

Interventistica Vascolare

Scaffold a rilascio di farmaco

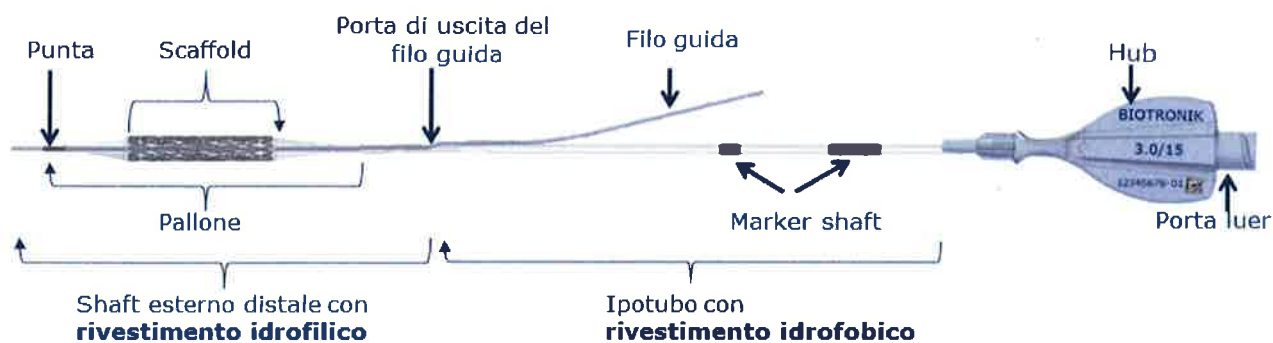
Magmaris

Magmaris

Scaffold in lega di magnesio a rilascio di Sirolimus / 0.014", Rx

SCHEDA TECNICA E DEPLIANT ILLUSTRATIVO

1. IDENTIFICAZIONE DEL PRODOTTO



A. CODICI E DESCRIZIONE

| Diametro dello scaffold (mm) | Lunghezze Scaffold | | |
|------------------------------|--------------------|--------|--------|
| | 15 | 20 | 25 |
| 3.00 | 412526 | 412527 | 412528 |
| 3.50 | 412529 | 412530 | 412531 |

B. MODELLI E TIPOLOGIE

Vedasi Codici e Descrizione

C. NOME COMMERCIALE

Magmaris™

Biotronik Italia S.p.A.
Via Delle Industrie 11, 20090, Vimodrone (MI)
Tel. +39 02 274394200
Fax +39 02 27439430

Mag/PN_rev4_maggio2017

2. DESCRIZIONE SINTETICA DEL DISPOSITIVO

A. CARATTERISTICHE TECNICHE E MATERIALI DI COMPOSIZIONE

Magmaris è uno scaffold coronarico metallico completamente riassorbibile a rilascio di Sirolimus, indicato per l'allargamento del diametro del lume nel trattamento delle lesioni de novo delle coronarie in pazienti con coronaropatia sintomatica.

Magmaris è costituito da uno scaffold riassorbibile a eluizione di farmaco, dilatabile mediante palloncino a compliance controllata, montato su un sistema di inserimento a scambio rapido.

Lo scaffold è realizzato in lega di magnesio. Il magnesio è un elemento naturale quindi dall'elevata biocompatibilità e, allo stesso tempo, è un materiale metallico con delle buone proprietà meccaniche (resistenza a trazione ~ 280 Mpa; allungamento a rottura ~ 6.8%).

Lo scaffold è dotato di un marker radiopaco a doppio occhiello in Tantalio a ciascuna estremità per ottimizzarne la visibilità. Lo scaffold presenta un rivestimento bioassorbibile polimerico in PLLA che rilascia il farmaco antiproliferativo Sirolimus (BIOlute). Il dispositivo ha un design a celle aperte che conferisce al dispositivo un'ottima flessibilità immediata riducendo il raddrizzamento del vaso per minimizzare la proliferazione indotta dalla tensione.

Il disegno a 6 corone con 2 link sfalsati di 90° rendono lo scaffold Magmaris molto flessibile e quindi conformabile. I diametri disponibili sono 3.0 e 3.5 con lunghezze di 15, 20, 25 mm.

Magmaris, essendo sottoposto ad elettrolucidatura, presenta un design "stent-like" cioè un design con superfici lisce e uniformi che garantisce un'ottima deliverability.



Scaffold

| | |
|----------------------------|--|
| Piattaforma dello scaffold | Magmaris |
| Materiale | Lega di magnesio raffinata (WE43) |
| Design | A celle aperte con <ul style="list-style-type: none"> • 6 corone • 2 connettori |
| Espansione massima | Più 0.6 mm rispetto al diametro nominale. In particolare: <ul style="list-style-type: none"> • Diametro 3.0 mm fino a 3.6 mm • Diametro 3.5 mm fino a 4.1 mm |
| Spessore/larghezza maglia | 150µm/150µm |
| Recoil | Circa 5% |
| Shortening | < 3% |
| Copertura vasale | 20% (Ø3.0mm/20mm) |
| Marker | Marker a doppio occhiello in Tantalio ad entrambe le estremità dello scaffold per agevolarne la visibilità |
| Risonanza magnetica | Compatibilità con campo magnetico statico da 1.5 o 3.0 T |
| Tempi di assorbimento | Circa 12 mesi |

Rivestimenti

| | |
|--------------------------|--|
| Rivestimento attivo | BIOLute® - Acido Poli-L-lattico ad alto peso molecolare a rilascio di Sirolimus |
| Processo di rivestimento | Spray coating della miscela Biolute + Sirolimus |
| Dose del farmaco | 1.4 µg/mm ² (in funzione della lunghezza e del diametro dello scaffold) |

Sistema di rilascio (SDS)

| | |
|------------------------------|--|
| Catetere | Rx |
| Materiale del pallone | Polimero Semi Cristallino (SCP) a compliance controllata |
| Rivestimento (shaft distale) | Rivestimento idrofilico 'Hydroglide' |
| Marker | Due marker in Platino Iridio incorporati |
| Filo guida | 0.014" |
| Catetere guida consigliato | 6F (min. D.I. 0.070") |
| Lunghezza Utile del catetere | 140 cm |
| Pressione nominale (NP) | 10atm |
| Rated Burst Pressure (RBP) | 16 atm |
| Lesion entry profile | 0.017" (431.8µm) |
| Diametro shaft prossimale | 2.0F |
| Diametro shaft distale | 2.9F |
| Crossing Profile | 1.45mm (1450µm) |
| Gamma di misure | Diametri: 3.0, 3.5 mm Lunghezze: 15, 20, 25 mm |

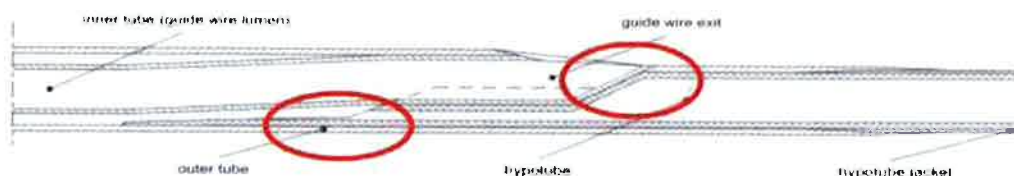
Biotronik Italia S.p.A.
 Via Delle Industrie 11, 20090, Vimodrone (MI)
 Tel. +39 02 274394200
 Fax +39 02 27439430

Mag/PN_rev4_maggio2017

B. CARATTERISTICHE FUNZIONALI E PRESTAZIONI

La piattaforma

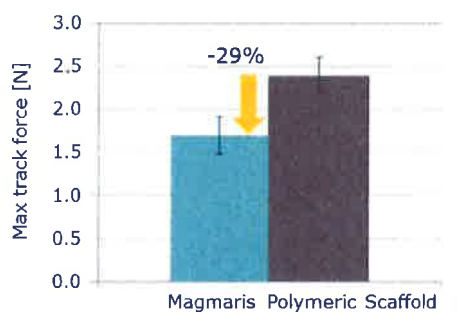
- **Scaffold in lega di magnesio unico nel suo genere:** altamente biocompatibile e completamente riassorbibile in circa 12 mesi con la ripresa della vasomotilità del vaso trattato in circa 6 mesi. La lega brevettata di Magnesio, essendo una lega metallica, garantisce il compromesso ottimale tra degli adeguati tempi di riassorbimento e delle buone proprietà meccaniche. La resistenza a trazione della lega è infatti pari a 220/280 Mpa circa 6 volte superiore a quella del PLLA, consentendo allo scaffold di avere una buona capacità di post-dilatazione e contribuendo alla resistenza radiale del device. La superficie dello scaffold è sottoposta ad elettrolucidatura che rende lo scaffold particolarmente liscio e scorrevole per una elevata deliverability.
- **Enhanced Force Transmission (EFT) Shaft:** il particolare sistema di trasmissione della forza di spinta dalla parte prossimale alla parte distale del catetere assicura un'agile navigazione anche in caso di anatomie particolarmente tortuose, per un aumento della *pushability*.



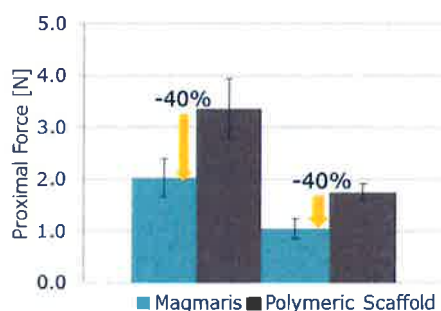
- **Sistema di crimpaggio:** Tecnologia di crimpaggio specificatamente progettata per lo scaffold MagMaris: garantisce un contatto uniforme fra stent e pallone lungo tutta la circonferenza e la lunghezza a garanzia di una sicurezza totale e di una ottimale trackability evitando così transizioni lungo il dispositivo durante il passaggio nei vasi particolarmente tortuosi.
- **Tecnologia dei palloni Panthera:** eccezionale sistema di rilascio, grazie alla tecnologia Panthera, che consente elevate crossability, pushability e trackability, associate ad un minimo overhang del pallone stesso. Le spalle del pallone sono rastremate e molto corte (minore di 0.5mm) per evitare "traumi" al di fuori dello scaffold. Piegatura del pallone a tre alette, per agevolare la fase di riavvolgimento e ridurre la rotazione dello scaffold durante il rilascio.

- **Deliverability:** Test in vitro hanno dimostrato le migliori prestazioni del Magmaris rispetto allo scaffold polimerico leader di mercato in termini di:

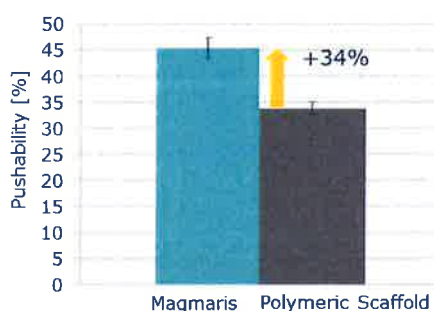
- ✓ **Trackability:** la forza massima necessaria per far avanzare il catetere attraverso un modello di anatomia tortuosa è risultata inferiore al 29%



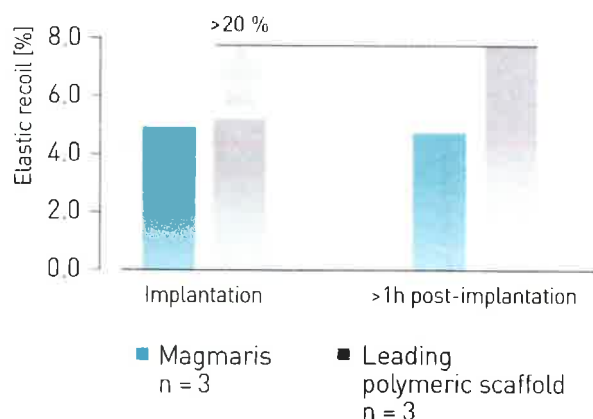
- ✓ **Crossability:** Magmaris richiede fino al 40% di forza in meno per l'ingresso e l'attraversamento della lesione



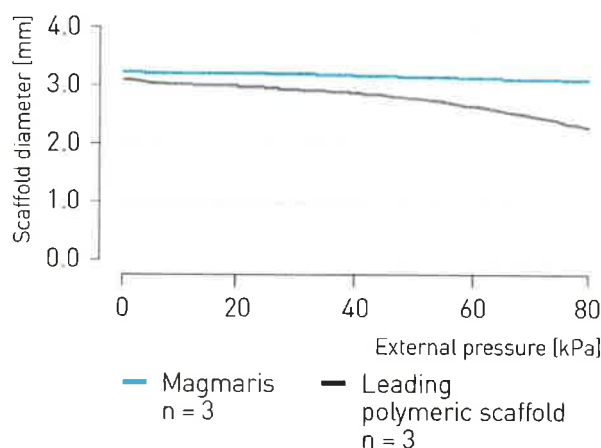
- ✓ **Pushability:** Magmaris garantisce una forza trasmessa dall'hub alla punta superiore del 34%



- **Recoil stabile:** test di laboratorio dimostrano come Magmaris e lo scaffold polimerico abbiano un recoil in acuto di circa il 5%. Un'ora dopo l'impianto Magmaris mantiene stabile il suo recoil mentre lo scaffold polimerico presenta un aumento del recoil di più del 20%.



- **Resistenza radiale:** test di laboratorio dimostrano che Magmaris non ha una variazione di diametro significativa all'aumentare della pressione fisiologica (range di pressione fisiologica: 0-40kPa). Ciò a conferma dell'elevata resistenza radiale dello scaffold.

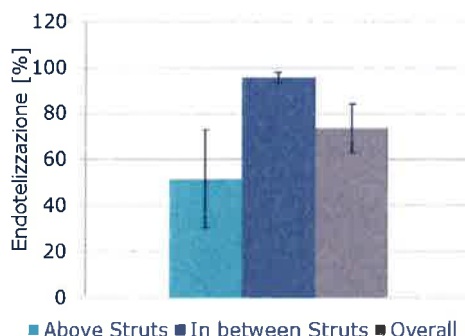


- **Forza radiale:** lo scaffold Magmaris ha una forza radiale simile a quella di uno stent metallico, come mostrato nella tabella sottostante

| | F15max in N/mm @ D=3.0mm | F15max in N/mm @ D=3.0mm |
|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Coroflex Blue | 0.67 | 0.75 |
| Pro-Kinetic Energy (T6S) | 1.54 | 1.01 |
| Magmaris | 1.26 ^(a) | 0.91 ^(b) |

Valori di forza radiale al 15% di variazione del diametro di un Magmaris 3.0 mm (a) e 3.5 mm (b) impiantati in un finto vaso del diametro di 3.0 mm

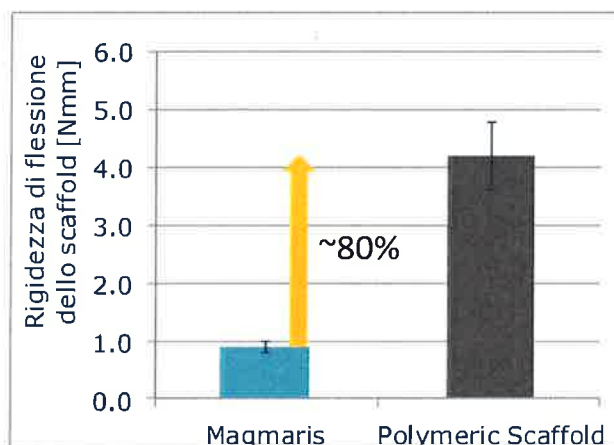
- **Ricopertura dello scaffold:** in uno studio condotto su conigli, l'endotelizzazione è stata valutata 28 giorni dopo l'impianto con microscopio elettronico a scansione. Magmaris mostra un rapido rivestimento endoteliale superiore al 70% dopo 28 giorni dall'impianto.



- **Flessibilità:** il design a celle aperte con anelli corrugati dello scaffold garantisce un'eccellente flessibilità in acuto. Ogni anello è connesso da due connettori sfasati di 90° per una flessibilità in tutte le direzioni.

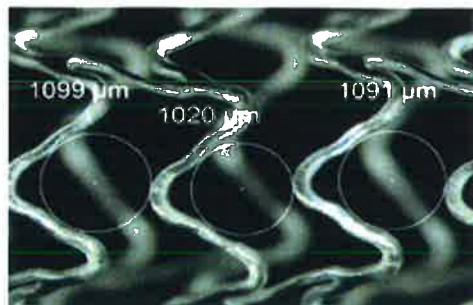


Test in vitro hanno inoltre dimostrato come Magmaris abbia una flessibilità di curvatura più alta dell'80% rispetto ad uno scaffold polimerico.

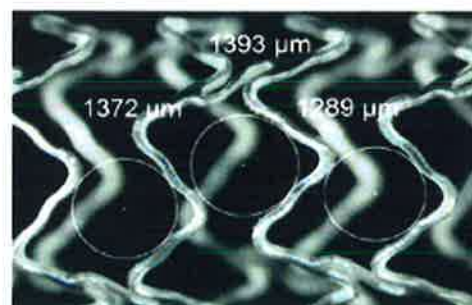


- Accesso al side branch e Area di cella**

3.0 x 20 mm Magmaris expanded to an inner diameter of 3.6 mm by post-dilatation with a 3.5 x 20 mm Pantera LEO at 20 atm.

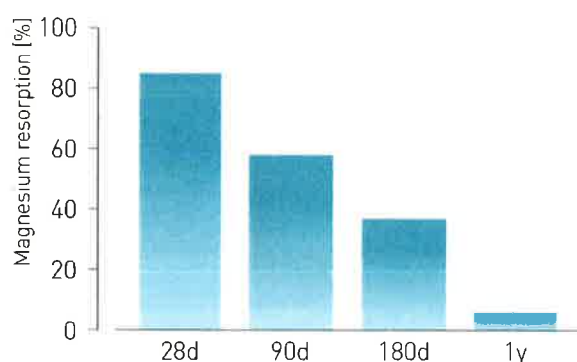


3.5 x 20 mm Magmaris expanded to an inner diameter of 4.1 mm by post-dilatation with a 4.0 x 20 mm Pantera LEO at 20 atm.



| Nominal inner diameter [mm] | 3.0 | 3.5 |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| Strut thickness [µm] | 150 | 150 |
| Number of connectors | 2 | 2 |
| Number of crowns | 6 | 6 |
| Nominal outer diameter at nominal pressure [mm] | 3.30 | 3.76 |
| Maximal diameter of expanded cell at nominal pressure [mm] | 1.08 A= 0.91mm ² | 1.18 A= 1.09mm ² |
| Maximal diameter of expanded cell at rated burst pressure [mm] | 1.09 A= 0.93mm ² | 1.23 A= 1.18mm ² |
| Maximal diameter of expanded cell achieved with post-dilatation at 20 atm [mm] | 1.16 A= 1.06mm ² | 1.50 A= 1.77mm ² |

- Supporto alla parete vasale:** il design a 6 corone dello scaffold garantisce un adeguato rapporto tra supporto al vaso e buona copertura superficiale.
- Rapido tempo di riassorbimento dello scaffold:** circa il 95% del magnesio si riassorbe completamente in circa 12 mesi



Processo di degradazione dello scaffold:

La degradazione di Magmaris avviene grazie all'interazione tra l'acqua e gli ioni del tessuto circostante, ioni Calcio e Fosfato, che possono attraversare il coating polimerico BIOlute e creare un ambiente fisiologico con un alto contenuto d'acqua vicino alla superficie della struttura in lega di Magnesio. I prodotti finali del processo di riassorbimento sono ioni magnesio e Calcio Fosfato Amorfo (ACP). L'ACP si trova nella parete vascolare (senza diretto contatto con il lume vasale/sangue) nella posizione precedentemente occupata dalle maglie dello scaffold. Il *footprint* di ACP è una sostanza naturale amorfa ad alto contenuto d'acqua, altamente biocompatibile. Studi preclinici hanno dimostrato che l'ACP non ha effetti negativi rilevabili sulle proprietà meccaniche della parete vascolare. L'ACP non è visibile a 24 mesi di FU mediante OCT. Gli ioni magnesio, rilasciati al termine del processo di riassorbimento, attraversano il rivestimento BIOlute ed entrano nel metabolismo generale del magnesio dove sono escreti (rene o intestino) o immagazzinati (ossa).

Il rivestimento

Il rivestimento **BIOlute**[®] dello scaffold è costituito da:

- **Acido poli-L-lattico (PLLA)** ad alto peso molecolare che garantisce il controllo ottimale delle proprietà meccaniche e farmaceutiche. Tale polimero è completamente bioassorbibile tramite scissione idrolitica (riduzione del 90% della viscosità inerente nei primi due mesi), con prodotti di degradazione biocompatibili ($H_2O + CO_2$). Questo materiale altamente biocompatibile viene assorbito gradualmente nel tempo, mantenendo la risposta infiammatoria al di sotto del livello critico durante l'intero processo. *La matrice polimerica in PLLA controlla e rende graduale il rilascio del farmaco Sirolimus e il tempo di degradazione dello scaffold.*
- **Sirolimus ($C_{51}H_{79}NO_{13}$)**, farmaco approvato negli Stati Uniti nel 1999 ed in Europa nel 2000 quale farmaco immunosoppressore. Ha dimostrato di possedere effetti in patologie infiammatorie ed immuni. Utilizzato per la prevenzione del rigetto in trapianti di organi. Il Sirolimus si lega con la proteina FKBP che si trova nelle cellule della muscolatura liscia, formando un complesso Sirolimus/FKBP ed interrompendo il ciclo cellulare nella fase G1. Riduce in tal modo la proliferazione e migrazione delle SMC nel lume dell'arteria trattata. Il contenuto nominale di farmaco su ogni scaffold è $1.4 \mu g/mm^2$. Il carico totale di farmaco varia a seconda delle dimensioni dello scaffold come riportato nella tabella sottostante

| Lunghezza (mm) | Diametro dello scaffold (mm) | |
|----------------|--------------------------------------|-----|
| | Carico totale di farmaco (μg) | |
| | 3,0 | 3,5 |
| 15 | 166 | 159 |
| 20 | 226 | 223 |
| 25 | 287 | 271 |

- **Spessore del rivestimento polimero-farmaco BIOlute**
lo scaffold presenta uno spessore differenziato su tutta la superficie dello stent: il coating ha uno spessore maggiore nella parte abluminale (~ 7 µm) rispetto a quella endoluminale (~ 4 µm). Il rivestimento circonfenziale assicura un adeguato trattamento col farmaco dell'intera regione che viene a contatto con lo stent.
- **Tempi di degradazione del rivestimento polimero-farmaco BIOlute**
Il polimero si riassorbe completamente in meno di 24 mesi consentendo un graduale rilascio del farmaco in circa 90-100 giorni.

Tabella di compliance

Magmaris è premontato su pallone a compliance controllata come da tabella sottoriportata

| Inflation Pressure | | Scaffold Inner Diameter (mm) | |
|--------------------|---------------|------------------------------|-------------|
| atm | (kPa) | 3.0 | 3.5 |
| 8 | (811) | 2.85 | 3.38 |
| 9 | (912) | 2.92 | 3.46 |
| NP 10 | (1013) | 3.00 | 3.54 |
| 11 | (1115) | 3.06 | 3.60 |
| 12 | (1216) | 3.12 | 3.66 |
| 13 | (1317) | 3.18 | 3.71 |
| 14 | (1419) | 3.22 | 3.75 |
| 15 | (1520) | 3.26 | 3.79 |
| RBP 16 | (1621) | 3.29 | 3.82 |
| 17 | (1723) | 3.33 | 3.87 |
| 18 | (1824) | 3.37 | 3.90 |

NP In vitro testing has shown that the balloons will reach their nominal size at given Nominal Pressure.

RBP In vitro testing has shown that with 95% confidence, 99.9% of the balloons will not burst at or below Rated Burst Pressure. DO NOT exceed RBP.

3. METODO DI STERILIZZAZIONE E PERIODO DI VALIDITA'

Ossido di Etilene - Periodo di validità 12 mesi

4. INDICAZIONI D'USO

L'uso del dispositivo Magmaris è indicato per l'allargamento del diametro luminale nel trattamento delle lesioni de novo delle arterie coronarie in pazienti con coronaropatia sintomatica. Il diametro di riferimento del vaso deve corrispondere quasi perfettamente al diametro nominale dello scaffold. La lunghezza della lesione trattata deve essere inferiore alla lunghezza nominale dello scaffold.

5. CONTROINDICAZIONI E AVVERTENZE

Fare riferimento all'Opuscolo delle Istruzioni per l'Uso all'interno della scatola.

6. INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

I farmaci come il tacrolimus, che agiscono attraverso la medesima proteina di legame cellulare, possono interferire con l'efficacia del sirolimus. Il sirolimus è metabolizzato dal citocromo CYP3A4. Forti inibitori del citocromo CYP3A4 (come, ad esempio, il chetoconazolo) possono aumentare l'esposizione al sirolimus a livelli associati a effetti sistemici, specialmente nel caso dell'impianto di più scaffold. Per un elenco di interazioni farmacologiche, fare riferimento alle informazioni dell'EMA sull'applicazione sistemica di sirolimus: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000273/WC500046437.pdf L'esposizione sistemica al sirolimus deve essere presa in considerazione anche se il paziente è sottoposto a terapia concomitante a base di immunosoppressori sistemici. Si dovranno tenere presenti anche le potenziali interazioni farmacologiche a livello locale con la parete vascolare al momento di decidere se posizionare un dispositivo Magmaris in un paziente che assume un farmaco con interazioni note al sirolimus o di decidere se avviare la terapia con un tale farmaco in un paziente in cui è stato impiantato di recente uno scaffold Magmaris.

7. CONTENUTO DELLA CONFEZIONE

- Uno **(1) scaffold** metallico riassorbibile a eluizione di farmaco Magmaris e una **(1) Compliance Chart** (Tabella dei valori di cedevolezza del palloncino), contenuti in una busta sigillata con apertura a strappo.
- Un **(1) manuale con le Istruzioni per l'uso**, inclusa una **(1) Tessera per il paziente** portatore di impianto

8. PRECAUZIONI RELATIVE ALLA MANIPOLAZIONE DEL DISPOSITIVO

Maneggiare con attenzione il dispositivo per ridurre la possibilità di spostare lo scaffold dal palloncino e/o per evitare la rottura, il piegamento o l'attorcigliamento accidentali dello shaft del sistema con scaffold. Prestare particolare attenzione a non maneggiare lo scaffold in alcun modo che possa compromettere il rivestimento contenente il farmaco. Ciò è importante durante l'estrazione del catetere dalla sua confezione, il lavaggio, il caricamento a ritroso sulla guida e l'avanzamento attraverso l'adattatore della valvola emostatica e il connettore del catetere guida.

Per ulteriori informazioni consultare le Istruzioni per l'Uso.

9. INFORMAZIONI SUL PRODUTTORE

Il prodotto "Magmaris" è un prodotto a marchio BIOTRONIK, la cui commercializzazione italiana viene seguita in esclusiva sul territorio nazionale dalla BIOTRONIK Italia S.p.A. BIOTRONIK Italia S.p.A. è un'azienda operante nel settore dei dispositivi medici, filiale italiana di Biotronik SE, multinazionale tedesca presente in un centinaio di Paesi nel mondo.

10. NORMATIVA E CERTIFICAZIONE

A. Il prodotto è in possesso del marchio CE CE608221 in conformità alla Direttiva 93/42/EEC sui dispositivi medici con classe di appartenenza III (d.Lgs. 24.02.97 N.46).

B. La confezione è conforme a quanto previsto dalla Direttiva 93/42/EEC: unitaria, sigillata, sterile e monouso inserita in una ulteriore scatola di cartone.

La terminologia e la simbologia riportate sulla confezione sono conformi alle norme EN 1041:2008 e EN 980:2008 e descrivono interamente il prodotto in essa contenuto.

Per ulteriori informazioni, vedasi la Dichiarazione di Conformità relativa al dispositivo Magmaris.

11. PROCEDURE PARTICOLARI DI STOCCAGGIO E DI SMALTIMENTO

Conservare in luogo asciutto e al riparo dalla luce, alla temperatura massima di 25 °C (77 °F). Gli scatoloni che contengono questo articolo vanno protetti dai liquidi e impilati in modo da evitarne lo schiacciamento. Smaltire il prodotto e la confezione, dopo l'uso, secondo le norme ospedaliere, amministrative e/o secondo quelle statali e locali.

Magmaris è un prodotto 'Latex Free'

| Codice fabbricante | Denominazione | CND | Nr Rep |
|--------------------|-----------------|-------------|------------------|
| 412526 | Magmaris 3.0/15 | P0704020199 | 1430956/R |
| 412527 | Magmaris 3.0/20 | P0704020199 | 1431334/R |
| 412528 | Magmaris 3.0/25 | P0704020199 | 1431335/R |
| 412529 | Magmaris 3.5/15 | P0704020199 | 1431336/R |
| 412530 | Magmaris 3.5/20 | P0704020199 | 1431337/R |
| 412531 | Magmaris 3.5/25 | P0704020199 | 1431338/R |

Prodotto da:

BIOTRONIK AG
Ackerstrasse 6,
8180 Bulach, Switzerland
608221

CE
608221

BIOTRONIK Italia S.p.A.
 L'Amministratore Delegato
Luca Torchi

Biotronik Italia S.p.A.
 Via Delle Industrie 11, 20090, Vimodrone (MI)
 Tel. +39 02 274394200
 Fax +39 02 27439430

Mag/PN_rev4_maggio2017