkungen nach oraler Verabreichung von Sirolimus	13
6.3	Mutagenese, Karzinogenität und Reproduktionstoxikologie	15
6.4	Schwangerschaft	15
6.5	Laktation	16
7.0	Nebenwirkungen	16
7.1	Mögliche Nebenwirkungen	16
8.0	Individualisierung der Behandlung	17
9.0	Informationen zur Patientenberatung	17
10.0	Art und Inhalt der Lieferung	17
11.0	Gebrauchsanweisung/ Informationen zur klinischen Anwendung	17
11.1	Prüfung vor der Verwendung	17
11.2	Benötigte Materialien (nicht im Lieferumfang enthalten)	18
11.3	Vorbereitung	18
11.4	Verfahren zur Stentapplikation	19
11.5	Verfahren zur Stententfaltung	20
11.6	Verfahren zur Entfernung	20
11.7	In-vitro-Informationen	20
12.0	Patienteninformationen	21
13.0	Gewährleistungsausschluss und Einschränkung der Rechtsmittel	21
14.0	Erläuterung der Symbole gemäß MDD 93/42/EWG & BS EN ISO 15223	21

11.7. In-vitro-Informationen

Druck [atm]	2.00 mm	2.25 mm	2.50 mm	2.75 mm	3.00 mm	3.50 mm	4.00 mm	4.50 mm
8	2.02	2.23	2.46	2.69	2.92	3.27	3.86	4.28
9	2.06	2.27	2.48	2.73	2.97	3.32	3.92	4.34
10	2.10	2.30	2.50	2.76	3.02	3.37	3.97	4.41
11	2.13	2.33	2.52	2.78	3.05	3.50	4.01	4.50
12	2.16	2.35	2.53	2.81	3.09	3.56	4.05	4.56
13	2.18	2.37	2.55	2.83	3.13	3.61	4.08	4.62
14	2.20	2.39	2.57	2.86	3.16	3.65	4.12	4.68
15	2.23	2.43	2.60	2.89	3.19	3.69	4.16	4.72
16	2.26	2.45	2.63	2.93	3.22	3.72	4.18	4.75

Nominal= 8 atm, für 2,00 mm bis 2,25 mm, 10 atm für 2,50 mm bis 3,00 mm, 11 atm für 3,50 bis 4,50 mm
RBP=16 atm für alle Abmessungen
1 atm = 1,01 bar = 101.33kpa

12.0 Patienteninformationen

Zusätzlich zu dieser Gebrauchsanweisung sind die folgenden patientenspezifischen Informationen über den **SUPRAFLEX CRUZ™** Sirolimus-freisetzenden Koronarstent verfügbar:

- Bewertungsformular, das sowohl Patienten- als auch **SUPRAFLEX CRUZ™** spezifische Informationen enthält. Jeder Patient sollte diese Karte für eine Verfahrens-/Stentidentifikation jederzeit in seinem/ihrem Besitz haben.

13.0 Gewährleistungsausschluss und Einschränkung der Rechtsmittel

Für die in dieser Veröffentlichung beschriebenen Produkte von Sahajanand Medical Technologies Limited besteht keine ausdrückliche oder stillschweigende Garantie, einschließlich aber nicht beschränkt auf eine stillschweigende Garantie der Marktgängigkeit oder Eignung für einen bestimmten Zweck. Sahajanand Medical Technologies Limited haftet unter keinen Umständen für direkte, indirekte, zufällige oder Folgeschäden, die sich aus der Wiederverwendung des Produkts ergeben und soweit nicht ausdrücklich durch spezifische Gesetze vorgesehen. Niemand ist befugt, Sahajanand Medical Technologies Limited an etwaige Zusicherungen oder Gewährleistungen zu binden, es sei denn, dies ist ausdrücklich hierin festgelegt.

Beschreibungen oder Spezifikationen in Drucksachen von Sahajanand Medical Technologies Limited, einschließlich dieser Veröffentlichung, dienen ausschließlich der allgemeinen Beschreibung des Produkts zum Zeitpunkt der Herstellung und stellen keine ausdrücklichen Garantien dar.

14.0 Erklärung der Symbole gemäß MDD 93/42/EEC & BS EN ISO 15223

Nicht wiederverwenden	Nicht erneut sterilisieren	Trocken halten	Nicht pyrogen	CE-Kennzeichnung	Verwendung durch	Hersteller	Herstellungsdatum
	REF	SN	LOT	STERILE	EO		
Nicht verwenden, wenn die Verpackung beschädigt ist	Katalognummer	Seriennummer	Chargencode	Sterilisationsverfahren unter Verwendung von Ethylenoxid			
			MD	CH	REP	EC	REP
Von Sonnenlicht fernhalten	20°C - 30°C Temperaturbegrenzung	siehe Anweisungen	Medizinisches Gerät	Autorisierter Repräsentant in der Schweiz		Autorisierter EC-Repräsentant in der Europäischen Gemeinschaft	
Max. Außendurchmesser des Führungsdrahtes (O.D.)	Inhalt (die Zahl steht für die Anzahl der enthaltenen Einheiten)	MR Vorbehaltlich	Vorsicht, siehe begleitende Dokumente	Verkauf oder auf Bestellung durch (lizenziertes medizinisches Fachpersonal)			

11.4. Verfahren zur Stentapplikation

Schritt	Aktion
1	Bereiten Sie die vaskuläre Zugangsstelle wie gewohnt vor.
2	Die Läsion mit dem PTCA-Katheter vordilatieren.
3	Halten Sie den Neutraldruck auf der Druckmanometer aufrecht. Öffnen Sie das rotierende hämostatische Ventil so weit wie möglich.
4	Setzen Sie das Zuführsystem wieder auf den proximalen Abschnitt des Führungsdrahtes ein, während Sie die Position des Führungsdrahtes über der Zielläsion beibehalten.
5	Führen Sie das Stent-Einführsystem über den Führungsdraht zur Zielläsion. Verwenden Sie die röntgendichten Ballonmarker, um den Stent über die Läsion zu positionieren; führen Sie eine Angiographie durch, um die Position des Stents zu bestätigen. HINWEIS: Wenn Sie während des Vorbringens des Einführsystems feststellen, dass sich der Stent auf dem Ballon bewegt hat, setzen Sie den Stent nicht ein. Das gesamte System sollte als eine Einheit entfernt werden. Siehe Abschnitt 5.11 Vorsichtsmaßnahmen bei der Entfernung von Stents/ Applikationssystemen für spezifische Anweisungen zur Entfernung des Einführsystems.
6	Rotierendes hämostatisches Ventil anziehen. Stent ist nun bereit für den Einsatz.

11.5. Verfahren zur Stententfaltung

Schritt	Aktion
1	Pumpen Sie das System auf, indem Sie den Stent auf den Nenndruck aufweiten. Ein höherer Druck kann erforderlich sein, um die Anbringung des Stents an der Arterienwand zu optimieren. Der Ballondruck darf den RBP nicht überschreiten.
2	Halten Sie den Luftdruck für 15-30 Sekunden aufrecht, um den Stent vollständig zu expandieren.
3	Ballon durch Ziehen des Unterdrucks auf dem Druckmanometer entlüften, bis der Ballon vollständig entlüftet ist.
4	Bestätigen Sie die Position und den Einsatz des Stents mit Hilfe von Standard-Angiographietechniken. Für optimale Ergebnisse sollte das gesamte stenosierte arterielle Segment mit dem Stent abgedeckt werden. Die fluoroskopische Visualisierung während der Stent-Expansion sollte verwendet werden, um den optimalen erweiterten Stentdurchmesser im Vergleich zum/zu den proximalen und distalen Koronararteriendurchmesser(n) richtig beurteilen zu können. Eine optimale Expansion setzt voraus, dass der Stent in vollem Kontakt mit der Arterienwand steht. Der Stentwandkontakt sollte durch Routineangiographie oder intravaskulären Ultraschall (IVUS) überprüft werden.
5	Wenn die Stent-Größe/Applikation optimiert werden muss, bringen Sie den Ballon des Stentsystems oder einen anderen Hochdruck-Ballonkatheter der entsprechenden Größe mit Standard-Angioplastietechniken in den Stentbereich.

11.6. Verfahren zur Entfernung

Schritt	Aktion
1	Stellen Sie sicher, dass der Ballon vollständig entleert ist.
2	Vollständig geöffnetes rotierendes hämostatisches Ventil.
3	Unter Beibehaltung der Position des Führungsdrahtes und des Unterdrucks auf dem Druckmanometer das Einführsystem zurückziehen. HINWEIS: Sollte zu irgendeinem Zeitpunkt beim Zugang zur Läsion oder bei der Entfernung des Applikationssystems nach der Stentimplantation ein ungewöhnlicher Widerstand spürbar sein, sollte das gesamte System als eine Einheit entfernt werden. Siehe Vorsichtsmaßnahmen 5.11 Vorsichtsmaßnahmen zur Entfernung von Stents/Systemen für spezifische Anweisungen zur Entfernung des Einführsystems.
4	Ziehen Sie das drehbare hämostatische Ventil fest.
5	Wiederholen Sie die Angiographie, um den behandelten Bereich zu beurteilen. Falls erforderlich, im Stentbereich nachdilatieren. Bei der Balloninflation sollte der Ballon der Gefäßgröße entsprechen.
6	Der endgültige Stent-Durchmesser sollte mit dem Referenzgefäß übereinstimmen. STELLEN SIE SICHER, DASS DER STENT NICHT UNTERDIMENSIONIERT IST.

1.0. Produktbeschreibung

Das SUPRAFLEX CRUZ™ Sirolimus-freisetzendes Koronarstentsystem ist ein Kombinationsprodukt, das aus zwei regulierten Komponenten besteht: Einem Stentsystem (Tetrinium™ Koronarstent-System als Plattform) und einem Medikament (eine Formulierung von Sirolimus-Medikamenten mit der Mischung aus biologisch abbaubaren Polymeren).

1.1. Beschreibung der Implantatkomponente

Das SUPRAFLEX CRUZ™ Sirolimus-freisetzendes Koronarstentsystem besteht aus einem ballonerweiterbaren Sirolimus freisetzenden Stent, der auf einem Applikationssystem vormontiert ist. Die physikalischen Eigenschaften der Implantatkomponente sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Beschreibung der Implantatkomponente

SUPRAFLEX CRUZ™ Sirolimus-freisetzendes Koronares Stent-System	
Verfügbare Stent-Längen, (mm)	8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48
Verfügbare Stent-Durchmesser(mm)	2.00, 2.25, 2.50, 2.75, 3.00, 3.50, 4.00, 4.50
Stentmaterial	L-605 Co-Cr-Legierung
Stent Design	Laserschnitt aus nahtlosen Rohren im Serpentinmuster
Stent-Plattform	Tetrinium™
Stentstrebenabmessung	Dicke: 0,06 mm (60 µ)
Medikament	Sirolimus
Polymertyp	Biologisch abbaubare Polymere
Nutzbare Länge des Applikationssystems	1400mm (140 cm)
Y-Adapter-Port des Applikationssystems	Einfacher Zugang zum Aufdehn-/Deflationslumen. Der Ausgang für den Führungsdraht befindet sich 25 cm von der Spitze entfernt. Entwickelt für den Führungsdraht von Ø0.014inch.
Ballonträgersystem	Polyamidballon, nominal 1 mm länger als der Stent. Die Länge und Position des montierten Stents wird durch zwei radioopake Marker an den proximalen und distalen Enden des Stents definiert.
Außendurchmesser des Katheterschaftes	Proximal: 0.72mm Distal: 0.95mm
Balloninflationsdruck	*NP: 8 atm für 2,00 & 2,25 mm, 10 atm für 2,50 bis 3,00 mm, 11 atm für 3,50 bis 4,50 mm RBP: 16 atm
Führungskatheter	5 F kompatibel (min.)
Führungsdrahtdurchmesser	0,014 Zoll

*Sicheres Einführen des Stents (siehe Abschnitt 11.5 Einführungsverfahren). Der Entfaltungsdruck sollte auf der Grundlage der Läsionseigenschaften erfolgen.

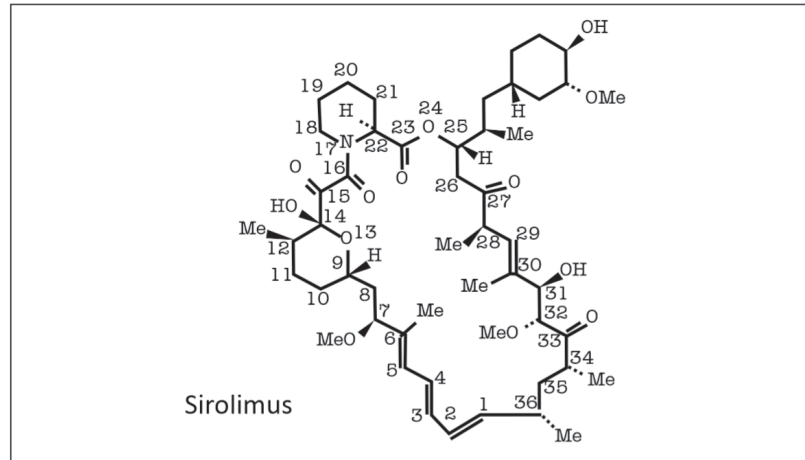
Hinweis: IF entspricht 0,33mm. NP: Nenndruck, RBP: Bemessungsberstdruck. 1 atm = 1.01bar

1.2. Beschreibung der Arzneimittelkomponente

Der pharmazeutische Wirkstoff im SUPRAFLEX CRUZ™ Sirolimus-freisetzenden Koronarstent ist Sirolimus (auch bekannt als Rapamycin).

Sirolimus ist ein makrozyklisches Lacton, das von Streptomyces hygroscopicus produziert wird. Der chemische Name (IUPAC) von Sirolimus lautet [3S [3R* [S* (1R*, 3S*, 4S*)), 6S*, 7E, 9S*, 10S*, 12S*, 14R*, 15E, 17E, 19E, 21R*, 23R*, 26S*, 27S*, 34aR*]]]-9,10,12,13,14,21,22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34a - Hexadecahydro - 9, 27-Dihydroxy - 3 - [2 - (4 - Hydroxy - 3 - Methoxycyclohexyl) -1 Methyl-ethyl]-10,21 - Dimethoxy - 6,8,12,14, 20, 26 - Hexamethyl - 23, 27 - Epoxy 3H Pyrido[2,1 - c][1,4]

Oxazacyclohentriacontin -1, 5,11, 28, 29 (4H, 6H, 31H) - Penton. Seine Molekularformel ist $C_{31}H_{79}NO_{13}$ und sein Molekulargewicht beträgt 914,19 g/mol. Die Strukturformel von Sirolimus ist unten dargestellt:



Sirolimus ist weißes oder cremefarbenes Pulver und löslich in Methanol, Ethanol, Aceton, Ethylacetat, Dichlormethan und Chloroform. Es ist schwer löslich in Ethylether, Hexan und Petrolether und unlöslich in Wasser.

Der inaktive Bestandteil des **SUPRAFLEX CRUZ™** Sirolimus- freisetzenden Koronarstents ist eine Kombination aus biokompatiblen, biologisch abbaubaren Polymeren, die so formuliert sind, dass sie eine programmierte Freisetzung des Medikaments ermöglichen. Die Polymerketten werden durch Hydrolyse zu Monomersäuren gespalten und durch den Citratzyklus aus dem Körper ausgeschieden, vor allem als Kohlendioxid (CO_2) und Wasser (H_2O), die über den Urin ausgeschieden werden.

Der Wirkstoff, der Sirolimus-Nennwert pro Stent, liegt im Bereich von 33 bis 309µg pro Stentlänge.

2.0. Indikationen

Das **SUPRAFLEX CRUZ™** Sirolimus-freisetzende Koronarstentsystem ist indiziert zur Verbesserung des koronaren Lumendurchmessers bei Patienten mit symptomatischer ischämischer Herzerkrankung aufgrund diskreter Denovo-Stenosen und restenotischer Läsionen in natürlichen Koronararterien mit einem Referenzgefäßdurchmesser von 2.00 mm bis 4.50 mm.

3.0. Kontraindikationen

Die Verwendung des **SUPRAFLEX CRUZ™** Sirolimus- freisetzenden Koronarstent-Systems ist bei den folgenden Patiententypen kontraindiziert:

- Patienten mit Kontraindikation zur Behandlung von Blutplättchen und Gerinnungshemmern.
- Patienten, bei denen eine Läsion festgestellt wurde, die das vollständige Entfalten eines Angioplastieballons verhindert.
- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Sirolimus oder seinen Derivaten.
- Bekannte Allergie gegen Kobalt-Chrom.
- Bekannte Allergie gegen biologisch abbaubare Polymere
- Polymere können Entzündungsreaktionen und prothrombotische Reaktionen verstärken.

4.0. Warnhinweise

- Bitte stellen Sie sicher, dass die Innenverpackung nicht geöffnet oder beschädigt wurde, da dies auf eine Verletzung der Sterilverpackung hinweisen kann.
- Die Verwendung dieses Produkts birgt Risiken, die mit der Implantation von Koronarstents verbundenen sind, einschließlich subakuter Thrombose, vaskulärer Komplikationen und/oder Blutungen.

11.3.2 Führungsdraht Lumen flush

1. Schließen Sie eine Spritze mit heparinisierter normaler Kochsalzlösung an eine entsprechend große Spülnadel an. Setzen Sie die Nadel vorsichtig auf die distale Spitze des Einführsystems ein und spülen Sie das Führungsdrahtlumen, bis Flüssigkeit aus der Führungsdrahtaustrittsöffnung austritt.

Hinweis: Gehen Sie beim Spülen des Führungsdrahtlumens mit der Spülnadel vorsichtig vor, um eine Beschädigung der Katheterspitze zu vermeiden.

Hinweis: Vermeiden Sie Manipulationen am Stent, während Sie das Führungsdrahtlumen spülen, da dies die Platzierung des Stents auf dem Ballon stören kann.

Hinweis: Der Kontakt des Stents mit einer Flüssigkeit wird nicht empfohlen, da die Möglichkeit besteht, die Arzneimittelfreisetzung einzuleiten. Wenn es jedoch unbedingt erforderlich ist, den Stent mit Kochsalzlösung zu spülen, sollte die Kontaktzeit begrenzt werden (maximal 1 Minute).

2. Bereiten Sie das Ballonlumen mit 50/50 Kontrast-Kochsalz-Mischung wie folgt vor:
 - a) Üben Sie mit einer 20-ml-Spritze, die 5 ml Kontrastmittel-Kochsalzlösung enthält, 20 bis 30 Sekunden lang Unterdruck aus, um die Luft aus dem Ballon zu entfernen. Eine übermäßige Luftmenge, die in die Spritze freigesetzt wird, oder keine Luft, die aus dem Ballon freigesetzt wird, kann auf eine Beschädigung des Stentsystems hinweisen. Sollte das Stent-Einführsystem beschädigt sein, verwenden Sie es nicht.
 - b) Lassen Sie den Druck langsam ab und lassen Sie den Unterdruck die Mischung in das Ballonlumen ziehen. Üben Sie nach der Ballonvorbereitung und vor der Abgabe des Stents keinen Unterdruck auf das System aus.
 - c) Nehmen Sie die Spritze ab und lassen Sie einen Meniskus der Mischung auf der Nabe des Ballonlumens.

11.3.3 Vorbereitung des Kathetersystems

- Versuchen Sie nicht, vor dem Aufblasen das Ballonlumen zu spülen.
 - Verwenden Sie keine Luft oder ein gasförmiges Medium, um den Ballon aufzublasen.
1. Bereiten Sie ein Druckmanometer/eine Spritze mit verdünntem Kontrastmittel vor.
 2. Befestigen Sie den Druckmanometer/ / Spritze am Absperrhahn. Befestigen Sie es am Füllanschluss des Produkts. Biegen Sie das Produkthypotube nicht, wenn Sie es an das Druckmanometer// die Spritze anschließen.
 3. Richten Sie das Einführsystem mit der Spitze nach unten vertikal aus.
 4. Öffnen Sie den Absperrhahn zum Einführsystem. 30 Sekunden lang negativ ziehen, zur Kontrastfüllung auf Neutral stellen.
 5. Schließen Sie den Absperrhahn an das Kathetersystem an. . Spülen Sie den Druckmanometer/Spritze von aller Luft. Befestigen Sie den Druckmanometer direkt am Ballonlumen. Wenden Sie die Technik "Meniscus to meniscus" an, um sicherzustellen, dass keine Luftblasen an der Verbindung verbleiben.
 6. Wiederholen Sie die Schritte 3 bis 5, bis die gesamte Luft ausgestoßen ist. Wenn die Blasen bestehen bleiben, verwenden Sie das Produkt nicht.
 7. Wenn eine Spritze verwendet wurde, befestigen Sie einen vorbereiteten Druckmanometer am Absperrhahn.
 8. Öffnen Sie den Absperrhahn zum Kathetersystem.
 9. Neutral lassen.

Wischen Sie nicht mit Mullschwämmen ab, da Fasern den Stent stören können.

Hinweis: Ziehen Sie vor Beginn des Vorbereitungsschritts keinen Unterdruck am Druckmanometer.

Hinweis: Üben Sie während der Vorbereitung des Einführsystems keinen Überdruck auf den Ballon aus.

Hinweis: Üben Sie nach der Ballonvorbereitung und vor der Abgabe des Stents keinen Unterdruck auf das Druckmanometer aus. Dies kann dazu führen, dass sich der Stent vom Ballon löst.

Hinweis: Wenn Luft in der Welle zu sehen ist, wiederholen Sie Abschnitt 11.3.3 Vorbereitung des Kathetersystems, Schritte 3 bis 5, um eine ungleichmäßige Ausdehnung des Stents zu verhindern.

4. Wenn die sterile Verpackung intakt ist, nehmen Sie das System vorsichtig aus der Verpackung und überprüfen Sie es auf Biegungen, Knicke und andere Schäden. Nicht verwenden, wenn Mängel festgestellt werden. Manipulieren, berühren oder drücken Sie den Stent jedoch nicht, da dies zu Beschichtungsschäden, Verunreinigungen oder Stentablösungen vom Trägerballon führen kann.
Hinweis: Verwenden Sie den Katheter zu keinem Zeitpunkt während der Verwendung des Implantats, wenn der proximale Schaft aus rostfreiem Stahl verbogen oder geknickt wurde.
5. Wenn die Unversehrtheit des Folienbeutels oder der sterilen Verpackung vor dem Produkt "Verfallsdatum" beeinträchtigt wurde (z. B. Beschädigung der Verpackung), wenden Sie sich an Ihren örtlichen SMT-Vertreter, um Informationen zur Rücksendung zu erhalten.

11.2 Benötigtes Material (nicht im Stentsystempaket enthalten)

Menge	Material
N/A	Führungskatheter(e) ≥ 5F [(1,42 mm, 0,056 Zoll) Innendurchmesser]
2-3	20 ccm Spritzen
1,000 u /500cc	Heparinisierte Normalsole (HepNS)
1	<0,014 Zoll (0,36 mm) Führungsdraht
1	Drehbares hämostatisches Ventil mit mindestens 0,096 Zoll (2,44 mm) Innendurchmesser
N/A	Kontrast 1:1 verdünnt mit heparinisierte normaler Kochsalzlösung
1	Druckmanometer (mit luer passend)
1	3-Wege Absperrhahn
1	Drehmomentvorrichtung (Fakultativ)
1	Führungsdrahtteinführhilfe
1	Dilatationskatheter vor dem Einsatz
N/A	Geeignete arterielle Hülle
N/A	Passend dimensionierter Angioplastie-Ballon vor der Dilatation
N/A	Nicht konforme Angioplastie-Ballon nach Dilatation mit geeigneter Größe
N/A	Geeignete Antikoagulations- und Thrombozytenpräparate

11.3 Vorbereitung

11.3.1 Verpackung Entnahme

Hinweis: Der Folienbeutel ist keine sterile Verpackung. Der innere Tyvek-Beutel innerhalb des Folienbeutels ist die Sterilverpackung. Nur der Inhalt des Innenbeutels sollte als steril betrachtet werden. Die Außenfläche des Innenbeutels ist NICHT steril.

1. Entfernen Sie das System zur Vorbereitung vorsichtig aus dem Schutzschlauch. Biegen oder knicken Sie das Hypotube beim Entfernen nicht, wenn Sie ein RX-System (Rapid Exchange) verwenden.
2. Entfernen Sie den Produktdorn, indem Sie den Katheter direkt in der Nähe des Stents (an der Stelle der proximalen Ballonbindung) fassen. Greifen Sie mit der anderen Hand nach dem Stentschutz und entfernen Sie ihn vorsichtig distal. Wenn beim Entfernen des Produktdorns ungewöhnliche Widerstände auftreten, verwenden Sie dieses Produkt nicht und ersetzen Sie es durch ein anderes. Befolgen Sie die Anweisungen zur Produktrückgabe für das nicht verwendete Implantat.
3. Untersuchen Sie das Implantat auf Beschädigungen. Wenn der Verdacht besteht, dass die Sterilität oder Leistung des Implantats beeinträchtigt wurde, sollte es nicht verwendet werden.

- Personen, die gegen L-605 Kobalt-Chrom-Legierung oder Sirolimus oder die Polymere allergisch sind, können eine allergische Reaktion auf dieses Implantat erleiden.
- Nur für Einzelpatienten. Nicht wiederverwenden, aufbereiten oder resterilisieren. Die Wiederverwendung, Wiederaufbereitung oder Resterilisation kann die strukturelle Integrität des Implantats beeinträchtigen und/oder zu einem Implantatausfall führen, was wiederum zu Verletzungen, Krankheiten oder zum Tod des Patienten führen kann. Die Wiederverwendung, Wiederaufbereitung oder Resterilisation kann auch ein Risiko einer Kontamination des Implantats darstellen und/oder eine Infektion oder Kreuzinfektion des Patienten verursachen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die Übertragung von Infektionskrankheiten von einem Patienten auf einen anderen. Eine Verunreinigung des Implantates kann zu Verletzungen, Krankheiten oder zum Tod des Patienten führen.

5.0. Vorsichtsmaßnahmen

5.1. Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

5.1.1 Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

- Nur Ärzte, die eine angemessene Ausbildung erhalten haben, sollten die Implantation des Stents durchführen.
- Die Stentimplantation sollte nur in Krankenhäusern durchgeführt werden, in denen eine Notoperation am Bypass der Koronararterie problemlos durchgeführt werden kann.
- Eine unkorrekte Stententfaltung kann nachfolgend eine erneute Dilatation im Stentsegment erfordern. Das Langzeitergebnis nach wiederholter Dilatation von endothelialisierten Stents ist nicht gut charakterisiert.
- Es sollten die Risiken und der Nutzen der Anwendung bei Patienten mit einer Vorgeschichte schwerer Reaktionen auf Kontrastmittel berücksichtigt werden.
- Setzen Sie das System keinen organischen Lösungsmitteln wie Alkohol oder Reinigungsmitteln aus.
- Es ist darauf zu achten, dass die Position der Führungsspitze des Führungskatheters während der Stenteinbringung, der Entfaltung und des Ballonaustritts kontrolliert wird.
- Die Verwendung des **SUPRAFLEX CRUZ™** Sirolimus-freisetzenden Koronarstentsystems bei Patienten und Läsionen wie z.B. gewundener Anatomie kann ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen wie Stent-Thrombose, Stentembolisation, Myokardinfarkt oder Tod mit sich bringen.

Überdehnung - Dilatation nach der Platzierung

Die Stents sollten nicht auf einen Durchmesser erweitert werden, der über den auf dem Etikett pro IFU angegebenen maximalen markierten Durchmesser hinausgeht. Erweitern Sie den Stent nicht über die folgenden Grenzen hinaus:

Nenndurchmesser des Stents	Dilatationsgrenze
2.00-2.25 mm	3.25 mm
2.50-3.50 mm	4.25 mm
4.00-4.50 mm	5.50 mm

5.1.2 Orale Antiplättchen-Therapie

Thrombozytenaggregationshemmer sollten in Kombination mit dem **SUPRAFLEX CRUZ™** Sirolimus-freisetzenden Koronarstent gemäß den neuesten Richtlinien [des American College of Cardiology und der American Heart Association (ACC/AHA) oder der European Society of Cardiology (ESC)] verwendet werden.

Es ist sehr wichtig, dass der Patient die postoperativen Thrombozytenaggregationshemmer-Empfehlungen seines Arztes einhält. Ein vorzeitiger Abbruch der verschriebenen Thrombozytenpräparate kann zu einem höheren Risiko für Thrombose, Myokardinfarkt oder Tod führen. Wenn vor der PCI mit einem chirurgischen oder zahnärztlichen Eingriff gerechnet wird, der eine frühzeitige Einstellung der Thrombozytentherapie erfordert, sollten der behandelnde Kardiologe und der Patient sorgfältig abwägen, ob ein medikamentenfreier Stent und die damit verbundene empfohlene Thrombozytentherapie die richtige PCI-Wahl ist. Sollte nach PCI ein chirurgisches oder zahnärztliches Verfahren empfohlen werden, das eine Aussetzung der Thrombozytentherapie erfordert, sollten die Risiken und Nutzen des Verfahrens gegen das mögliche Risiko abgewogen werden, das mit einem vorzeitigen Abbruch der Thrombozytentherapie verbunden ist.

Bei ausgewählten Patienten mit höherem Risiko, bei denen der Arzt feststellt, dass die Risiken den Nutzen einer fortgesetzten DAPT überwiegen, kann es sinnvoll sein, die Therapie früher, jedoch nicht vor einem Monat, zu unterbrechen oder abbrechen. Eine frühe optische Kohärenztomographie-Studie von **SUPRAFLEX CRUZ[™]** zeigte eine ausreichende Heilung nach 4–6 Wochen, was ein sicheres Absetzen von DAPT bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko unterstützt, wenn dies als notwendig erachtet wird.¹ Die Entscheidung, DAPT zu unterbrechen oder abbrechen, liegt in der Verantwortung des behandelnden Arztes, den Zustand des einzelnen Patienten berücksichtigen.

Patienten, die einen vorzeitigen Abbruch der Thrombozytentherapie nach starken aktiven Blutungen benötigen, sollten sorgfältig auf kardiale Ereignisse überwacht werden und nach Stabilisierung ihre Thrombozytentherapie so schnell wie möglich nach Ermessen ihrer behandelnden Ärzte neu starten.

Referenz:

¹Abhyankar A, Abizaid A, Chamié D, Patel G. Healing and early stent coverage after ultrathin strut biodegradable polymer-coated sirolimus-eluting stent implantation: SiBi optical coherence tomography study. Catheter Cardiovasc Interv. 28. Nov 2020. doi: 10.1002/ccd.29371.

5.2. Verwendung mehrerer Stents

Die Exposition eines Patienten gegenüber Medikamenten und Polymeren ist proportional zur Anzahl und Gesamtlänge der implantierten Stents. Wenn die Implantation mehrerer Stents erforderlich ist, was zu einem direkten Kontakt dieser Stents führt, sollten die Stents eine ähnliche Zusammensetzung haben. Das Inkontaktbringen mehrerer Stents aus unterschiedlichen Materialien kann das Korrosionspotential erhöhen. Mögliche Wechselwirkungen des **SUPRAFLEX CRUZ[™]** Sirolimus-freisetzenden Koronarstents mit anderen Arzneimitteln freisetzenden oder beschichteten Stents wurden nicht untersucht und sollten nach Möglichkeit vermieden werden.

5.3. Brachytherapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit des **SUPRAFLEX CRUZ[™]** Sirolimus-freisetzenden Koronarstents bei Patienten mit vorheriger Brachytherapie der Zielläsion ist nicht nachgewiesen. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Brachytherapie zur Behandlung der Restenose bei einem **SUPRAFLEX CRUZ[™]** Sirolimus-freisetzenden Koronarstent ist nicht nachgewiesen. Sowohl die vaskuläre Brachytherapie als auch der **SUPRAFLEX CRUZ[™]** Sirolimus-freisetzende Koronarstent verändern den arteriellen Umbau, die Synergie zwischen diesen beiden Behandlungen wurde nicht bestimmt.

5.4. Verwendung in Verbindung mit anderen Verfahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Verwendung von mechanischen Atherektomiegeräten (gerichtete Atherektomiekateter, Rotationsatherektomiekateter) oder Laser-Angioplastiekathetern in Verbindung mit der Implantation des **SUPRAFLEX CRUZ[™]** Sirolimus-freisetzenden Koronarstent ist nicht nachgewiesen.

5.5. Verwendung in speziellen Populationen

5.5.1 Schwangerschaft

Siehe Arzneimittelinformationen Abschnitt 6.4. Es gibt keine adäquaten und gut kontrollierten Studien an Männern oder schwangeren Frauen, die Kinder zeugen wollen. Der systemische Gehalt an Sirolimus wurde in keiner präklinischen oder klinischen Studie mit dem **SUPRAFLEX CRUZ[™]** Sirolimus-freisetzenden Koronarstent nachgewiesen. Eine wirksame Verhütung sollte vor der Implantation eines **SUPRAFLEX CRUZ[™]** Sirolimus-freisetzenden Koronarstents und für 12 Wochen nach der Implantation eingeleitet werden. Der **SUPRAFLEX CRUZ[™]** sollte nur dann während der Schwangerschaft verwendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Embryo oder Fötus überwiegt.

5.5.2 Verwendung während der Laktation

Siehe Arzneimittelinformationen im Abschnitt 6.5. Es sollte entschieden werden, ob die Pflege eingestellt oder der Stent eingesetzt wird, wobei die Bedeutung des Stentes für die Mutter zu berücksichtigen ist.

5.5.3 Pädiatrische Anwendung

Die Sicherheit und Wirksamkeit des **SUPRAFLEX CRUZ[™]** Sirolimus-freisetzenden Koronarstent bei pädiatrischen Patienten ist noch nicht bekannt.

5.5.4 Geriatrische Anwendung

Klinische Studien mit dem Sirolimus-freisetzenden Co-Cr Koronarstent haben nicht ergeben, dass sich die Patienten im Alter von 65 Jahren und darüber im Vergleich zu jüngeren Patienten in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit unterscheiden.

- Hypertriglyceridämie
- Hypokaliämie
- Infektionen
- Interstitielle Lungenerkrankung
- Leukopenie
- Lymphom und andere bösartige Erkrankungen
- Thrombozytopenie

8.0. Individualisierung der Behandlung

Siehe auch Vorsichtsmaßnahmen Abschnitt 5.5. Verwendung in speziellen Populationen und Vorsichtsmaßnahmen Abschnitt 5.6. Läsions-/Gefäßmerkmale.

Die oben beschriebenen Risiken und Nutzen sollten für jeden Patienten vor der Anwendung des **SUPRAFLEX CRUZ[™]** Sirolimus-freisetzenden Koronarstents berücksichtigt werden. Die zu bewertenden Faktoren für die Patientenauswahl sollten auch eine Beurteilung des Risikos einer Thrombozytentherapie beinhalten. Stenting wird bei erhöhtem Blutungsrisiko generell vermieden (z.B. bei Patienten mit kürzlich aktiver Gastritis oder Magengeschwürkrankheit, siehe Abschnitt 3 Kontraindikationen).

Prämorbid Bedingungen, die das Risiko eines schlechten Ausgangsergebnisses und die Risiken einer Notfallüberweisung für eine Bypasschirurgie (Diabetes mellitus, Nierenversagen und schwere Fettleibigkeit) erhöhen, sollten überprüft werden.

9.0. Informationen zur Patientenberatung

Ärzte sollten bei der Beratung von Patienten zu diesem Produkt Folgendes berücksichtigen:

- Diskutieren Sie die Risiken, die mit der Stentimplantation verbunden sind.
- Diskutieren Sie die Risiken, die mit einem Sirolimus-freisetzenden Implantat verbunden sind.
- Besprechen Sie die Risiken / Nutzenaspekte für diesen speziellen Patienten.
- Diskutieren Sie die Veränderung des aktuellen Lebensstils unmittelbar nach dem Eingriff und über einen längeren Zeitraum.

10.0. Art und Inhalt der Lieferung

- Steril** : Dieses Produkt wird mit Ethylenoxidgas sterilisiert. Sie ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.
Nicht wiederverwenden. Nicht pyrogen. Nicht verwenden, wenn die Verpackung geöffnet oder beschädigt ist.
- Inhalt** : Ein (1) **SUPRAFLEX CRUZ[™]** Sirolimus-freisetzender Koronarstent auf einem Rapid Exchange Kathetersystem
- Lagerung** : Lagertemperatur: 20° bis 30° C
- Vermeiden Sie die Einwirkung von direkter Sonneneinstrahlung oder Heizgeräten.
 - Bewahren Sie das Produkt an einem kühlen, dunklen und trockenen Ort auf.

11.0. Gebrauchsanweisung/Informationen zur klinischen Anwendung

11.1 Prüfung vor der Verwendung

1. Überprüfen Sie die Sterilverpackung vor dem Öffnen sorgfältig und achten Sie besonders auf jegliche Beschädigungen der Sterilverpackung. Nicht verwenden, wenn die Integrität der sterilen Verpackung beeinträchtigt wurde.
2. Überprüfen Sie den Folienbeutel auf das Verfallsdatum. Nicht nach dem Verfallsdatum verwenden.
3. Reißen Sie den Folienbeutel auf und entfernen Sie den inneren Beutel.

Hinweis: Die Außenseite des inneren Beutels ist NICHT steril. Öffnen Sie den inneren Beutel und geben Sie das Produkt mit einer aseptischen Technik in das sterile Feld.

Hinweis: Es muss besonders darauf geachtet werden, den Stent nicht zu manipulieren oder seine Platzierung auf dem Ballon in irgendeiner Weise zu stören. Dies ist am wichtigsten beim Entfernen des Katheters aus der Verpackung, beim Platzieren über dem Führungsdraht und beim Verschieben durch das rotierende hämostatische Ventil und den Führungskatheter.

Hinweis: Übermäßige Manipulationen, z. B. das Rollen des montierten Stents, können dazu führen, dass sich der Stent vom Trägerballon löst.

6.5. Laktation

Sirolimus wird in Spuren Mengen in der Milch von stillenden Ratten ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Sirolimus in der Muttermilch ausgeschieden wird. Die pharmakokinetischen und Sicherheitsprofile von Sirolimus bei Säuglingen sind nicht bekannt. Da viele Medikamente mit der Muttermilch abgesondert werden und aufgrund des Potenzials für Nebenwirkungen bei Säuglingen die von Sirolimus stammen, sollte unter Berücksichtigung der Bedeutung des Stents für die Mutter entschieden werden, ob die Pflege eingestellt oder der Stent eingesetzt wird.

7.0 Nebenwirkungen

7.1. Mögliche Nebenwirkungen

Zu den möglichen unerwünschten Nebenwirkungen (in alphabetischer Reihenfolge), die mit der Verwendung eines koronaren Stents in nativen Koronararterien verbunden sein können, gehören unter anderem:

- Abrupter Stent-Verschluss
- Akuter Myokardinfarkt
- Allergische Reaktion auf Gerinnungshemmer oder antithrombotische Therapie, Kontrastmittel oder Stent Materialien einschließlich Stentgerüst
- Aneurysma (Koronar)
- Angina
- Arrhythmien, einschließlich Kammerflimmern (VF) und ventrikuläre Tachykardie (VT)
- Arteriovenöse Fistel
- Kardiotamponade
- Kardiogener Schock
- Tod
- Dissektion
- Embolie, distal (Luft, Gewebe, Thrombose, Implantatmaterialien oder Stenteinlage Systemmaterialien)
- Herzinsuffizienz
- Hämatom
- Blutung, die eine Transfusion erfordert.
- Infektion, lokal und/oder systemisch
- Myokardiale Ischämie
- Schmerzen an der Zugangsstelle
- Perforation oder Ruptur einer oder mehrerer Koronararterien
- Perikardialer Erguss
- Pseudoaneurysma, femoral
- Lungenödem
- Nierenversagen
- Atemstillstand
- Restenose des Stentsegments
- Schock
- Stent-Embolisation
- Stentmigration
- Stentthrombose / Okklusion
- Schlaganfall/Zerebrovaskulärer Unfall/Transienter Ischämischer Angriff (TIA)
- Vollständiger Verschluss der Koronararterie
- Gefäßkrampf
- Gefäßtrauma (Dissektion, Perforation, Riss oder Verletzung, einschließlich Koronar), erforderliche chirurgische Reparatur oder Neuintervention

Mögliche unerwünschte Nebenwirkungen, die oben nicht erfasst wurden und die für die Sirolimus-Medikamentenbeschichtung spezifisch sein können:

- Auffällige Leberfunktionstests
- Anämie
- Arthralgien
- Durchfall Erkrankungen
- Flypercholesterinämie
- Überempfindlichkeit, einschließlich anaphylaktischer/anaphylaktischer Reaktionen vom Typ Anaphylaktoid

5.5.5 Klinische Erfahrung in verschiedenen Indikationen

Die primäre klinische Sicherheit und Leistung des SUPRAFLEX CRUZ™-Stents wurde durch umfassende klinische Studien nachgewiesen.^{1,4} Die klinische Erfahrung mit dem SUPRAFLEX CRUZ™-Stent aus zwei multizentrischen real-world Registern,⁴ zeigte gute klinische Ergebnisse bei geringer Inzidenz einer Revaskularisierung der Zielläsion und Stentthrombose. Patientencharakteristika, Läsionscharakteristika und klinische Ergebnisse zu Studienbeginn sind in den folgenden Tabellen 2, 3 bzw. 4 zusammengefasst.

Table 2 – Baseline patient characteristics

Parameter	T-FLEX Register ³	Supraflex Cruz Real World Register ⁴
Anzahl der Patienten	1203	1269
Alter (Jahre), Mittelwert ± SD	56.6±10.7	54.99±10.80
Männlich, n (%)	884 (73.5%)	910 (71.7%)
Herz-Kreislauf-Risiko		
Diabetes Mellitus, n (%)	387 (32.2%)	465 (36.6%)
Hypertonie, n (%)	516 (42.9%)	622 (49.0%)
Raucher, n (%)	236 (19.6%)	218 (17.2%)
Hypercholesterinämie, n (%)	402 (33.4%)	370 (29.2%)
Familiengeschichte von CAD, n (%)	38 (3.2%)	32 (2.5%)
Vorheriger MI, n (%)	70 (5.8%)	136 (10.7%)
Vorheriger CABG, n (%)	14 (1.2%)	23 (1.8%)
Vorherige PCI, n (%)	92 (7.6%)	89 (7.0%)
Vorheriger Schlaganfall, n (%)	26 (2.2%)	26 (2.0%)
Niereninsuffizienz, n (%)	14 (1.2%)	17 (1.3%)
Kardiogener Schock, n (%)	33 (2.7%)	40 (3.2%)

Koronare Herzerkrankung (CAD), Myokardinfarkt (MI), Koronararterien-Bypass (CABG), perkutane Koronarintervention (PCI)

Tabelle 3 - Läsions- und Verfahrensmerkmale

Parameter	T-FLEX Register ³	Supraflex Cruz Real World Register ⁴
Anzahl der Patienten	1203	1269
Anzahl der Läsionen	1430	1515
Zielgefäß		
LM, n (%)	4 (0.3%)	5 (0.3%)
LAD, n (%)	721 (50.4%)	723 (47.7%)
LCX, n (%)	270 (18.9%)	311 (20.5%)
RCA, n (%)	431 (30.1%)	470 (31.0%)
SVG, n (%)	4 (0.3%)	6 (0.4%)

Stent Details		
Gesamtanzahl der Stents	1624	1682
Anzahl der pro Patient eingesetzten Stents, Mittelwert ± SD	1.35±0.53	1.23±0.45
Anzahl der pro Läsion eingesetzten Stents, Mittelwert ± SD	1.13±0.36	1.11±0.33
Stentlänge (mm), Mittelwert ± SD	25.95±8.77	25.15±8.83
Stentdurchmesser (mm), Mittelwert ± SD	2.87±0.31	2.89±0.32

Linker Hauptstamm (LM), linke vordere absteigende Arterie (LAD), linke Zirkumflex Arterie (LCX), rechte Koronararterie (RCA), Vena saphena (SVG)

Tabelle 4 – Klinische Ergebnisse

Parameter	T-FLEX Register ³	Supraflex Cruz Real World Register ⁴
Nachuntersuchung	2-year	1-year
Anzahl der Patienten bei der Nachuntersuchung	1103	1218
Tod aus irgendeinem Grund, n (%)	21 (1.9%)	17 (1.39%)
Herztod, n (%)	9 (0.8%)	10 (0.82%)
Nicht kardialer Tod, n (%)	12 (1.1%)	7 (0.57%)
Zielgefäß MI, n (%)	24 (2.2%)	39 (3.20%)
TLR, n (%)	32 (2.9%)	21 (1.72%)
Nicht-TL TVR, n (%)	15 (1.4%)	13 (1.07%)
ST gesamt, n (%)	10 (1.0%)	8 (0.65%)
Zielläsionsversagen, n (%)	65 (5.9%)	70 (5.75%)

Myokardinfarkt (MI), Revaskularisation der Zielläsion (TLR), Revaskularisierung des Zielgefäßes (TVR), Stentthrombose (ST)

Die klinische Erfahrung des **SUPRAFLEX CRUZ™** Stents aus zwei multizentrischen real world Registern^{3,4} mit insgesamt 2472 Patienten zeigt günstige Sicherheits- und Leistungsergebnisse des **SUPRAFLEX CRUZ™**-Stents bei verschiedenen Patienten- und Läsionsuntergruppen wie bei Diabetes mellitus, Mehrgefäßerkrankungen, langen Läsionen, kleinen Gefäßen, akutem Koronarsyndrom (ACS), ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI), totalem Verschluss, Erkrankung des linken Hauptstamms und bei weiblichen Patientinnen. Patientencharakteristika, Läsionscharakteristika und klinische Ergebnisse des **SUPRAFLEX CRUZ™** Stents nach 1 Jahr in verschiedenen angegebenen Untergruppen sind in der folgenden Tabelle 5, 6 bzw. 7 zusammengefasst.

- Prednisolon
- Sulfamethoxazol/Trimethoprim

6.2.8 Sonstige Arzneimittelwechselwirkungen

Zu den Medikamenten, die die Sirolimus-Blutkonzentration erhöhen können, gehören:

- **Kalziumkanalblocker:** Nicardipin, Verapamil
- **Antimykotika:** Clotrimazol, Fluconazol, Itraconazol, Itraconazol
- **Makrolid-Antibiotika:** Clarithromycin, Erythromycin, Troleandomycin.
- **Gastrointestinale prokinetische Mittel:** Cisaprid, Metoclopramid
- **Andere Medikamente:** Bromocriptin, Cimetidin, Danazol, HIV-Proteasehemmer (z.B. Ritonavir, Indinavir)

Zu den Arzneimitteln, die die Sirolimus-Blutkonzentration senken können, gehören:

- **Antikonvulsiva:** Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin.
- **Antibiotika:** Rifabutin, Rifapentin, Rifapentin

Vorsicht ist geboten, wenn Medikamente oder andere Substanzen, die von CYP3A4 metabolisiert werden, gleichzeitig mit Sirolimus-freisetzenden Kobalt-Chrom-Koronaren Stent verabreicht werden.

6.2.9 Grapefruitsaft

Grapefruitsaft reduziert den CYP3A4-vermittelten Metabolismus von Sirolimus.

6.2.10 Impfung

Immunsuppressivum kann die Reaktion auf die Impfung beeinträchtigen. Daher kann die Impfung während der Behandlung mit Sirolimus weniger effektiv sein. Die Verwendung von Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden; Lebendimpfstoffe können Masern, Mumps, Röteln, orale Polio, BCG, Gelbfieber, Varizellen und TY21a Typhus beinhalten, sind aber nicht darauf beschränkt.

6.2.11 Wechselwirkungen zwischen Medikament und Labortests

Es gibt keine Studien über die Wechselwirkungen von Sirolimus in gängigen klinischen Labortests.

6.3. Mutagenese, Karzinogenität und Reproduktionstoxikologie

Die Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität des Sirolimus-freisetzenden Kobalt Chrom Koronaren Stent wurde nicht untersucht. Die Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität von Sirolimus wurde jedoch in Bakterien- und Säugetierzellen *in vitro* und bei Labortieren *in vivo* untersucht.

Sirolimus war nicht genotoxisch im *In-vitro*-Bakterien-Rückmutationstest, im Chromosomenaberrationstest für die Ovarialzelle des chinesischen Hamsters, im Mauslymphom-Zellfortschrittsmutationstest oder im *in-vivo*-Maus-Mikronukleustest.

Karzinogenitätsstudien an Mäusen zeigten hepatozelluläres Adenom und Karzinom in Dosierungen von 1, 3 und 6 mg/kg/Tag oral. In der 104-wöchigen Rattenstudie mit einer Dosierung von 0,2 mg/kg/Tag gab es einen signifikanten Anstieg der Inzidenz des testikulären Adenoms.

Es gab keinen Einfluss auf die Fruchtbarkeit bei weiblichen Ratten nach der Verabreichung von Sirolimus in Dosierungen bis zu 0,5 mg/kg/Tag. Bei männlichen Ratten gab es keinen signifikanten Unterschied in der Fruchtbarkeitsrate im Vergleich zu Kontrollen bei einer Dosierung von 2 mg/kg/Tag. Reduzierungen des Hodengewichts und/oder histologischer Läsionen (z.B. tubuläre Atrophie und tubuläre Riesenzellen) wurden bei Ratten nach einer Dosis von >0,65 mg/kg/Tag beobachtet. Diese Dosierungen sind etwas höher als die Menge des Medikaments, das vom Sirolimus-freisetzenden Kobalt Chrom Koronastent abgegeben wird.

6.4. Schwangerschaft

Es gibt keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Sirolimus bei schwangeren Frauen. Sirolimus war embryotoxisch bei Ratten in einer Dosierung von >0,1 mg/kg/Tag. Die Embryotoxizität manifestierte sich als Mortalität und reduziertes fetales Gewicht (mit damit verbundenen Verzögerungen bei der Skelettverknöcherung). Es war keine teratogene Wirkung von Sirolimus erkennbar. Es gab keinen Effekt von Sirolimus auf die Kaninchenentwicklung bei der mütterlich toxischen Dosis von 0,05 mg/kg/Tag. Eine wirksame Verhütung sollte vor der Sirolimus-Therapie, während der Sirolimus-Therapie und für 12 Wochen nach der Sirolimus-Therapie eingeleitet werden. Der Sirolimus sollte nur dann während der Schwangerschaft verwendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Embryo oder Fötus überwiegt.

6.2.2 Rifampin

Vorbehandlung von 14 gesunden Probanden mit mehreren Dosen Rifampin, 600 mg täglich für 14 Tage, gefolgt von einer einzigen 20-mg-Dosis Sirolimus, stark erhöhte Sirolimus orale Dosis Clearance um das 5,5-fache (Bereich = 2,8 bis 10), was einen mittleren Rückgang der AUC und C_{max} von etwa 82% bzw. 71% bedeutet. Bei Patienten, bei denen Rifampin indiziert ist, sollten alternative Therapeutika mit geringerem Enzyminduktionspotenzial in Betracht gezogen werden.

6.2.3 Diltiazem

Die gleichzeitige orale Verabreichung von 10 mg einer Sirolimus-Mundlösung und 120 mg Diltiazem an 18 gesunde Probanden beeinträchtigte die Bioverfügbarkeit von Sirolimus signifikant. Sirolimus C_{max} , t_{max} und AUC wurden um das 1,4-, 1,3- und 1,6-fache erhöht. Sirolimus hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Diltiazem oder seinen Metaboliten Desacetyldiltiazem und Desmethyldiltiazem.

6.2.4 Cyclosporin

Einzelosis pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Cyclosporin und Sirolimus wurden für zwei orale Formulierungen von Sirolimus in Studien mit 24 gesunden Probanden untersucht. Im Vergleich zu den Ergebnissen, die bei der alleinigen Verabreichung von oralem Sirolimus erzielt wurden, erhöhte die orale Verabreichung von 10 mg Sirolimus 4 Stunden nach einer Einzelosis von 300 mg Cyclosporin-Weichgelatine kapseln das mittlere Sirolimus AUC um 33% bis 80% und das mittlere Sirolimus C_{max} um 33% bis 58%, je nach Sirolimus-Formulierung. Die Halbwertszeit von Sirolimus war nicht signifikant beeinträchtigt. Das Cyclosporinmittel AUC und das mittlere C_{max} wurden nicht signifikant beeinflusst.

In einer Einzelosis-Crossover-Studie zur Wechselwirkungen zwischen Medikamenten erhielten 33 gesunde Probanden 5 mg Sirolimus allein, 2 Stunden vor und 2 Stunden nach einer 300 mg-Dosis Cyclosporin-Weichgelatine kapseln. Bei einer Einnahme 2 Stunden vor der Cyclosporinverabreichung waren Sirolimus C_{max} und AUC mit den Fällen vergleichbar, in denen Sirolimus allein verabreicht wurde. Wie auch immer, bei einer Einnahme 2 Stunden danach wurden der mittlere C_{max} und AUC von Sirolimus um 126 % bzw. 141 % erhöht, bezogen auf die Verabreichung von Sirolimus allein.

6.2.5 Erythromycin

Die gleichzeitige orale Verabreichung von 2 mg der täglichen Sirolimus-Mundlösung und 800 mg q 8 h Erythromycin als Erythromycin-Ethylsuccinat-Tabletten im stationären Zustand an 24 gesunde Probanden, beeinträchtigte die Bioverfügbarkeit von Sirolimus und Erythromycin erheblich. Sirolimus C_{max} und AUC wurden um das 4,4- bzw. 4,2-fache erhöht, und t_{max} wurde um 0,4 h erhöht. Erythromycin C_{max} und AUC wurden um das 1,6- bzw. 1,7-fache erhöht, und t_{max} wurde um 0,3 Stunden erhöht.

6.2.6 Verapamil

Die gleichzeitige orale Verabreichung von 2 mg Sirolimus oraler Lösung täglich und 180 mg q 12 h Verapamil im stationären Zustand an 26 gesunde Probanden beeinträchtigte die Bioverfügbarkeit von Sirolimus und Verapamil signifikant. Sirolimus C_{max} und AUC wurden um das 2,3- bzw. 2,2-fache erhöht, ohne dass sich die t_{max} wesentlich änderte. Der C_{max} und AUC des pharmakologisch aktiven S (-)-Enantiomers von Verapamil wurden beide um das 1,5-fache erhöht und t_{max} um 1,2 Stunden reduziert.

6.2.7 Medikamente, die ohne Dosisanpassung mitverabreicht werden können

Klinisch signifikante pharmakokinetische Arzneimittel-Wechselwirkungen wurden in Studien mit den unten aufgeführten Medikamenten in Verbindung mit oral verabreichtem Sirolimus nicht beobachtet. Sirolimus und diese Medikamente können ohne Dosisanpassung mitverabreicht werden.

- Acyclovir
- Digoxin
- Glyburid
- Nifedipin
- Norgestrel/Ethinylestradiol

Tabelle 5 - Grundcharakteristika der Patienten

Patientengruppe	Diabetes Mellitus	Multivessel-Erkrankung	Lange Läsionen*	Kleine Gefäße**	ACS	STEMI	Totale Okklusion	Linker Hauptstamm	Weibliche Patientinnen
Anzahl der Patienten	852	406	1241	726	1824	689	420	9	678
Alter (Jahre), Mittelwert $\pm$ SD	55,6 $\pm$ 9,8	58,01 $\pm$ 10,30	56,0 $\pm$ 10,8	57,6 $\pm$ 10,0	56,0 $\pm$ 10,8	55,3 $\pm$ 11,5	55,3 $\pm$ 10,8	53,1 $\pm$ 9,4	57,7 $\pm$ 10,6
Männlich, n (%)	575 (67,5%)	288 (70,9%)	929 (74,9%)	491 (67,6%)	1329 (72,9%)	509 (73,9%)	302 (71,9%)	8 (88,9%)	-
Herz-Kreislauf-Risiko									
Diabetes Mellitus, n (%)	852 (100%)	155 (38,2%)	417 (33,6%)	291 (40,1%)	583 (32%)	194 (28,2%)	131 (31,2%)	2 (22,2%)	277 (40,9%)
Hypertonie, n (%)	566 (66,4%)	193 (47,5%)	578 (46,6%)	340 (46,8%)	842 (46,2%)	276 (40,1%)	189 (45,0%)	4 (44,4%)	362 (53,4%)
Raucher, n (%)	123 (14,4%)	55 (13,5%)	232 (18,7%)	107 (14,7%)	331 (18,1%)	144 (20,9%)	79 (18,8%)	4 (44,4%)	86 (12,7%)
Hypercholesterinämie, n (%)	308 (36,2%)	129 (31,8%)	396 (31,9%)	217 (29,9%)	555 (30,4%)	193 (28,0%)	147 (35,0%)	4 (44,4%)	229 (33,8%)
Familiengeschichte in CAD, n (%)	31 (3,6%)	6 (1,5%)	198 (16,0%)	24 (3,3%)	35 (1,9%)	9 (1,3%)	14 (3,3%)	1 (11,1%)	15 (2,2%)
Vorheriger MI, n (%)	75 (8,8%)	28 (6,9%)	102 (8,2%)	60 (8,3%)	157 (8,6%)	51 (7,4%)	36 (8,6%)	3 (33,3%)	54 (8,0%)
Vorheriger CABG, n (%)	19 (2,2%)	6 (1,5%)	18 (1,5%)	15 (2,1%)	31 (1,7%)	10 (1,5%)	5 (1,2%)	-	9 (1,3%)
Vorherige PCI, n (%)	74 (8,7%)	21 (5,2%)	91 (7,3%)	66 (9,1%)	150 (8,2%)	37 (5,4%)	30 (7,1%)	1 (11,1%)	43 (6,3%)
Vorheriger Schlaganfall, n (%)	26 (3,1%)	9 (2,2%)	27 (2,2%)	20 (2,8%)	36 (2,0%)	14 (2,0%)	6 (1,4%)	-	16 (2,4%)
Niereninsuffizienz, n (%)	13 (1,5%)	5 (1,2%)	18 (1,5%)	16 (2,2%)	25 (1,4%)	9 (1,3%)	7 (1,7%)	-	5 (0,5%)
Kardiogener Schock, n (%)	21 (2,5%)	10 (2,5%)	32 (2,6%)	22 (3,0%)	50 (2,7%)	18 (2,6%)	8 (1,9%)	-	19 (2,8%)

* $\geq$ 28 mm, ** $\leq$ 2,5 mm,

Akutes Koronarsyndrom (ACS), ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI), Koronare Herzerkrankung (CAD), Myokardinfarkt (MI), Koronararterien-Bypass (CABG), perkutane Koronarintervention (PCI)

Tabelle 6 - Läsions- und Verfahrensmerkmale

Patientengruppe	Diabetes Mellitus	Multivessel-Erkrankung	Lange Läsionen*	Kleine Gefäße**	ACS	STEMI	Totale Okklusion	Linker Hauptstamm	Weibliche Patientinnen
Anzahl der Patienten	852	406	1241	726	1824	689	420	9	678
Anzahl der Läsionen	1024	824	1360	771	2128	784	436	9	802
Zielgefäßstelle									
LM, n (%)	2 (0.2%)	4 (0.5%)	-	1 (0.1%)	8 (0.4%)	2 (0.3%)	2 (0.5%)	9 (100.0%)	1 (0.1%)
LAD, n (%)	487 (47.6%)	326 (39.6%)	684 (50.3%)	397 (51.5%)	1040 (48.9%)	396 (50.5%)	192 (44.0%)	-	391 (48.8%)
LCX, n (%)	215 (21.0%)	229 (27.8%)	205 (15.1%)	224 (29.1%)	419 (19.7%)	138 (17.6%)	67 (15.4%)	-	142 (17.7%)
RCA, n (%)	313 (30.6%)	265 (32.2%)	470 (34.6%)	145 (18.8%)	652 (30.6%)	245 (31.3%)	175 (40.1%)	-	266 (33.2%)
SVG, n (%)	7 (0.7%)	-	1 (0.1%)	4 (0.5%)	9 (0.4%)	3 (0.4%)	-	-	2 (0.2%)
Stent details									
Gesamtanzahl Stents	1158	855	1441	807	2395	893	524	9	891
Anzahl der pro Patient eingesetzten Stents, Mittelwert ± SD	1.29±0.50	1.96±0.45	1.2±0.4	1.1±0.3	1.31±0.52	1.30±0.49	1.3±0.5	1.0±0.0	1.31±0.53
Anzahl der pro Läsion eingesetzten Stents, Mittelwert ± SD	1.12±0.34	1.04±0.20	1.1±0.2	1.1±0.4	1.13±0.34	1.14±0.4	1.2±0.4	1.0±0.0	1.11±0.34
Stentlänge (mm), Mittelwert ± SD	25.53±8.70	25.94±9.20	33.9±5.8	25.6±9.2	25.3±9.0	25.5±8.9	27.3±9.1	17.8±10.4	25.1±8.9
Stentdurchmesser (mm), Mittelwert ± SD	2.84±0.30	2.84±0.30	2.9±0.3	2.5±0.02	2.87±0.3	2.9±0.3	2.9±0.3	3.3±0.4	2.83±0.3

*≥28 mm, **≤2.5 mm.

Linker Hauptstamm (LM), linke vordere absteigende Arterie (LAD), linke Zirkumflex (LCX), rechte Koronararterie (RCA), Vena saphena (SVG), akutes Koronarsyndrom (ACS), ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI)

Bestätigen Sie nach der Stentimplantation die vollständige Ballonentleerung. Wenn während der Abgabe ein größerer als der übliche Widerstand zu spüren ist, ziehen Sie den Ballon heraus, achten Sie besonders auf die Position des Katheters. In einigen Fällen kann es notwendig sein, den Führungskatheter leicht nach hinten zu ziehen, um einen tiefen Sitz (ungeplantes Vorrücken) des Führungskatheters und nachfolgende Gefäßschäden zu vermeiden. In Fällen, in denen eine ungeplante Katheterbewegung stattgefunden hat, sollte eine angiographische Beurteilung der Koronarien durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass keine Schäden an der koronaren Gefäßversorgung auftreten.

- Halten Sie die Platzierung des Führungsdrahtes über die Läsion während des gesamten Entnahmeprozesses aufrecht. Ziehen Sie das Stent-System vorsichtig zurück, bis der proximale Ballonmarker des Stent-Systems gerade distal zur distalen Spitze des Führungskatheters liegt.
- Das Stentsystem und der Führungskatheter sollten zurückgezogen werden, bis die Spitze des Führungskatheters gerade noch distal zur Arterienhülle liegt, so dass sich der Führungskatheter aufrichten kann. Ziehen Sie das Stent-System vorsichtig in den Führungskatheter zurück und entfernen Sie das Stent-System und den Führungskatheter als eine Einheit vom Patienten, während Sie die Läsion durch den Führungsdraht belassen. Die Nichtbeachtung dieser Schritte und/oder die Anwendung übermäßiger Kraft auf das Stentsystem kann zu Schäden am Stent oder an der Beschichtung führen, zur Entfernung des Stents vom Ballon und/oder zur Beschädigung des Zuführsystems.

5.12. Nach der Implantation Vorsichtsmaßnahmen

- Bei der Kreuzung eines neu eingesetzten Stents mit einem IVUS-Katheter, einem koronaren Führungsdraht oder Ballonkatheter ist größte Vorsicht geboten, um eine Störung der Stent-Geometrie und der Stent-Beschichtung zu vermeiden.
- Wenn der Patient eine MRT-Bildgebung benötigt, siehe Abschnitt 5.8 - Magnetresonanztomografie (MRI)-Sicherheitsinformation

6.0. Arzneimittelinformationen

6.1. Wirkungsmechanismus

Der Mechanismus (oder die Mechanismen), mit dem der Sirolimus-freisetzende Kobalt Chrom Koronarstent die Neointima-Proliferation beeinflusst, wie in klinischen Studien gezeigt, wurde nicht etabliert. Es ist bekannt, dass Sirolimus die Aktivierung von T-Lymphozyten und die Proliferation von glatten Muskeln und Endothelzellen als Reaktion auf die Stimulation von Zytokinen und Wachstumsfaktoren hemmt. In Zellen bindet Sirolimus an das Immunophilin FK Binding Protein-12 (FKBP-12). Der Sirolimus-FKBP-12-Komplex bindet und hemmt die Aktivierung des Säugetier-Targets von Rapamycin (mTOR), was zur Hemmung des Zellzyklusverlaufs von der G1- zur S-Phase führt.

6.2. Arzneimittelwechselwirkungen nach oraler Verabreichung von Sirolimus

Studien zur Wechselwirkung von Medikamenten wurden nicht mit dem Sirolimus-freisetzenden Kobalt Chrom Koronarstent durchgeführt. Sirolimus wird durch das Zytochrom P450 3A4 (CYP3A4) in der Darmwand und Leber weitgehend verstoffwechselt und durchläuft den Ausfluss von Enterozyten des Dünndarms durch P-Glykoprotein (P-gp). Daher kann die Absorption und die anschließende Eliminierung von systemisch absorbiertem Sirolimus durch Medikamente beeinflusst werden, die diese Proteinkomplexe beeinflussen. Hemmer von CYP3A4 und P-gp können den Sirolimusspiegel erhöhen, während Induktoren von CYP3A4 und P-gp den Sirolimusspiegel senken können. Die pharmakokinetische Interaktion zwischen oral verabreichtem Sirolimus und gleichzeitig verabreichten Medikamenten wird im Folgenden erläutert.

6.2.1 Ketoconazol

Die mehrfache Verabreichung von Ketoconazol beeinflusste signifikant die Rate und das Ausmaß der Absorption und Sirolimus-Exposition nach Verabreichung einer oralen Sirolimus-Formulierung, was sich in einem Anstieg der Sirolimus C_{max} , t_{max} und AUC um das 4,3-fache, 38% bzw. 10,9-fache widerspiegelt. Das Terminal $t_{1/2}$ von Sirolimus wurde jedoch nicht verändert. Einzeldosis Sirolimus hatte keinen Einfluss auf die stationären 12-Stunden-Plasma-Ketoconazol-Konzentrationen. Es wird empfohlen, Sirolimus orale Lösung und orale Tabletten nicht mit Ketoconazol zu verabreichen.

5.10. Vorsichtsmaßnahmen bei der Platzierung von Stents

- Bereiten Sie den Ballon vor dem Einsatz des Stents nicht anders als angegeben vor oder füllen Sie ihn vor. Verwenden Sie die in Abschnitt 11.0 beschriebene Ballonspültechnik.
- Bei der Behandlung mehrerer Läsionen sollte die distale Läsion zunächst gestentet werden, gefolgt von der proximalen Läsion. Die Implantation in dieser Reihenfolge erübrigt die Notwendigkeit, den proximalen Stent bei der Platzierung des distalen Stents zu überqueren und reduziert die Wahrscheinlichkeit, den proximalen Stent zu entfernen.
- Die Implantation eines Stents kann zu einer Dissektion des Gefäßes distal und/oder proximal des Stents führen und zu einem akuten Verschluss des Gefäßes führen, der eine zusätzliche Intervention erfordert (CABG, Weitererweiterung, Platzierung zusätzlicher Stents oder anderes).
- Spreizen Sie den Stent nicht, wenn er nicht richtig im Gefäß positioniert ist. (Siehe Vorsichtsmaßnahmen - 5.11. Vorsichtsmaßnahmen bei der Entfernung von Stents/Systemen.)
- Die Platzierung eines Stents hat das Potenzial, die Durchgängigkeit des Seitenastes zu beeinträchtigen.
- Das Gefäß sollte mit einem Ballon geeigneter Größe vorgedehnt werden.
- Der Ballondruck sollte während der Entfaltung überwacht werden. Der Nennberstdruck darf nicht überschritten werden, wie auf dem Produktetikett angegeben. (Siehe Empfehlungen zum Luftdruck in 11.7.) Die Verwendung von Drücken, die höher sind als die auf dem Produktetikett angegebenen, kann zu einem geplatzten Ballon mit möglichen innern Schäden und Dissektion führen.
- Versuchen Sie nicht, einen nicht expandierten Stent durch den Führungskatheter zurückzuziehen, da es zu einer Entfernung des Stentes aus dem Ballon kommen kann. Als Einzelimplantat gemäß Anweisungen in den Vorsichtsmaßnahmen 5.11. Vorsichtsmaßnahmen zur Entfernung von Stents/Systemen.
- Soll ein nicht expandierter Stent wieder in den Führungskatheter zurückgezogen werden, empfiehlt es sich, sehr vorsichtig, mit keiner oder minimaler Vorwärtsbewegung des Stent-Einführungssystems, zu arbeiten. Sobald der nicht expandierte Stent im Führungskatheter entnommen wurde, sollte das gesamte System zusammen mit dem Führungskatheter als eine Einheit zurückgezogen werden. Es sollten keine Versuche unternommen werden, den nicht expandierten Stent selbst aus dem Führungssystem oder dem Körper zu entfernen.
- Stent-Retrieval-Methoden (Verwendung von zusätzlichen Drähten, Schlingen und/oder Pinzetten) können zu zusätzlichen Traumata an der koronaren Gefäßversorgung und/oder der vaskulären Zugangsstelle führen. Komplikationen können Blutungen, Hämatome oder Pseudoaneurysmen sein.
- Verursachen Sie keinen Unterdruck auf den Abgabekatheter, bevor Sie den Stent über die Läsion legen. Dies kann zu einer vorzeitigen Ablösung des Stents aus dem Ballon führen.
- Obwohl der Ballonkatheter zur Stentvorbringung stark genug ist, um den Stent ohne Unterbrechung zu dehnen, könnte ein umlaufender Riss des Trägerballons distal zum Stent und eine vorherige vollständige Ausdehnung des Stentes dazu führen, dass der Ballon an den Stent gebunden wird, was eine chirurgische Entfernung erfordert. Im Falle eines Ballonbruchs sollte dieser zurückgezogen und ggf. ein neuer Ballonkatheter über den Führungsdraht gewechselt werden, um die Expansion des Stents abzuschließen.
- Sicherstellen, dass die gesamte Läsions-/Dissektionsstelle vollständig abgedeckt ist, so dass keine Lücken zwischen den Stents entstehen.

5.11. Vorsichtsmaßnahmen bei der Entfernung von Stents/Systemen

- Wenn beim Läsionszugang vor der Stentimplantation zu irgendeinem Zeitpunkt ein ungewöhnlicher Widerstand zu spüren ist, sollten das Stent-System und der Führungskatheter als eine Einheit entfernt werden.
- Versuchen Sie nicht, einen nicht expandierten Stent wieder in den Führungskatheter zu ziehen, da es zu Beschädigungen des Stents oder zu einer Entfernung des Stents aus dem Ballon kommen kann.
- Stent-Retrieval-Methoden (Verwendung von zusätzlichen Drähten, Schlingen und/oder Pinzetten) können zu zusätzlichen Traumata an der Gefäßstelle führen. Komplikationen können Blutungen, Hämatome oder Pseudoaneurysma sein.
- HINWEIS: Wenn das gesamte Stentsystem und der Führungskatheter als eine Einheit entfernt werden, sollten die folgenden Schritte unter direkter Durchleuchtung ausgeführt werden.

Tabelle 7 - Klinische Ergebnisse nach 1 Jahr

Patientengruppe	Diabetes Mellitus	Multivessel-Erkrankung	Lange Läsionen*	Kleine Gefäße**	ACS	STEMI	Totale Okklusion	Linker Hauptstamm	Weibliche Patientinnen
Anzahl der Patienten bei der Nachuntersuchung	807	391	1185	701	1753	660	407	9	655
Tod aus irgendeinem Grund, n (%)	14 (1.7%)	5 (1.3%)	19 (1.6%)	11 (1.6%)	24 (1.4%)	11 (1.7%)	9 (2.2%)	0 (0%)	9 (1.4%)
Herztod, n (%)	6 (0.7%)	3 (0.8%)	11 (0.9%)	5 (0.7%)	15 (0.9%)	9 (1.4%)	5 (1.2%)	0 (0%)	5 (0.8%)
Nicht kardialer Tod, n (%)	8 (1.0%)	2 (0.5%)	8 (0.7%)	6 (0.9%)	9 (0.5%)	2 (0.3%)	4 (1.0%)	0 (0%)	4 (0.6%)
Zielgefäß MI, n (%)	19 (2.4%)	9 (2.3%)	36 (3.0%)	20 (2.9%)	43 (2.5%)	14 (2.1%)	7 (1.7%)	0 (0%)	15 (2.3%)
TLR, n (%)	31 (3.8%)	13 (3.3%)	31 (2.6%)	18 (2.6%)	34 (1.9%)	18 (2.7%)	9 (2.2%)	0 (0%)	12 (1.8%)
Nicht-TL TVR, n (%)	11 (1.4%)	9 (2.3%)	8 (0.7%)	7 (1.0%)	12 (0.7%)	8 (1.2%)	5 (1.2%)	0 (0%)	6 (0.9%)
Gesamt ST, n (%)	8 (1.0%)	3 (0.8%)	10 (0.8%)	9 (1.3%)	11 (0.6%)	8 (1.2%)	2 (0.5%)	0 (0%)	4 (0.6%)
Zielläsionsversagen, n (%)	56 (6.9%)	25 (6.4%)	78 (6.6%)	43 (6.1%)	92 (5.3%)	41 (6.2%)	21 (5.2%)	0 (0%)	32 (4.9%)

*≥28 mm, **≤2.5 mm,

Myokardinfarkt (MI), Revaskularisation der Zielläsion (TLR), Revaskularisation der Zielläsion (Non-TL TVR), Stentthrombose (ST), akutes Koronarsyndrom (ACS), ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI). Das Versagen der Zielläsion umfasst den Myokardinfarkt des Zielgefäßes und die Revaskularisierung der Zielläsion.

Der SUPRAFLEX CRUZ[™] Stent weist signifikante Ähnlichkeiten mit dem hochmodernen CE-zugelassenen Supraflex[™] Stent von SMT auf. Daher werden die klinischen Daten des Supraflex[™] Stents in diesem Abschnitt als unterstützender klinischer Nachweis auch für den SUPRAFLEX CRUZ[™] Stent zusammengefasst. Die Analyse von Patientensubgruppen einschließlich Diabetes mellitus, Multivessel-Erkrankung, langer Läsionen, kleiner Gefäße, akutem Koronarsyndrom (ACS), ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI), totaler Okklusion, Erkrankung des linken Hauptstamms sowie weiblicher Patientinnen aus der randomisierten kontrollierten TALENT-Studie und des FLEX-Registers (Tabelle 8 und 9) bestätigte die Sicherheit und Leistung des Supraflex[™] Stents.

Tabelle 8 - Analyse der randomisierten kontrollierten TALENT-Studie (Gesamtpatienten = 1435)^a

Patientengruppe	% der Patienten aus der TALENT-Studie	Supraflex DOCE%	Xience DOCE%	HR (95%CI)	p-Wert
Diabetes Mellitus	23.3%	5.8%	8.5%	0.66 (0.29–1.52)	0.331
Multivessel Erkrankung	21.7%	10.0%	5.7%	1.81 (0.79–4.14)	0.159
Lange Läsionen*	56.4%	5.7%	7.0%	0.81 (0.47–1.41)	0.465
Kleine Gefäße**	44.9%	8.0%	5.8%	1.41 (0.77–2.57)	0.266
STEMI	16.4%	2.5%	3.4%	0.73 (0.16–3.25)	0.678
Linker Hauptstamm	2.1%	13.3%	26.7%	0.49 (0.09–2.67)	0.408

* >18 mm, ** ≤ 2.75 mm
Implantatbezogene zusammengesetzte Endpunkte (DOCE), ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI), DOCE umfasst Herztod, Zielgefäß-Myokardinfarkt oder klinisch indizierte Revaskularisation der Zielläsion

Tabelle 9 - Analyse des FLEX-Registers (Gesamtzahl der Patienten = 995)^a

Patientengruppe	% der Patienten aus dem FLEX-Register	MACE%	Herz Tod (%)	MI (%)	TLR (%)	ST (%)
Multivessel Erkrankung	22.7%	5.5%	2.7%	2.7%	1.4%	1.8%
Lange Läsionen*	58.0%	4.4%	1.6%	1.9%	0.9%	0.9%
Kleine Gefäße**	18.7%	5.9%	1.1%	2.7%	2.2%	0.5%
ACS	40.0%	5.9%	2.3%	2.3%	1.3%	1.0%
STEMI	19.9%	6.6%	2.5%	2.5%	1.5%	1.5%
Totale Okklusion	18.6%	6.6%	1.6%	2.7%	2.2%	1.6%
Linker Hauptstamm	1.1%	9.1%	9.1%	0.0%	0.0%	0.0%
Weibliche Patientinnen	20%	6.2%	2.1%	2.6%	1.5%	1.5%

* ≥ 28 mm, ** ≤ 2.5 mm

Wichtige unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE), Myokardinfarkt (MI), Revaskularisation der Zielläsion (TLR), Stentthrombose (ST), akutes Koronarsyndrom (ACS), ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI). MACE umfasst Herz Tod, Myokardinfarkt, Revaskularisation der Zielläsion und Revaskularisation der Zielläsion.
Referenz: Abhyankar et al. Katheter Cardiovasc Interv. 28. Nov 2020. doi: 10.1002/ccd.29371. *Abhyankar et al. Katheter Cardiovasc Interv. 15. Februar 2021; 97(3):423-430.
*Pothenier et al. J. Am. Coll. Cardiol. 2019 Okt; 74 (13 Nachtrag) B300. *Daten in Datei *Zaman A et al. Lancette. 2019, 9. März; 393 (10175):987-997. *Lemos P et al. BMJ Öffnen. 2016, 17. Februar; 6 (2):e010028.



5.6. Läsions-/Gefäßmerkmale

Die Sicherheit und Wirksamkeit des SUPRAFLEX CRUZ™ Sirolimus-freisetzenden Koronarstents ist bei Patienten mit einem Koronararterien-Referenzgefäßdurchmesser <2.00 mm und >4.50 mm nicht erwiesen.

5.7. Wechselwirkungen

Es ist bekannt, dass mehrere Medikamente den Sirolimusstoffwechsel beeinflussen, so dass andere Wechselwirkungen von Medikamenten möglicherweise auf bekannte metabolische Effekte zurückzuführen sind. Sirolimus ist bekannt als Substrat für Cytochrom P450 IIIA4(CYP3A4) und P-Glykoprotein (P-gp).

Bei der Entscheidung, einen SUPRAFLEX CRUZ™ Sirolimus-freisetzenden Koronarstent bei einem Patienten zu implantieren, der ein Medikament einnimmt, das mit Sirolimus interagieren könnte, oder bei der Entscheidung, eine Therapie mit einem solchen Medikament bei einem Patienten einzuleiten, der kürzlich einen SUPRAFLEX CRUZ™ erhalten hatte, sollte das Potenzial der Wechselwirkung berücksichtigt werden. Die Wirkung von Arzneimittelwechselwirkungen auf die Sicherheit oder Wirksamkeit des SUPRAFLEX CRUZ™ Sirolimus-freisetzende Koronarstent wurde nicht untersucht.

5.8. Magnetresonanztomografie (MRI)- Sicherheitsinformation

Nicht-klinische Tests und MRT-Simulationen wurden durchgeführt, um die gesamte Stent-Familie einschließlich einzelner sowie zwei überlappender SUPRAFLEX CRUZ™ Sirolimus-freisetzende Koronarstents zu bewerten. Nicht-klinische Tests haben gezeigt, dass die gesamte Familie dieses Produkts (d.h. alle einzelnen sowie zwei oder mehr überlappende Implantate mit einer Länge von bis zu 120 mm) MR sicher ist. In nicht-klinischen Tests wurde gezeigt, dass der SUPRAFLEX CRUZ™ unmittelbar nach der Implantation MRT-sicher ist. Ein Patient mit einem Implantat aus dieser Familie kann unter folgenden Bedingungen sicher in einem MR-System gescannt werden:

- Statisches Magnetfeld von 1,5 Tesla oder 3-Tesla
- Maximales räumliches Gradientenmagnetfeld von 1.500 Gauß / cm (15 T/m)
- Das gemeldete maximale MR-System ergab für den gesamten Körper eine durchschnittliche spezifische Absorptionsrate (SAR) von 2 W/kg für 15 Minuten Scannen (d.h. pro Pulssequenz) im normalen Betriebsmodus.

Unter den definierten Scanbedingungen wird erwartet, dass ein Implantat aus dem SUPRAFLEX CRUZ™ nach 15 Minuten kontinuierlichem Scannen (d. H. Pro Pulssequenz) einen maximalen Temperaturanstieg von 3,5°C erzeugt.

In nicht-klinischen Tests liegt sich das Bildartefakt, das durch eine Implantation des SUPRAFLEX CRUZ™ verursacht wird, ungefähr 4 mm von diesem Gerät entfernt, wenn es mit einer Gradientenecho-Pulssequenz und einem 3-Tesla-MR-System abgebildet wird.

5.9. Vorsichtsmaßnahmen bei der Stenthandhabung

- Nur für den einmaligen Gebrauch. Dieses Implantat darf nicht resterilisiert oder wiederverwendet werden. Notieren Sie das Datum "Use By" auf dem Produktetikett.
- Entfernen Sie den Stent nicht vom Applikationsballon - die Entfernung kann den Stent beschädigen und/oder zur Embolisation des Stents führen. Das Kathetersystem ist als ein System konzipiert.
- Induzieren Sie kein Vakuum am Kathetersystem, bevor Sie die Zielläsion erreichen.
- Es ist besonders darauf zu achten, dass der Stent auf dem Ballon nicht manipuliert oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt wird. Dies ist besonders wichtig, wenn der Katheter aus der Verpackung genommen, über den Führungsdraht gelegt und durch das rotierende hämostatische Ventil und die Führungskatheternabe mit großer Öffnung vorgeschoben wird.
- Die Manipulation des Stents (z.B. das Rollen des montierten Stents mit den Fingern) kann diesen vom Ballon des Applikationssystems lösen und zu einer Dislodierung führen, die auch die Beschichtung beschädigen kann.
- Verwenden Sie nur ein geeignetes Medium zur Inflation des Ballons. Verwenden Sie kein gasförmiges Medium, um den Ballon aufzudehnen, da dies zu ungleichmäßiger Expansion und Schwierigkeiten bei der Entfaltung des Ballons führen kann.