

1. DESCRIZIONE DEL PRODOTTO

Supraflex Cruz™ SES è l'attuale generazione di stent coronarico a rilascio di Sirolimus che combina una piattaforma in cromo-cobalto L605, strut ultrasottili (60µm), farmaco Sirolimus e polimeri di rilascio farmaco biodegradabili. Lo stent è rivestito sulla superficie luminale ed abluminale con una concentrazione di 1.4µg/mm² di sirolimus, intriso in una matrice di polimeri biodegradabili di poly L-lactide, poly L-lactide-co-caprolactone, e polyvinyl pyrrolidone, al fine di garantire un graduale rilascio del farmaco. Supraflex Cruz™ stent a rilascio di sirolimus (SES) è indicato per migliorare il diametro luminale coronarico in pazienti con ischemia cardiaca sintomatica da lesioni discrete de-novo e re-stenosi intra-stent nelle arterie coronarie native.

Supraflex Cruz™ sirolimus eluting Co-Cr coronary stent system è disponibile in diverse misure di diametri da 2.00mm a 4.50mm e lunghezze da 8mm a 48mm con una costante concentrazione di sirolimus (1.4µg/mm²) per tutta la gamma.

Le caratteristiche del device e dei suoi componenti sono illustrate nella Tabella 1.

Tabella 1: Descrizione caratteristiche del Device

Sistema di stent medicato coronarico Co-Cr Supraflex Cruz™	
Lunghezze disponibili (mm) n.11	8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48
Diametri disponibili (mm) n.8	2.00, 2.25, 2.50, 2.75, 3.00, 3.50, 4.00, 4.50
Foreshortening	< 1% in media (max rilevato 3%)
Recoil	< 2,9% in media (max rilevato 4%)
Farmaco	Sirolimus
Tipologie di polimeri e rivestimento	Combinazione di polimeri biocompatibili e biodegradabili in sede abluminale e luminale
Lunghezza utile del sistema di rilascio	1400mm (140 cm)
Tipologia del sistema di rilascio	Premontato su palloncino in poliammide, nominalmente 1mm più lungo dello stent. Impianto assistito da due marker radiopachi collocati prossimalmente e distalmente lo stent
Diametro esterno del catetere	Prossimale : 0.67mm Distale : 0.89mm
Pressione di gonfiaggio del palloncino	NP: 10 atm RBP: 16 atm
Catetere guida	5 F compatibile (min.)
Filo guida compatibile	0.014 inch (0.35mm)
Profilo di attraversamento (x 3.0mm)	970 microns
Spessore delle maglie su tutte le misure	60 microns
Forza Radiale media	1177 mmHg
Struttura Stent	Z-Link design a celle omogenee di tipo "aperte"
Avg Tip entry profile (x 3.00mm)	0,016 F - 410 microns
Pressione di gonfiaggio del pallone	*NP: 8 atm da 2.00 e 2.25 mm, 10 atm da 2.50 a 3.00 mm, 11 atm da 3.50 a 4.50 mm - RBP: 16 atm

*Assicura il completo rilascio dello stent. La pressione di rilascio deve basarsi sulle caratteristiche della lesione.

Nota: 1F equivale a 0.33mm NP: Pressione Nominale, RBP: Pressione di rottura, 1atm=1.01325bar



2. DESCRIZIONE DELLO STENT

Supraflex Cruz™ (Sirolimus - eluting cobalt chromium coronary stent system) è un dispositivo medico composto da due componenti: lo stent coronarico in lega Co-Cr Tetrinium™ come piattaforma, il Sirolimus come farmaco attivo e polimeri biodegradabili (Poly L-Lactide (PLLA)-(RMC613), Poly L-Lactide-co-Caprolactone (PLCL)-(RMC346) and Polyvinyl pyrrolidone (PVP)-(RMC793)) per il rilascio farmacologico controllato.

SMT ha sviluppato per il Supraflex Cruz un profilo bi-fasico di rilascio per seguire la risposta fisiologica nelle varie fasi del processo di risposta coronarica. E' ottenuto grazie ad una distribuzione multi strato del farmaco e dei polimeri in composizione specifica. Gli alti livelli iniziali di rilascio del Sirolimus dagli strati intermedi del rivestimento del Supraflex Cruz, inibiscono il processo infiammatorio acuto e la crescita eccessiva delle SMC (smooth muscle cell).

Al contempo la cinetica di rilascio dagli strati di base del Supraflex Cruz è efficace per mantenere i livelli necessari di farmaco nei tessuti arteriosi in modo da prevenire ulteriormente la proliferazione delle SMC.

La piattaforma Tetrinium™ ha un design denominato 'Tetra' link con interconnessioni più lunghe che permettono una eccellente deliverability, flexibility e trackability per il trattamento delle lesioni più complesse. L'elemento della flessibilità è integrato nel design sia per la forma che per la collocazione dei connettori che garantiscono inoltre un ottimo scaffolding.

CARATTERISTICHE GENERALI E PROPRIETA' DELLO STENT

Materiale	L-605 Co-Cr Alloy
Design	Tetra link design
Dimensione Strut	Thickness: 0.06 mm (60 µ)

3. DESCRIZIONE DEL SISTEMA DI RILASCIO

Lo stent è montato su un catetere a palloncino a scambio rapido (Rx) a compliance controllata per PTCA. I cateteri a palloncino vengono usati per posizionare lo stent sulla lesione dell'arteria. Una volta posizionato, il palloncino viene gonfiato e lo stent si espande fino a raggiungere la larghezza dell'arteria, a quel punto viene fissato e formando un ponteggio che la mantiene pervia. Dopodichè il palloncino viene sgonfiato e rimosso, mentre lo stent rimane permanentemente in posizione riuscendo a sopportare le forze radiali dell'arteria per prevenire il collasso della stessa.

Il catetere a palloncino a scambio rapido (Rx) monorail per Angioplastica Coronaria (PTCA) è un catetere a doppio lume con l'estremità nella parte più distale e lo stent contenente il palloncino in quella più prossimale. L'espansione del palloncino avviene attraverso il lume che scorre fino al raccordo del catetere; esso permette l'iniezione dei mezzi di contrasto fino al palloncino ed al contempo l'espansione dello stent fino al diametro desiderato. L'altro lume facilita il passaggio della guida permettendo l'avanzamento del catetere fino alla lesione. La parte più distale del sistema è la punta atraumatica che aiuta la capacità di crossing del sistema. Il condotto, nella parte più



prossimale del catetere a palloncino, è in acciaio inossidabile, materiale che facilita il passaggio del sistema attraverso le lesioni tortuose. Ci sono due ulteriori marker radiopachi collocati sul catetere a circa 90 cm e 100 cm dall'estremità per facilitare ulteriormente il posizionamento del device durante la fluoroscopia. La lunghezza totale del catetere è di 140 cm.

4. PALLONCINO

Il palloncino composto di polyamide, presenta una superficie omogenea e priva di irregolarità, imperfezioni o impurità, dunque da potenziali intensificatori di stress che costituiscono una delle principali cause di rottura.

Il palloncino è di dimensioni ridotte ed è compatibile con introduttori 5F per tutte le misure.

5. CRIMPAGGIO

Il crimpaggio avviene in ambiente pulito, conformemente alle SOP. La macchina per il crimpaggio è completamente automatica e necessita di minimo intervento umano per assicurare un crimpaggio appropriato in ogni misura. Lo stent viene crimpato intorno al palloncino del catetere tramite un dispositivo autocentrante che applica una pressione radiale appropriata alla dimensione e al tipo di stent.

Un buon crimpaggio assicura i seguenti benefici al device:

- Minimo impatto meccanico
- Basso profilo
- Grande flessibilità longitudinale
- Bassa protrusione del profilo
- Flessibilità eccellente
- Alta forza radiale
- Eccezionale conformabilità all'anatomia dell'arteria
- Eccezionale stabilità intracoronarica

6. FARMACO

Il Sirolimus è un antibiotico macrolide con proprietà immunosoppressive. La formulazione di farmaco e polimero consente un dosaggio di Sirolimus 1.4 µg/mm² per stent. Questa dose con rilascio controllato ha una efficacia dimostrata nella prevenzione della restenosi.



7. POLIMERI

I polimeri biodegradabili: Poly L-lactide, Poly L-Lactide-co-Caprolactone (PLCL) e Poly vinyl pyrrolidone sono ingredient inattivi nel Supraflex Cruz™ sirolimus eluting coronary stent system. I polimeri biodegradabili sono utilizzati nel rivestimento dello stent a rilascio di farmaco per regolare la farmacocinesi. Lo stent Supraflex Cruz™ è progettato per rilasciare farmaco per circa 3 mesi per soddisfare la necessità terapeutica atta a coprire la risposta infiammatoria. Il profilo a rilascio bi-fasico progettato per lo stent Supraflex Cruz™ è ottenuto stratificando selezionati polimeri biodegradabili secondo una determinazione specifica. Lo stent Supraflex Cruz™ ha tre strati di rivestimento luminale ed abluminale – basale, intermedio e di superficie. Lo strato di superficie (“Top layer”) privo di farmaco svolge una funzione protettiva che previene il rilascio prematuro del farmaco durante l’impianto dello stent. Lo strato intermedio è progettato per rilasciare farmaco ad un ritmo moderato a partire dall’impianto dello stent mentre lo strato basale è studiato per garantire un rilascio sostenuto nel tempo. Il Sirolimus ha una doppia proprietà sia anti-proliferativa che di riduzione della attività infiammatoria delle cellule pertanto i livelli elevati di rilascio iniziale dallo strato di rivestimento intermedio del Supraflex Cruz™ riducono l’infiammazione acuta e l’eccesso di crescita delle SMC. Il rilascio sostenuto fornito dallo strato basale dello stent Supraflex Cruz™ garantisce di contro nei tessuti dell’arteria il corretto quantitativo di farmaco necessario a prevenire l’ulteriore proliferazione delle SMC.

Tra i benefici noti nell’utilizzo dei polimeri biodegradabili si annoverano:

- Rilascio controllato per una farmacocinesi appropriata
- Stabilità chimica duratura
- Stabilità meccanica rispetto allo stress della piattaforma grazie alle proprietà elastiche
- Integrità del rivestimento a seguito della dilazione / espansione

8. UTILIZZO

Il sistema di stent coronarico medicato in Co-Cr Cruz™ a rilascio di Sirolimus è destinato a pazienti di Angioplastica Coronaria (PTCA) con un vaso sanguigno di riferimento di diametro tra i 2.00 mm e i 4.50 mm. E’ stato creato per migliorare il diametro luminale coronarico in aggiunta ad interventi coronarici e per ridurre restenosi. Gli stent sono intesi come dispositivi ad impianto permanente.

9. INDICAZIONI

Il sistema di stent coronarico medicato in Co-Cr Cruz™ a rilascio di Sirolimus è stato creato per migliorare il diametro luminale coronario e ridurre restenosi per il trattamento di lesioni dell’arteria coronarica con un vaso sanguigno di riferimento di diametro tra i 2.00 mm e i 4.50 mm.

10. PRODUZIONE

Il processo di produzione avviene nella struttura di proprietà di Sahajanand Medical Technologies Pvt. Ltd (India), in ambiente strettamente controllato. Stanza pulita, creata appositamente per minimizzare la presenza di particelle atmosferiche e microbi. La stanza pulita viene mantenuta a temperatura e umidità controllate. Viene mantenuta anche una pressione positiva se messa a



confronto con quella degli spazi adiacenti in modo da prevenire l'infiltrazione di contaminanti dall'esterno.

11. GARANZIA DI QUALITÀ

Stretti controlli di qualità permettono di mantenere il maggior livello di qualità di sistema di stent medicante coronarico Co-Cr Supraflex Cruz™. Il controllo di qualità attraverso vari test viene eseguito durante tre diverse fasi di produzione:

1. Materie prime
2. Durante la produzione
3. Prodotto finito

Questi test vengono eseguiti da personale altamente qualificato del dipartimento Controllo Qualità. In aggiunta a questi 3 controlli, vengono eseguite frequenti verifiche per controllare tutti gli ambienti e gli stadi di produzione per assicurare che tutte le operazioni vengano condotte secondo le procedure stabilite ed approvate, nel pieno rispetto delle Norme di Buona Fabbricazione.

Il Dipartimento di Ingegneria ispeziona, regola e calibra regolarmente tutte le attrezzature di controllo e misurazione usate nel processo di produzione per assicurare precisione in tutte le misure. In conformità con gli Standard Europei, la produzione degli stent coronarici garantisce la qualità e la sicurezza del prodotto in termini di:

- Stabilità a lungo termine, possibile influenza di luce, temperatura consigliata durante la conservazione
- Processi e cicli di sterilizzazione e gas residui al termine degli stessi
- Processi e caratteristiche dei processi di produzione
- Controllo delle materie prime e dei prodotti finiti
- Non tossicità dei materiali utilizzati
- Composizione qualitativa essenziale

12. METODO DI STERILIZZAZIONE

Il processo di sterilizzazione viene effettuato secondo un procedimento convalidato in conformità con ISO 11135:2014. Esso conferma che il metodo di sterilizzazione raggiunge un SAL (Livello di Sterilità Assicurato) di 10^{-6} . Il prodotto viene consegnato sterile all'interno del suo imballaggio per singolo uso. La sterilizzazione attraverso Ossido di Etilene rende il prodotto valido fino a due anni.

13. TIPO E MATERIALE DI IMBALLAGGIO

Il Sirolimus e i polimeri biodegradabili sono suscettibili alla luce e all'umidità atmosferica, perciò un imballaggio appropriato è necessario per mantenere le condizioni del dispositivo sotto controllo, prevenendo l'esposizione a condizioni atmosferiche dannose. Per questo motivo, un foglio di alluminio viene utilizzato come contenitore secondario. L'astuccio di Tyvek, contenente il prodotto finito, viene ricoperto di alluminio. Prima della chiusura definitiva, il prodotto viene ricontrollato e l'etichetta e la chiusura dell'astuccio esterno vengono verificate. L'involucro di alluminio viene inserito nella scatola con le Istruzioni per l'Uso e il modulo di valutazione, insieme al numero di serie di riferimento, lotto e data di scadenza in accordo alla Direttiva 93/42/EEC.



14. CONDIZIONI DI CONSERVAZIONE

Il prodotto integro va conservato in un luogo fresco, buio ed asciutto, ad una temperatura tra i 2°C ed i 30°C ed una umidità relativa non superiore al 60%. Non esporre alla luce diretta del sole o a fonti di calore. Alle appropriate condizioni il prodotto può essere conservato sino alla data di scadenza.

15. TRASPORTO

Per il trasporto dei prodotti, Sahajanand Medical Technologies Pvt Ltd. utilizza corrieri domestici ed internazionali.

16. SMALTIMENTO

Il dispositivo Supraflex viene prodotto con materiali plastici e leghe metalliche specificamente selezionate per uso medico e per garantire sicurezza e funzionalità. I componenti sono difficili da separare se si prende in considerazione la possibilità di riciclare i materiali dopo l'utilizzo.

Dopo il PTCA, il dispositivo deve essere smaltito secondo le linee guida per i residui contaminati.