

## 1. DESCRIZIONE DEL PRODOTTO

Il sistema di stent coronarico medicato Co-Cr Supraflex è un dispositivo medico formato da due componenti regolamentati: un dispositivo (Flexinnium™ in lega Co-Cr sistema di stent coronarico medicale a marchio CE) e un medicinale (una formulazione di sirolimus e polimeri biodegradabili).

Il sistema di stent coronarico medicato Co-Cr Supraflex è disponibile in varie misure comprese tra i 2.00mm e i 4.50mm di diametro & dagli 8mm ai 48mm di lunghezza con una concentrazione costante di sirolimus ( $1.4\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ) per tutte le lunghezze e i diametri.

Le caratteristiche fisiche dei componenti del dispositivo sono illustrate nella Tabella 1.

**Tabella: Descrizione Componenti Dispositivo**  
**Sistema di stent coronarico medicato Co-Cr Supraflex**

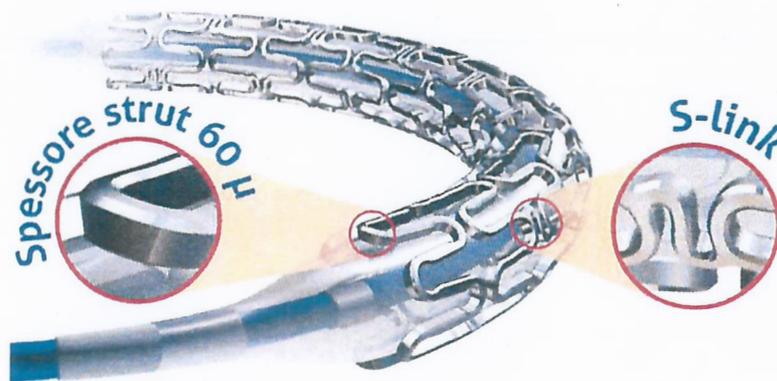
Lunghezze disponibili (mm)	8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48
Diametri disponibili (mm)	2.00, 2.25, 2.50, 2.75, 3.00, 3.50, 4.00, 4.50
Riduzione nominale dello stent	< 3%
Accordamento massimo	< 4%
Medicinale	Sirolimus
Tipologie di polimeri	Combinazione di polimeri biocompatibili e biodegradabili
Lunghezza utile del sistema di somministrazione	1400mm (140 cm)
Sistema di rilascio stent su pallone monorail 3fold a complianza controllata	Pallone in poliamide, nominalmente 1mm più lungo dello stent. La lunghezza e la posizione dello stent vengono definite da due marker radiopachi in posizione prossimale e distale dalla fine dello stent.
Diametro esterno corpo del catetere	Prossimale : 0.72mm Distale : 0.95mm
Pressione gonfiaggio del palloncino	NP: 10 atm RBP: 16 atm
Catetere guida	5 F compatibile (min.)
Diametro orientabile	0.014 inch (0.35mm)



## 2. DESCRIZIONE DELLO STENT

Lo stent coronarico Supraflex in Flexinnium, a marchio CE, viene prodotto da tubi di lega L-605 Co-Cr. Il tubo viene tagliato con il laser creando una maglia serpentina senza saldature. Questa viene successivamente sottoposta a rifinitura meccanica, per assicurare l'alta qualità della finitura esterna dello stent.

Lo stent Flexinnium è progettato con "S-link", che lo rende più flessibile. Grazie all'S-link, lo stent ha migliore tracciabilità mentre percorre i vasi sanguigni al momento dell'impianto. Questo design a cellule aperte assicura una eccellente forza radiale e flessibilità.



Supraflex Design

## SOMMARIO DELLE CARATTERISTICHE E PROPRIETA' DELLO STENT

Materiale	Lega L-605 Co-Cr
Design	Tagliato a laser creando una maglia serpentina senza saldature
Dimensione Strut	Spessore: 0.06 mm (60 μ)

## 3. DESCRIZIONE CATETERE A PALLONCINO E PALLONCINO

Lo stent è montato su un catetere a palloncino 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 forma un ponteggio che la mantiene aperta. Dopodichè il palloncino viene sgonfiato e rimosso, mentre lo stent rimane in posizione permanentemente riuscendo a sopportare le forze radiali dell'arteria e fornisce supporto medico per prevenire il collasso della stessa.



### Immagine: Dispositivo per il rilascio

Una formula brevettata di Nylon e/o Pebax è stata selezionata per rendere il palloncino resistente, flessibile e memoria. Questo consente al palloncino la possibilità di crossing/recrossing durante l'utilizzo clinico. Il materiale utilizzato per il posizionamento dello stent e i convenzionale catetere per la dilatazione del palloncino in PTCA possono essere differenti per potenziare le loro caratteristiche. Il palloncino è di dimensioni ridotte ed è compatibile con introduttori 5F.

Il catetere a palloncino a scambio rapido (Rx) per Angioplastica Coronaria (PTCA) è un catetere a doppio lumen con l'estremità nella parte più distale e lo stent contenente il palloncino in quella più prossimale. L'espansione del palloncino avviene attraverso il lumen che scorre fino al raccordo del catetere: esso permette lo scorrimento dei mezzi di contrasto fino al palloncino consentendo l'espansione dello stent fino al diametro desiderato. L'altro lumen facilita il passaggio della sonda permettendo l'avanzamento del catetere fino alla lesione. La parte più distale del sistema è la punta atraumatica che aiuta l'inero-ciabilità del sistema. Il condotto, la 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 segnali radiopachi ulteriori collocati sul condotto a circa 90 cm e 100 cm dall'estremità per facilitare ulteriormente il posizionamento del catetere durante la fluoroscopia. La lunghezza totale del catetere è di 140 cm.

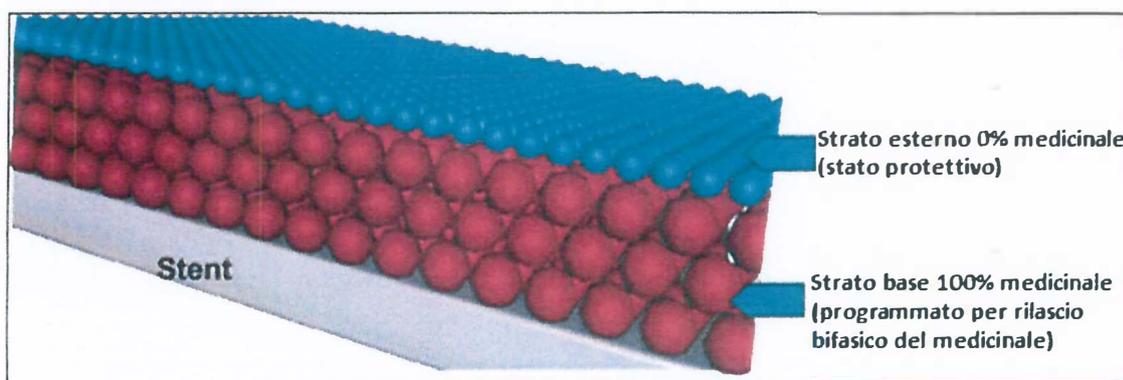
#### 4. MEDICINALE & DOSE

- L'ingrediente farmaceutico attivo dello stent Suprallex™ è il Sirolimus. È un antibiotico macrolido naturale con forti proprietà immunosoppressive.
- Lo stent Suprallex™ ha una dose di Sirolimus pari a  $1.4\mu\text{g}/\text{mm}^2$  che è clinicamente approvata, sicura ed efficace nella prevenzione di restenosi ed è progettato con un sistema di rilascio controllato utilizzando la combinazione di polimeri biodegradabili.

## 5. POLIMERI BIODEGRADABILI

- I polimeri biodegradabili: Poly L-Lactide (PLA), Poly DL-Lactide-co-Glycolide (PLGA) e Polyvinylpyrrolidone (PVP), sono eccipienti del sistema di stent medicante coronarico Co-Cr Supraflex™.
- I polimeri biodegradabili vengono usati nella copertura dello stent come eccipienti per il controllo del rilascio del medicinale.
- **Copertura e rilascio in vitro:**

La formulazione dei polimeri per il rilascio controllato è stata stabilita secondo il medicinale Sirolimus e i polimeri, miscelati con solvente, ricoprono lo stent con due strati. Il primo è uno strato senza medicinale che serve per la protezione dello stent e dello strato base contenente medicinale durante l'impianto, mentre lo strato base controlla il rilascio del medicinale che permette il rilascio bifasico, rilascio iniziale seguito dal rilascio prolungato fino a 48 giorni.



**Immagine: stent Supraflex: Doppia copertura**

### Vantaggi dei polimeri biodegradabili

- Permettono il rilascio del medicinale in maniera controllata e al momento opportuno
- Mantengono l'integrità della copertura
- Sono più sicuri dei polimeri non degradabili anche dopo il rilascio del medicinale
- La superficie dello stent rimane libera da polimeri mediamente in 270 giorni quando si trasformano in molecole biologicamente accettabili che vengono metabolizzate e rimosse dal corpo tramite i normali percorsi metabolici.



## 6. UTILIZZO

Il sistema di stent medicante coronarico Co-Cr Supraflex™ 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 coronario in aggiunta ad interventi coronari e ridurre restenosi. Gli stent sono intesi come dispositivi ad impianto permanente.

## 7. INDICAZIONI

Il sistema di stent medicante coronarico Co-Cr Supraflex™ è stato creato per migliorare il diametro luminale coronario e ridurre restenosi per il trattamento di lesioni dell'arteria coronaria con un vaso sanguigno di riferimento di diametro tra i 2.00 mm e i 4.50 mm.

## 8. PANORAMICA DI ESPERIENZA CLINICA

Il principale dato di efficacia e sicurezza dello stent medicante (SES) deriva dal Registro FLEX. Questo Registro ha esaminato gli esiti clinici del SUPRAFLEX SES ultrasottile (60 µm) biodegradabile ricoperto da polimeri per il trattamento di problemi dell'arteria coronaria di 995 pazienti non selezionati sottoposti a trattamenti medici di routine, includendo quelli ad alto rischio e quelli con lesioni complesse. Inoltre, l'esito vascolare al SUPRAFLEX SES è stato esaminato attraverso Tomografia ottica a coerenza di fase (OCT).

I risultati del Registro FLEX forniscono prove di uso sicuro ed efficace del Supraflex SES nella vita reale, su varie tipologie di pazienti includendo quelli affetti da alte complessità cliniche ed anatomiche, presentando bassa incidenza di eventi durante i controlli nei 12 mesi successivi. Inoltre, il Supraflex SES ha dimostrato un'alta percentuale di copertura dello strut e buon posizionamento dello stent durante i controlli OCT.

Gli studi più importanti delle caratteristiche nel Registro FLEX, studio Supraflex Single vs. Multivessel PCI e studi su MANIPAL-FLEX sono riassunti nella tabella sottostante.

## CARATTERISTICHE DEGLI STUDI

	Registro FLEX <sup>1</sup>	Supraflex Single vs. Multivessel PCI <sup>2</sup>	MANIPAL-FLEX <sup>3</sup>
<b>Tipo di studio/design</b>	Multicentro, a braccio singolo, aperto a tutti, registro di osservazione	Retrospectivo, multicentro, aperto a tutti, Studio di osservazione	Prospettivo, non randomizzato, Studio multicentrico
<b>Numero Pazienti</b>	995	Vena singola PCI=769 pazienti; Multivena PCI=226 pazienti	50
<b>Obiettivo primario</b>	Tasso di insufficienze cardiache durante 12 mesi	Tasso di insufficienze cardiache durante 12 mesi	Perdita di lumen dopo 9 mesi
<b>Obiettivo secondario</b>	Determinare la reazione vascolare attraverso (OCT) dopo 6 mesi	Trombosi da stent (ST) come obiettivo di sicurezza durante 12 mesi	Target lesion failure (TLF) dopo 30 giorni, 6 e 9 mesi
<b>Controllo clinico</b>	12 mesi	12 mesi	12 mesi
<b>Controllo Angiografia / OCT</b>	6 mesi (controllo OCT)	Nessuno	9 mesi (controllo angiografia)
<b>Status</b>	12 mesi documentati	12 mesi documentati	12mesi documentati

1. BMJ Open. 2016 Feb 17;6(2):e010028. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010028.
2. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2015 Nov 19. [Pubblicazione online prima di quella cartacea]
3. EuroIntervention. Abstracts EuroPCR 2015. May 2015 (Euro15A-POS092).

## 9. 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.

Alcuni dettagli sul sistema di produzione sono disponibili di seguito.



EUKON



Lo stent viene creato da un tubo in lega L605 Co-Cr. I tubi vengono inizialmente tagliati con il laser nella forma desiderata, una volta tagliati gli stent vengono ridimensionati ed elettroraffinati per rendere la superficie liscia. In seguito gli stent vengono trasferiti nel reparto di pre-pulizia. Dopo la pulizia vengono ricoperti di medicinale e polimeri biodegradabili in ambiente pulito. I controlli di qualità come il controllo della superficie e l'analisi gravimetrica avvengono a questo punto. Gli stent vengono avvolti intorno ai palloncini in ambiente pulito, in seguito vengono trasferiti al reparto imballaggio dove vengono sterilizzati con EtO & mandati in quarantena. Dopodichè vengono trasferiti per l'imballaggio finale e inseriti nelle scatole, che vengono etichettate appropriatamente. I controlli di qualità vengono effettuati ad ogni stadio di produzione e gli stent che non rispettano la qualità vengono scartati, gli altri vengono spediti.

#### a. **MEDICINALE E COPERTURA IN POLIMERI**

Le tappe fondamentali del processo di copertura sono le seguenti:

1. Preparazione della soluzione di copertura & applicazione del medicinale tramite spray
2. Verifica tramite gravimetria
3. Osservazione dello stent

#### b. **AVVOLGIMENTO (CRIMPING)**

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

Un buon avvolgimento assicura i seguenti benefici allo stent

- Minimo impatto meccanico
- Profilo minimo
- Maggiore flessibilità longitudinale
- Minore profilo eccedente
- Flessibilità eccellente
- Alta forza radiale
- Eccezionale conformabilità all'anatomia della vena
- Eccezionale stabilità intracoronarica



## 10. 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 Ethylene Oxide rende il prodotto valido fino a due anni.

## 11. 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. Tutti i materiali sono **LATEX FREE**.

## 12. GARANZIA DI QUALITÀ

Stretti controlli di qualità permettono di mantenere il maggior livello di qualità di sistema di stent medicante coronarico Co-Cr Supraflex. 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 e 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.



EUKON



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;

### 13. CONDIZIONI DI CONSERVAZIONE

Il prodotto integro va conservato in un luogo fresco, buio ed asciutto, ad una temperatura tra i 2°C e 25°C. Non esporre alla luce diretta del sole o a fonti di calore.

### 14. TRASPORTO

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

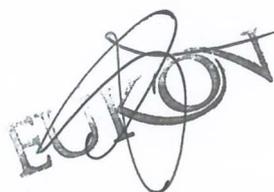
### 15. SMALTIMENTO

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.



Supraflex - sistema di stent medicante coronarico Co-Cr



Nome Commerciale:

Misure e Codici

Supraflex; sistema di stent medicante coronarico Co-Cr è disponibile in varie misure dal 2.00mm ai 4.50mm & 8mm ai 48mm di diametro

Produttore: SMT Pvt. Ltd., Surat, India

Distributore: EUKON srl, Caserta, Italia

Misura (mm)	Numero di riferimento	Misura (mm)	Numero di riferimento	Misura (mm)	Numero di riferimento
2.00x08	FGSF200008	2.75x08	FGSF275008	4.00x08	FGSF400008
2.00x12	FGSF200012	2.75x12	FGSF275012	4.00x12	FGSF400012
2.00x16	FGSF200016	2.75x16	FGSF275016	4.00x16	FGSF400016
2.00x20	FGSF200020	2.75x20	FGSF275020	4.00x20	FGSF400020
2.00x24	FGSF200024	2.75x24	FGSF275024	4.00x24	FGSF400024
2.00x28	FGSF200028	2.75x28	FGSF275028	4.00x28	FGSF400028
2.00x32	FGSF200032	2.75x32	FGSF275032	4.00x32	FGSF400032
2.00x36	FGSF200036	2.75x36	FGSF275036	4.00x36	FGSF400036
2.00x40	FGSF200040	2.75x40	FGSF275040	4.00x40	FGSF400040
2.00x44	FGSF200044	2.75x44	FGSF275044	4.00x44	FGSF400044
2.00x48	FGSF200048	2.75x48	FGSF275048	4.00x48	FGSF400048
2.25x08	FGSF225008	3.00x08	FGSF300008	4.50x08	FGSF450008
2.25x12	FGSF225012	3.00x12	FGSF300012	4.50x12	FGSF450012
2.25x16	FGSF225016	3.00x16	FGSF300016	4.50x16	FGSF450016
2.25x20	FGSF225020	3.00x20	FGSF300020	4.50x20	FGSF450020
2.25x24	FGSF225024	3.00x24	FGSF300024	4.50x24	FGSF450024
2.25x28	FGSF225028	3.00x28	FGSF300028	4.50x28	FGSF450028
2.25x32	FGSF225032	3.00x32	FGSF300032	4.50x32	FGSF450032
2.25x36	FGSF225036	3.00x36	FGSF300036	4.50x36	FGSF450036
2.25x40	FGSF225040	3.00x40	FGSF300040	4.50x40	FGSF450040
2.25x44	FGSF225044	3.00x44	FGSF300044	4.50x44	FGSF450044
2.25x48	FGSF225048	3.00x48	FGSF300048	4.50x48	FGSF450048
2.50x08	FGSF250008	3.50x08	FGSF350008	-	-
2.50x12	FGSF250012	3.50x12	FGSF350012	-	-
2.50x16	FGSF250016	3.50x16	FGSF350016	-	-
2.50x20	FGSF250020	3.50x20	FGSF350020	-	-
2.50x24	FGSF250024	3.50x24	FGSF350024	-	-
2.50x28	FGSF250028	3.50x28	FGSF350028	-	-
2.50x32	FGSF250032	3.50x32	FGSF350032	-	-
2.50x36	FGSF250036	3.50x36	FGSF350036	-	-
2.50x40	FGSF250040	3.50x40	FGSF350040	-	-
2.50x44	FGSF250044	3.50x44	FGSF350044	-	-
2.50x48	FGSF250048	3.50x48	FGSF350048	-	-