

DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO

O Penumbra System® é constituído por vários dispositivos:

- Cateter de Reperfusão Penumbra
- Dispositivo de Revascularização 3D Penumbra
- Bomba de Aspiração Penumbra
- Recipiente/Tubos da Bomba de Aspiração Penumbra
- Tubo de aspiração Penumbra
- Separador Penumbra

O Penumbra System foi desenvolvido para remover trombos da vasculatura por meio de aspiração contínua. O Cateter de Reperfusão orienta a aspiração da bomba diretamente para o local de obstrução para remover o coágulo. O Dispositivo de Revascularização 3D é utilizado com os Cateteres de Reperfusão para facilitar a aspiração e remoção do trombo quando necessário. De modo alternativo, o Separador pode ser utilizado para desobstruir o lúmen do Cateter de Reperfusão caso seja obstruído pelo trombo. O Cateter de Reperfusão é introduzido por um cateter-guia ou bainha femoral longa para o interior da vasculatura intracraniana e é orientado, ao longo de um fio-guia neurovascular, até o local da oclusão primária. O Cateter de Reperfusão Penumbra é utilizado com a Bomba de Aspiração Penumbra para aspirar trombos dos vasos ocluídos. O Cateter de Reperfusão Penumbra é conectado à Bomba de Aspiração Penumbra usando os Tubos de aspiração Penumbra e Recipiente/Tubos da Bomba de Aspiração Penumbra. O Cateter de Reperfusão Penumbra é fornecido com um mandril para moldagem a vapor, uma válvula hemostática rotativa e uma bainha destacável. O Dispositivo de Revascularização 3D Penumbra é fornecido com uma bainha introdutora. O Separador Penumbra é fornecido com um introdutor e um dispositivo de torque. Os dispositivos são visíveis sob fluoroscopia.

INDICAÇÕES DE USOCateteres de Reperfusão Penumbra e Separadores

Como parte do Penumbra System, os Cateteres de Reperfusão e Separadores são indicados para o uso na revascularização de pacientes com AVC isquêmico agudo secundário à doença oclusiva de grandes vasos intracranianos (artéria carótida interna, artéria cerebral média - segmentos M1 e M2, artéria basilar e artéria vertebral) no prazo de 8 horas desde o início dos sintomas. Os pacientes inelegíveis para receber a terapia com ativador do plasminogênio tecidual intravenoso (IV t-PA) ou que não responderam à IV t-PA são candidatos para o tratamento.

Dispositivo de Revascularização 3D Penumbra

Como parte do Penumbra System, o Dispositivo de Revascularização 3D Penumbra é indicado para o uso na revascularização de pacientes com AVC isquêmico agudo secundário à doença oclusiva de grandes vasos intracranianos (artéria carótida interna, artéria cerebral média - segmentos M1 e M2) no prazo de 8 horas desde o início dos sintomas. Os pacientes inelegíveis para receber a terapia com ativador do plasminogênio tecidual intravenoso (IV t-PA) ou que não responderam à IV t-PA são candidatos para o tratamento.

Tubos de aspiração Penumbra

Como parte do Penumbra System, o Tubo de Aspiração estéril Penumbra é indicado para conectar os Cateteres de Reperfusão Penumbra à Bomba de Aspiração Penumbra.

Bomba de aspiração Penumbra

A Bomba de aspiração Penumbra é indicada como uma fonte de vácuo para os Sistemas de Aspiração Penumbra.

CONTRAINDICAÇÕES

Não existem contraindicações conhecidas.

AVISOS

- O dispositivo destina-se a uma única utilização. Não reesterilize nem reutilize. A reesterilização e/ou reutilização pode resultar em lubrificação ineficaz do revestimento do cateter, o que pode resultar em atrito elevado e na incapacidade de atingir a localização neurovascular visada.
- Não utilize dispositivos com dobras ou danificados. Não utilize embalagens abertas ou danificadas. Devolva todos os dispositivos danificados e a respectiva embalagem ao fabricante/distribuidor.
- Não utilize equipamento automático de alta pressão para a injeção de contraste com o Cateter de Reperfusão Penumbra, porque pode danificar o dispositivo.
- Confirme o diâmetro do vaso e selecione um Cateter de Reperfusão Penumbra de tamanho apropriado. Não use em artérias com diâmetros menores ou iguais ao diâmetro distal externo dos Cateteres de Reperfusão Penumbra. Consulte o rótulo do Cateter de Reperfusão para informações dimensionais.
- Não avance, não retraia nem utilize qualquer componente do Penumbra System se detectar resistência, antes de avaliar com cuidado a causa, com a ajuda de fluoroscopia. Se não for possível determinar a causa, retire o dispositivo ou o sistema como uma unidade. O torque não controlado ou a inserção forçada do cateter ou do separador contra resistência pode resultar em dano do dispositivo ou em lesão no vaso.
- Não utilize o Penumbra System com outra bomba que não seja a Bomba de Aspiração Penumbra.
- O Dispositivo de Revascularização 3D Penumbra não foi avaliado em pacientes com evidência angiográfica de lesão arterial preexistente.

PRECAUÇÕES

- O Penumbra System só deve ser utilizado por médicos com treinamento adequado em técnicas de intervenção neuro-endovascular e de tratamento de AVC isquêmico agudo.
- Use antes do término do "Prazo de validade".
- Utilize o Penumbra System em conjunto com a visualização fluoroscópica.
- Como em todos os procedimentos de fluoroscopia, considere todas as precauções necessárias para limitar a exposição do paciente à radiação usando proteções suficientes, reduzindo o tempo de fluoroscopia e modificando os fatores técnicos de radiação sempre que possível.
- Mantenha uma infusão constante de solução de irrigação apropriada.
- Ao realizar aspiração, certifique-se de que a válvula do Tubo de Aspiração Penumbra esteja aberta apenas durante o tempo mínimo necessário para remover o trombo. Não se recomenda aspirar em excesso nem manter a válvula do Tubo de Aspiração Penumbra aberta quando a aspiração estiver concluída.
- O Separador Penumbra não se destina a ser utilizado como fio-guia neurovascular. Se for necessário reposicionar o Cateter de Reperfusão Penumbra durante o procedimento de revascularização, esse reposicionamento deve ser realizado com o auxílio de um fio-guia neurovascular adequado utilizando-se um microcateter e técnicas padrão de fio-guia.
- A administração de agentes anticoagulantes e antiplaquetários deve ser interrompida por até 24 horas após o tratamento. A conduta clínica e o tratamento intensivo após o AVC devem seguir as diretrizes da ASA (American Stroke Association).¹ Qualquer deterioração neurológica deve

¹ Adams, et al., Guidelines for the Early Management of Adults with Ischemic Stroke: A Guideline from the AHA/ASA Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists, Stroke May 2007; 38:1655-1711.

- ser avaliada por TC (tomografia computadorizada) urgente e por outras avaliações, conforme indicado pelas boas práticas clínicas e hospitalares.
- Como em todas as intervenções cirúrgicas, recomenda-se o monitoramento da perda de sangue intra-procedimento para que o gerenciamento apropriado seja instituído.

POSSÍVEIS EVENTOS ADVERSOS

As complicações possíveis incluem, mas não se limitam ao seguinte:

- reação alérgica e anafilaxia ao meio de contraste
- oclusão aguda
- embolia gasosa
- fístula arteriovenosa
- morte
- mau funcionamento do dispositivo
- embolia distal
- embolias
- formação de falso aneurisma
- hematoma ou hemorragia no local do acesso
- incapacidade de remover o trombo completamente
- infecção
- hemorragia intracraniana
- isquemia
- lesão renal devido ao meio de contraste
- déficits neurológicos, incluindo AVC
- espasmo, trombose, dissecção ou perfuração do vaso
- a exposição à radiação pode causar catarata, vermelhidão da pele, queimaduras, alopecia ou neoplasia provenientes da exposição aos raios-X

COMPATIBILIDADE E DIMENSIONAMENTO DO DISPOSITIVO

- O teste de compatibilidade não clínica foi realizado com o Microcateter de Acesso Penumbra - Velocity.
- A compatibilidade do Dispositivo de Revascularização 3D com cateteres não pertencentes à Penumbra não foi estabelecida. O desempenho pode ser prejudicado caso sejam utilizados outros cateteres.
- Consulte a Tabela 1 abaixo para especificações do dispositivo de revascularização 3D e diretrizes para dimensionamentos recomendados.

Tabela 1: Diretrizes de especificações do produto e dimensionamento recomendado do dispositivo de revascularização 3D

Compatibilidade			Dimensões do Dispositivo de revascularização 3D			
Diâmetro do vaso recomendado (mm)	Diâmetro interno mínimo do cateter		Comprimento do fio de entrega	Diâmetro do dispositivo	Comprimento útil do dispositivo	Marcadores radiopacos
mín.	(mm)	(polegada)	(cm)	(mm)	(mm)	(N.º)
2,5	0,635	0,025	200	4,5	20	4

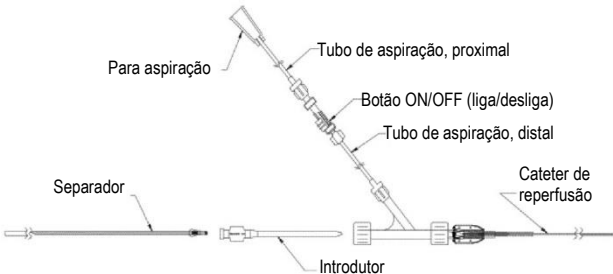
PROCEDIMENTO

1. Consulte **Avisos, Precauções, Possíveis eventos adversos e Compatibilidade e Dimensionamento do Dispositivo** antes do uso.
2. À medida que for utilizando cada dispositivo do Penumbra System, remova o dispositivo da embalagem e inspecione-o para identificar danos ou dobras.
3. Prepare os dispositivos do Penumbra System para utilização irrigando o aro de proteção da embalagem e o dispositivo com solução salina heparinizada (inclui apenas o Cateter de Reperusão Penumbra e o Separador Penumbra).
4. Prepare um cateter-guia ou uma bainha femoral longa de acordo com as *Instruções de uso* do fabricante.
5. Coloque o cateter-guia ou a bainha femoral longa na artéria cerebral adequada, que se situe proximalmente ao local da oclusão do trombo.

PREPARAÇÃO E UTILIZAÇÃO DO CATETER DE REPERFUSÃO PENUMBRA

1. Confirme o diâmetro do vaso e selecione um Cateter de Reperusão Penumbra de tamanho apropriado. Certifique-se de que o diâmetro externo marcado no cateter seja menor que o diâmetro do vaso de tratamento. Consulte o rótulo do Cateter de Reperusão para informações dimensionais.
2. O formato da ponta do Cateter de Reperusão Penumbra pode ser moldado utilizando-se o mandril para moldagem a vapor fornecido.
3. Conecte a válvula hemostática rotativa fornecida ao Cateter de Reperusão Penumbra.
4. Conecte o Tubo de Aspiração Penumbra à Bomba de Aspiração Penumbra e ligue a bomba (consulte o Manual de utilização da Bomba de Aspiração). Deixe a bomba de aspiração funcionar por pelo menos um minuto antes do uso e certifique-se de que o calibrador de aspiração indique entre -67,7 kPa e -98,2 kPa [-20 inHg e -29 inHg]. Certifique-se que a válvula do tubo de aspiração Penumbra está na posição OFF (desligado).
5. Conecte o Tubo de Aspiração à porta lateral da válvula hemostática rotativa, conforme ilustrado na **Figura 1**.

Figura 1 - Sistema de aspiração montado com o separador Penumbra



6. Insira o Cateter de Reperusão Penumbra numa válvula hemostática rotativa ligada ao conector proximal de um cateter-guia. Se o cateter-guia não estiver sendo utilizado, insira o Cateter de Reperusão Penumbra através da válvula do introdutor femoral longo, usando a bainha destacável. Depois de inserir o Cateter de Reperusão Penumbra, retire a bainha destacável da bainha vascular e solte-a da haste do Cateter de Reperusão Penumbra.
7. Utilizando técnicas de cateterização convencionais sob orientação fluoroscópica, avance o Cateter de Reperusão Penumbra para o vaso alvo ao longo do fio-guia neurovascular apropriado. Posicione o Cateter de Reperusão Penumbra proximalmente ao trombo. Remova o fio-guia do Cateter de Reperusão Penumbra.

OBSERVAÇÃO: O acesso ao local da oclusão pode ser facilitado pela utilização triaxial de um microcateter interno compatível.

8. Para iniciar a aspiração, abra a válvula do Tubo de Aspiração Penumbra, colocando-a na posição ON (Ligada). Para interromper a aspiração, feche a válvula do Tubo de Aspiração Penumbra (posição OFF [desligada]) e desligue a Bomba de Aspiração.
9. Utilizando uma seringa de 5 cc ou de 10 cc, aspire cerca de 5 cc de sangue do Cateter de Reperusão Penumbra para retirar qualquer trombo que ainda possa estar dentro do cateter.
10. Realize um angiograma pós-tratamento injetando meio de contraste através do cateter-guia.

PREPARAÇÃO E UTILIZAÇÃO DO DISPOSITIVO DE REVASCULARIZAÇÃO 3D PENUMBRA COM CATETER DE REPERFUSÃO PENUMBRA

- 1. Insira o cateter de Reperfusão Penumbra no local da oclusão. (consulte PREPARAÇÃO E UTILIZAÇÃO DO CATETER DE REPERFUSÃO PENUMBRA acima)
- 2. Insira um cateter Penumbra de diâmetro interno mínimo 0,025" [0,635 mm] usando um fio-guia apropriado pelo Cateter de Reperfusão Penumbra até que o marcador distal do cateter atinja pelo menos a margem distal da oclusão confirmada na angiografia. Remova o fio-guia

Observação: O teste de compatibilidade não clínica foi realizado com o Microcateter de Acesso Penumbra - Velocity.

- 3. Conecte a válvula hemostática rotativa ao conector do cateter.
- 4. Insira o terminal distal da bainha introdutora a meio caminho em direção à válvula hemostática rotativa anexada ao cateter e feche a válvula hemostática rotativa. Use uma seringa ou acesso de infusão para irrigar a bainha introdutora.
- 5. Avance a bainha introdutora até que esteja acoplada ao conector do cateter e feche a válvula hemostática rotativa para prender a bainha introdutora.
- 6. Insira o Dispositivo de Revascularização 3D no conector proximal do cateter. Avance o Dispositivo de Revascularização 3D até que o marcador distal do Dispositivo de Revascularização 3D se alinhe com o marcador distal do cateter. Consulte a **Figura 2** e **Figura 3**.

Figura 2 - Sistema de aspiração montado com o Dispositivo de Revascularização 3D

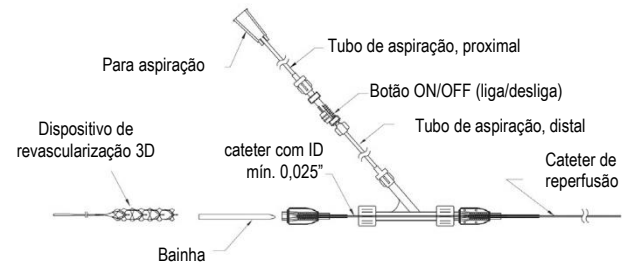
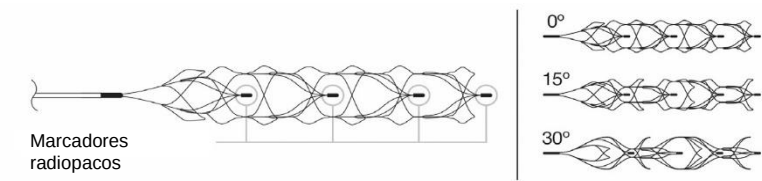


Figura 3 - Local do marcador radiopaco do Dispositivo de Revascularização 3D

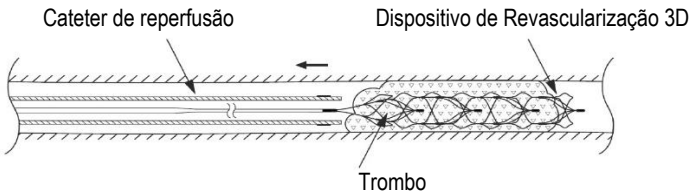


- 7. Retire o dispositivo de revascularização 3D da bainha. Caso queira, remova o cateter.
- 8. Para iniciar a aspiração, ligue a bomba de aspiração Penumbra e abra a válvula no tubo de aspiração Penumbra (posição ON [Ligada]).
- 9. Retraia o Dispositivo de Revascularização 3D no Cateter de Reperfusão para auxiliar a remoção do trombo, conforme ilustrado na **Figura 4**. Caso necessário, o trombo inteiro pode ser acoplado e retirado com a ajuda de aspiração pela retirada do Dispositivo de Revascularização 3D e do Cateter de Reperfusão como uma unidade.

Observação: O número máximo de vezes para acoplar e retirar o trombo pelo Dispositivo de Revascularização 3D Penumbra não deve

exceder 5 tentativas. Para parar a aspiração entre as tentativas, feche a válvula do tubo de aspiração Penumbra, colocando-a na posição OFF (desligada).

Figura 4 - Aspiração e retirada do trombo usando o dispositivo de revascularização 3D



- 10. Para interromper a aspiração, feche a válvula do tubo de aspiração Penumbra (posição OFF [desligada]) e desligue a bomba de aspiração.
- 11. Caso necessário, podem ser utilizados Cateteres de Reperfusão Penumbra, Dispositivos de Revascularização 3D e Separadores Penumbra adicionais para remover o trombo a critério do médico.

Observação: Para parar a aspiração entre as tentativas, feche a válvula do tubo de aspiração Penumbra, colocando-a na posição OFF (desligada).

- 12. Remova o Dispositivo de Revascularização 3D e o Cateter de Reperfusão Penumbra.
- 13. Utilizando uma seringa de 5 cc ou de 10 cc, aspire cerca de 5 cc de sangue do cateter-guia para retirar qualquer trombo que ainda possa estar dentro do cateter.
- 14. Realize um angiograma pós-tratamento injetando meio de contraste através do cateter-guia.

PREPARAÇÃO E UTILIZAÇÃO DO SEPARADOR PENUMBRA

OBSERVAÇÃO: O uso de um separador pode não ser necessário ao utilizar um Cateter de Reperfusão com I.D. de 1,37 mm [0,054 pol.] ou maior.

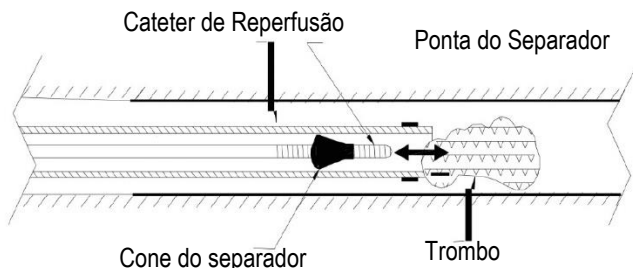
- 1. Se necessário, escolha um separador Penumbra de tamanho adequado, correspondente ao cateter de reperfusão (Ver **Tabela 2**).

Tabela 2 - Seleção do dispositivo separador

Cateter de reperfusão Penumbra	Separador Penumbra
026	026
032/3MAX	032/3MAX
041/4MAX	041/4MAX
054/5MAX/ACE/JET	054/5MAX

- 2. Insira o Cateter de Reperfusão Penumbra no local da oclusão. (consulte PREPARAÇÃO E UTILIZAÇÃO DO CATETER DE REPERFUSÃO PENUMBRA acima)
- 3. Utilizando a bainha introdutora fornecida, insira o Separador Penumbra através da válvula hemostática rotativa e na parte proximal do conector do Cateter de Reperfusão Penumbra.
- 4. Para iniciar a aspiração, abra a válvula no tubo de aspiração Penumbra (posição ON [Ligada]) e avance/retraia o Separador Penumbra para auxiliar a aspiração e remoção do trombo do Cateter de Reperfusão, conforme ilustrado na **Figura 5**.

Figura 5 - Sistema de aspiração do trombo usando o separador Penumbra



- Para interromper a aspiração, feche a válvula do Tubo de Aspiração Penumbra (posição OFF [desligada]) e desligue a Bomba de Aspiração.
- Remova o Separador Penumbra, se estiver sendo utilizado.
- Se necessário, podem ser utilizados separadores e cateteres de reperfusão Penumbra adicionais para a retirada de trombos adicionais, a critério do médico.
- Utilizando uma seringa de 5 cc ou de 10 cc, aspire cerca de 5 cc de sangue do Cateter de Reperfusão Penumbra para retirar qualquer trombo que ainda possa estar dentro do cateter.
- Realize um angiograma pós-tratamento injetando meio de contraste através do cateter-guia.

RESUMO DOS DADOS DE ESTUDOS CLÍNICOS COM PENUMBRA 3D

O estudo clínico Penumbra 3D foi um estudo de não inferioridade que comparou a segurança e a eficácia do dispositivo de revascularização 3D Penumbra, utilizado com os dispositivos de aspiração Penumbra System com os do Penumbra System sozinho para a revascularização de pacientes com AVC isquêmico agudo com uma oclusão de grande vaso. Foi um estudo prospectivo, randomizado, controlado concomitantemente de não inferioridade e multicêntrico. Os pacientes com sintomas de AVC isquêmico agudo e evidência de oclusão de grande vaso ($>2,5$ mm de diâmetro) na circulação cerebral foram atribuídos ao braço dispositivo de revascularização 3D com Penumbra System (3D/Penumbra System) ou braço somente com Penumbra System. Cada paciente tratado foi avaliado durante 3 meses após a randomização. Todos os pacientes incluídos tratados pelo Penumbra System utilizaram os seguintes cateteres de reperfusão (026, 041, 054, 3MAX, 4MAX, 5MAX e 5MAX ACE). Os separadores utilizados tinham os seguintes tamanhos (026, 032, 041, 054).

Análise estatística

O objetivo da análise estatística foi avaliar se a eficácia do 3D/Penumbra System é não inferior ao Penumbra System sozinho, conforme definido por uma pontuação de 2-3 na escala de trombólise no infarto cerebral modificada (mTICI). A análise de eficácia primária pré-especificada foi realizada de acordo com a população do protocolo. A análise de eficácia primária foi a diferença entre o grupo 3D/Penumbra System e o grupo Penumbra System sozinho (controle). Uma comparação binomial foi usada para testar a hipótese nula de que a diferença nas proporções foi inferior ou igual a -0,15 ($H_0: P_{3D} - P_{controle} \leq -0,15$; ou seja, que a revascularização no grupo 3D/Penumbra System é pior que do grupo Penumbra System sozinho) vs. a alternativa bicaudal ($H_1: P_{3D} - P_{controle} > -0,15$). Foi equivalente a avaliar que a menor curva do intervalo de confiança de 90% para a diferença estava acima de -15%. Os cálculos de tamanho da amostra presumem que 80% dos pacientes com Penumbra System padrão apresentaram sucesso (mTICI de 2 a 3) e 80% dos pacientes 3D/Penumbra System apresentaram sucesso.

Procedimentos do estudo

Os pacientes com AVC isquêmico agudo com apresentação dentro de 8 horas do início com pontuação ≥ 8 na escala de AVC do NIHSS foram randomizados 1:1 para os grupos 3D/Penumbra System ou Penumbra System sozinho. O desfecho de eficácia primário foi pontuação mTICI de 2-3 com uma margem de 15% para a não inferioridade. Os eventos adversos sérios (EASs) relacionados ao dispositivo e procedimento em 24 horas consistiram no desfecho de segurança primário. Os principais desfechos secundários foram independência funcional em 90 dias, definida por uma pontuação de 0-2 na escala Rankin modificada (mRS), hemorragia intracraniana sintomática (sICH) e mortalidade por todas as causas. Todos os pacientes foram acompanhados durante 90 dias.

Principais critérios de inclusão

- Faixa etária entre 18 a 85 anos de idade
- Apresentar sintomas consistentes com AVC isquêmico agudo para revascularização dentro de 8 horas do início do sintoma
- Refratário ou não elegível para terapia com IV rtPA, por exemplo, apresentação 0 a 3 horas a partir do início do sintoma E contraindicação para IV rtPA ou apresentação entre 3 e 8 horas do início do sintoma ou evidência de imagem vascular da oclusão persistente após IV rtPA
- Evidência de oclusão em vaso grande ($\geq 2,5$ mm de diâmetro) na circulação cerebral
- Pontuação ≥ 8 na escala de AVC do NIH (NIHSS)
- Assinar o termo de consentimento

Principais critérios de exclusão

- História de AVC nos últimos 3 meses
- Mulheres grávidas
- Doença neurológica ou psiquiátrica preexistente que poderia confundir os resultados do estudo, como uma pontuação ≥ 1 no mRS pré-AVC
- Alergia conhecida ao meio de contraste
- Hipertensão não controlada (definida como pressão sistólica > 185 mmHg ou pressão diastólica > 110 mmHg)
- Evidência na TC das seguintes condições na randomização:
 - Efeito de massa significativo com desvio na linha média
 - Grande área de infarto $> 1/3$ da região da artéria cerebral média
 - Evidência de hemorragia intracraniana
- Evidência angiográfica de estenose arterial proximal à oclusão que pudesse impedir a remoção do trombo
- Evidência angiográfica de lesão arterial preexistente
- Restabelecimento rápido na condição neurológica antes da inscrição
- AVC bilateral
- Tumores intracranianos
- História conhecida de aneurisma cerebral ou má formação arteriovenosa
- Diátese hemorrágica conhecida, deficiência de coagulação ou tratamento com anticoagulante com índice normalizado internacional (INR) $> 1,7$
- Plaquetas basais < 50.000
- Uso de heparina IV nas últimas 48 horas com PTT $> 1,5$ vez a razão normalizada
- Glicemia basal < 50 mg/dL ou > 300 mg/dL
- Expectativa de vida inferior a 90 dias antes do início do AVC
- Participação em outra pesquisa clínica que pudesse confundir a avaliação do dispositivo do presente estudo

Resumo dos motivos para exclusão dos indivíduos inscritos, principalmente com base em critérios angiográficos

Dos 198 pacientes incluídos, 15 pacientes foram excluídos por motivos angiográficos. Esses pacientes, juntamente com 5 pacientes que não

cumpriram os principais critérios de inclusão/exclusão e 5 pacientes que não receberam o tratamento atribuídos, foram excluídos da análise De acordo com o protocolo.

Disposição dos pacientes

Resumo da disposição dos pacientes

	Randomizado (ITT)*			Coorte de eficácia primária*		
	Todos os pacientes (N=198**)	3D/Penumbra System (N=98)	Penumbra System (N=100)	Todos os pacientes (N=150)	3D/Penumbra System (N=74)	Penumbra System (N=76)
Concluíram o estudo	70,2% (139/198)	68,4% (67/98)	72,0% (72/100)	68,7% (103/150)	63,5% (47/74)	73,7% (56/76)
Faleceram antes de 90 dias de acompanhamento	22,7% (45/198)	19,4% (19/98)	26,0% (26/100)	24,0% (36/150)	23,0% (17/74)	25,0% (19/76)
Término antecipado						
Perda de acompanhamento do sujeito	5,1% (10/198)	8,2% (8/98)	2,0% (2/100)	6,0% (9/150)	10,8% (8/74)	1,3% (1/76)
Retirada do sujeito	2,0% (4/198)	4,1% (4/98)	0% (0/100)	1,3% (2/150)	2,7% (2/74)	0% (0/76)

*Todos os pacientes que consentiram e foram randomizados foram incluídos na população com intenção de tratamento (ITT). A população ITT incluiu todos os pacientes com dados para um determinado desfecho; os resultados foram avaliados de acordo com a atribuição de randomização, independentemente de recebimento ou não do tratamento.

**8 pacientes não foram tratados com qualquer componente do Penumbra System devido à resolução do trombo, incapacidade de acessar o vaso alvo devido à anatomia tortuosa e exclusão angiográfica.

*A coorte de eficácia primária excluiu os pacientes que não cumpriram os critérios angiográficos (n=15), critérios de inclusão ou exclusão não foram cumpridos (n=5), tratamento não foi atribuído (n=5), pacientes receberam tPA > 3 horas (n=14) ou pacientes com ≥ 2a TICl no período basal (n=9), que resultou em uma coorte de eficácia primária de 150 pacientes.

As oclusões em grande vaso randomizadas incluíram os seguintes vasos alvo.

Vasos alvo em pacientes no Estudo Penumbra 3D

	Randomizado (ITT)			Coorte de eficácia primária		
Vaso alvo	Todos os pacientes (N=198)	3D/Penumbra System (N=98)	Penumbra System (N=100)	Todos os pacientes (N=150)	3D/Penumbra System (N=74)	Penumbra System (N=76)
ICA	19,7% (39/198)	15,3% (15/98)	24,0% (24/100)	19,3% (29/150)	14,9% (11/74)	23,7% (18/76)
MCA M1	63,6% (126/198)	66,3% (65/98)	61,0% (61/100)	68,7% (103/150)	71,6% (53/74)	65,8% (50/76)
MCA M2	13,6% (27/198)	15,3% (15/98)	12,0% (12/100)	10,7% (16/150)	13,5% (10/74)	7,9% (6/76)
PCA	1,0% (2/198)	1,0% (1/98)	1,0% (1/100)	0,7% (1/150)	0% (0/74)	1,3% (1/76)
Basilar	1,0% (2/198)	1,0% (1/98)	1,0% (1/100)	0,7% (1/150)	0% (0/74)	1,3% (1/76)

Desfecho de eficácia primário

O desfecho de eficácia primário foi a revascularização do vaso alvo obstruído.

A revascularização foi definida por uma pontuação mTICI de 2-3 após o uso de 3D/Penumbra System e antes do uso de terapias adicionais ou dispositivos adjuvantes. Uso de IA lítico foi considerado como falha de tratamento. Pacientes que receberam IV rtPA >3 horas a partir do início do sintoma do AVC ou apresentaram uma pontuação de 2a ou superior de mTICI antes da intervenção foram excluídos. Os resultados de angiografia foram adjudicados por um Laboratório Central independente.

Desfecho de eficácia primário	Todos os pacientes	3D/Penumbra System	Penumbra System	Diferença (IC de 90%)†
pontuação mTICI de 2-3, de acordo com o protocolo, % (n/N)	86,0% (129/150)	86,5% (64/74)	85,5% (65/76)	1,0% (-8,4%, 10,3%)

†Intervalos de confiança de Wald

Desfecho de segurança primário

O desfecho de segurança primário foi a incidência de eventos adversos sérios relacionados ao dispositivo e procedimento que ocorreram dentro de 24 horas após o procedimento. O desfecho de segurança primário foi adjudicado por um Comitê de Eventos Clínicos.

Cada centro pôde incluir dois pacientes e esses pacientes foram os primeiros que os médicos utilizaram p dispositivo de revascularização 3D. Os dados de desfecho de segurança primário para os pacientes incluídos seguem.

	Inclusão	Randomizado (conforme tratado)		
Desfecho de segurança primário (conforme tratado)	Inclusão	Todos os pacientes	3D/Penumbra System	Penumbra System
Eventos adversos sérios relacionados ao procedimento, % (n/N)	7,9% (6/76)	12,7% (23/181)	10,2% (9/88)	15,1% (14/93)
Eventos adversos sérios relacionados ao dispositivo, % (n/N) EAS durante o procedimento	6,6% (5/76)	5,0% (9/181)	4,5% (4/88)	5,4% (5/93)

Desfecho secundário

O desfecho secundário foi o resultado funcional em 90 dias após o procedimento. Pacientes que receberam IV rtPA >3 horas a partir do início do sintoma do AVC (n=14) ou apresentaram uma pontuação de 2a ou superior de mTICI antes da intervenção (n=9) foram excluídos. Oito (8) pacientes que não foram tratados com quaisquer componentes do Penumbra System também foram excluídos. Os pacientes que receberam terapias adicionais ou dispositivos adjuvantes após o uso do Penumbra System (+3D) foram inseridos como falha de resultado.

Resultado funcional em 90 dias após o procedimento (ITT modificada)

Resultado (ITT)	Todos os pacientes (N=167)	3D/Penumbra System (N=82)	Penumbra System (N=85)	valor p
mRS 0-2	37,5% (57/152)	38,0% (27/71)	37,0% (30/81)	1,0

Observação: Valor p do teste bicaudal exato de Fisher para avaliação categórica entre os grupos.

Cada EAS específico durante 90 dias ocorrendo em mais de 2% de pacientes (conforme tratados)

Termo preferencial de Eventos adversos sérios segundo o MedDRA	Todos os pacientes (N=181)	3D/Penumbra System (N=88)	Penumbra System (N=93)
AVC em evolução	15,5% (28/181)	12,5% (11/88)	18,3% (17/93)
Transformação hemorrágica do AVC	2,8% (5/181)	2,3% (2/88)	3,2% (3/93)
Hemorragia intracraniana	2,2% (4/181)	2,3% (2/88)	2,2% (2/93)
Insuficiência respiratória	5,0% (9/181)	2,3% (2/88)	7,5% (7/93)
Insuficiência respiratória aguda	2,8% (5/181)	4,5% (4/88)	1,1% (1/93)
Embolia pulmonar	2,2% (4/181)	2,3% (2/88)	2,2% (2/93)
Disfagia	8,3% (15/181)	9,1% (8/88)	7,5% (7/93)
Fibrilação atrial	3,3% (6/181)	3,4% (3/88)	3,2% (3/93)
Trombose venosa profunda	2,2% (4/181)	1,1% (1/88)	3,2% (3/93)
Insuficiência renal aguda	2,2% (4/181)	4,5% (4/88)	0,0% (0/93)
Anemia	2,2% (4/181)	2,3% (2/88)	2,2% (2/93)

Categoria dos EASs durante 90 dias por Sistema Corporal (conforme tratado)

Eventos adversos sérios por Sistema Corporal	Todos os pacientes (N=181)	3D/Penumbra System (N=88)	Penumbra System (N=93)
Número de pacientes com ao menos um evento adverso sério	48,1% (87/181)	43,2% (38/88)	52,7% (49/93)
Distúrbios do sistema nervoso	26,0% (47/181)	21,6% (19/88)	30,1% (28/93)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	11,0% (20/181)	10,2% (9/88)	11,8% (11/93)
Distúrbios gastrointestinais	9,9% (18/181)	9,1% (8/88)	10,8% (10/93)
Distúrbios cardíacos	9,4% (17/181)	11,4% (10/88)	7,5% (7/93)
Distúrbios vasculares	5,5% (10/181)	1,1% (1/88)	9,7% (9/93)
Infecções e infestações	4,4% (8/181)	2,3% (2/88)	6,5% (6/93)
Distúrbios renais e urinários	2,8% (5/181)	4,5% (4/88)	1,1% (1/93)
Distúrbios do sangue e sistema linfático	2,2% (4/181)	2,3% (2/88)	2,2% (2/93)
Lesão, envenenamento e complicações do procedimento	2,2% (4/181)	2,3% (2/88)	2,2% (2/93)
Distúrbios do metabolismo e nutrição	1,7% (3/181)	2,3% (2/88)	1,1% (1/93)
Distúrbios endócrinos	0,6% (1/181)	0,0% (0/88)	1,1% (1/93)

Distúrbios gerais e condições no local da administração	0,6% (1/181)	1,1% (1/88)	0,0% (0/93)
Distúrbios do sistema imune	0,6% (1/181)	0,0% (0/88)	1,1% (1/93)
Investigações	0,6% (1/181)	0,0% (0/88)	1,1% (1/93)

RESUMO DOS DADOS DE ESTUDOS CLÍNICOS COM PENUMBRA PIVOTAL

O estudo Penumbra Pivotal foi um estudo prospectivo e de um só grupo para avaliar a segurança e a eficácia do Penumbra System. Um total de 125 pacientes foram inscritos em 24 centros internacionais. Os principais critérios de inclusão foram pontuação ≥ 8 na escala de AVC do NIH (NIHSS), apresentação no prazo de 8 horas após o início dos sintomas e oclusão de vaso intracraniano passível de tratamento (TIMI 0 ou 1). Os pacientes que se apresentaram no prazo de 3 horas após o início dos sintomas deveriam ser inelegíveis ou eram refratários ao tratamento com o rtPA. Os desfechos primários foram a revascularização do vaso alvo (TIMI 2 ou 3) e incidência de eventos adversos sérios (EAS) durante o procedimento. Todos os pacientes foram acompanhados e avaliados até 90 dias após o procedimento. Todos os pacientes incluídos tratados pelo Penumbra System utilizaram o cateter de perfusão nos seguintes tamanhos (026, 032 e 041). Os separadores utilizados tinham os seguintes tamanhos (026, 032, 041).

Análise estatística

Foi selecionada uma amostra de 125 indivíduos para este estudo, visando obter pelo menos 115 pacientes passíveis de avaliação. O paciente foi considerado passível de avaliação se satisfizesse os requisitos de elegibilidade para avaliação do desfecho primário e se tivesse sido tratado com o Penumbra System. Como se trata de um estudo não controlado, não se planejou um teste de hipótese formal para a taxa de resposta global para determinar a classificação TIMI 2 ou 3. A estatística descritiva padrão para os desfechos categóricos foram o número e o percentual de pacientes com cada nível do desfecho. Para desfechos numéricos, a estatística descritiva padrão incluiu o número de observações não faltantes (n), a média, a mediana e o desvio padrão, o valor mínimo e o valor máximo.

Procedimentos do estudo

O acesso arterial ao vaso alvo foi obtido utilizando-se técnica percutânea padrão e realizou-se angiografia por subtração digital de quatro vasos para definir a angioarquitetura do segmento vascular ocluído. Foi necessário confirmar a oclusão de grandes vasos cerebrais em cada paciente, por meio de angiografia, além do local de oclusão primária designado a priori pelo investigador. Se a oclusão estivesse em vaso passível de tratamento, posicionava-se um cateter-guia apropriado e o cateter de perfusão Penumbra era avançado para a extremidade proximal do vaso alvo ocluído. Os pacientes foram considerados inscritos no estudo quando o cateter de perfusão era liberado a partir do cateter-guia.

Principais critérios de inclusão

- Sinais clínicos compatíveis com AVC isquêmico agudo, incluindo:
 - Perda de sensibilidade ou fraqueza súbita na face ou nos membros
 - Confusão súbita, dificuldade de articular e expressar a linguagem ou de compreendê-la
 - Dificuldade súbita para caminhar, tonturas ou desequilíbrio
- Faixa etária entre 18 e 79 anos de idade
- Déficit neurológico que resultou em pontuação ≥ 8
- Oclusão completa (TIMI pontuação 0) ou penetração de contraste com perfusão mínima, mas sem enchimento de ramo distal (TIMI pontuação 1) nos vasos intracranianos acessíveis ao Penumbra System para AVC

- Assinar o termo de consentimento
- Apresentar-se no prazo de 8 horas após início dos sintomas de AVC
- Não ser elegível ou ser refratário ao tratamento com o fator rtPA intravenoso em apresentação no prazo de 3 horas desde o início dos sintomas

Principais critérios de exclusão

- Evidência de restabelecimento rápido dos sinais neurológicos do AVC no momento da inscrição
- NIHSS > 30 ou coma
- Mulheres grávidas
- Extrema tortuosidade do vaso, não permitindo o acesso endovascular
- Diátese hemorrágica conhecida, deficiência de coagulação ou tratamento com Via oral anticoagulante com INR > 3,0
- PTT 2 vezes maior que o valor de referência do laboratório
- Plaquetas <30.000 no momento da internação
- Doença neurológica ou psiquiátrica preexistente que poderia confundir os resultados do estudo
- Alergia conhecida ao meio de contraste
- Hipertensão não controlada (definida como pressão sistólica > 185 mmHg ou pressão diastólica > 110 mmHg)
- Evidência na TC das seguintes condições na apersentação:
 - Efeito de massa significativo com desvio na linha média
 - Grande área de hipodensidade > 1/3 da região da artéria cerebral média
 - Evidência de hemorragia intracraniana
- Evidência angiográfica de estenose arterial proximal à oclusão que pudesse impedir a remoção do trombo
- Evidência angiográfica de lesão arterial preexistente
- Expectativa de vida inferior a 90 dias
- Participação em outra pesquisa clínica que pudesse confundir a avaliação do dispositivo do presente estudo

Resumo dos motivos para exclusão dos indivíduos inscritos, principalmente com base em critérios angiográficos

Nenhum paciente inscrito foi excluído por motivos angiográficos.

Desfecho de eficácia primário

O desfecho de eficácia primário foi a revascularização do vaso alvo obstruído. A revascularização foi definida apenas pela pontuação TIMI II ou III após a utilização do Penumbra System e antes do uso de qualquer outro dispositivo ou tratamento complementar. Os resultados de angiografia foram adjudicados por um Laboratório Central independente.

Eficácia	% (n/N) [IC de 95%]†
Desfecho de eficácia primário (pontuação TIMI de II ou III) <i>Uso das pontuações TIMI antes de tratamentos complementares</i>	81,6% (102/125) [73,7%, 88,0%]
Sucesso da Revascularização após utilização do dispositivo (TIMI ≥ 2) <i>Qualquer terapia complementar foi considerada falha do tratamento</i>	81,6% (102/125) [73,7%, 88,0%]
Sucesso da Revascularização após utilização do dispositivo (TIMI ≥ 2) <i>Qualquer uso de IA lítico foi considerado falha do tratamento</i>	81,6% (102/125) [73,7%, 88,0%]

†Intervalos de confiança exatos de Clopper-Pearson.

Desfecho de segurança primário

O desfecho de segurança primário foi a incidência de eventos adversos sérios relacionados com o dispositivo e/ou com o procedimento, ocorridos durante a intervenção, de acordo com o relato do investigador. Foram relatados 18 eventos relacionados com o procedimento em 16 pacientes (12,8%). Entre eles, 4 eventos em 3 pacientes foram classificados como sérios por um CEC (2,4%).

Eventos adversos combinados durante o procedimento	% (n/N) [IC de 95%]†
EASs combinados durante o procedimento	2,4% (3/125)
Desfecho de segurança primário: EAS combinados relacionados com o procedimento/dispositivo durante o procedimento	2,4% (3/125)

†Intervalos de confiança exatos de Clopper-Pearson.

Cada EAS específico durante 90 dias ocorrendo em mais de 2% de pacientes

EAS	% (n/N)
EASs combinados	52,0% (65/125)
Edema cerebral	11,2% (14/125)
ICH	8,0% (10/125)
Disfunção/insuficiência respiratória	8,0% (10/125)
Sintomas de agravamento de AVC qualificado	7,2% (9/125)
Infecção	5,6% (7/125)
Outras complicações pulmonares	5,6% (7/125)
Pneumonia	4,0% (5/125)
Arritmia cardíaca	3,2% (4/125)
Complicação no local de acesso	2,4% (3/125)
Infarto do miocárdio	2,4% (3/125)
Complicação vascular periférica	2,4% (3/125)
Disfunção/insuficiência renal	2,4% (3/125)
AVC em nova região	2,4% (3/125)

Categorização dos EAs durante 90 dias segundo o sistema anatômico

Sistema anatômico	% (n/N)
Distúrbios do sistema nervoso	62,4% (78/125)
Infecções e infestações	44,0% (55/125)
Distúrbios cardíacos	28,8% (36/125)
Distúrbios do metabolismo e nutrição	25,6% (32/125)
Distúrbios gerais e condições no local da administração	24,8% (31/125)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	24,8% (31/125)
Lesão, envenenamento e complicações do procedimento	18,4% (23/125)
Distúrbios gastrintestinais	16,0% (20/125)
Distúrbios do sangue e sistema linfático	14,4% (18/125)
Distúrbios vasculares	11,2% (14/125)
Distúrbios psiquiátricos	10,4% (13/125)

Distúrbios renais e urinários	8,0% (10/125)
Distúrbios hepatobiliares	4,0% (5/125)
Investigações	3,2% (4/125)
Distúrbio da pele e tecido subcutâneo	3,2% (4/125)
Neoplasias benigna, maligna e não especificada (incluindo cistos e pólipos)	2,4% (3/125)
Distúrbio do tecido musculoesquelético e conjuntivo	0,8% (1/125)

ARMAZENAMENTO
Armazene em local seco.
Temperatura: 15°C a 30°C.
Umidade ambiente.

GLOSSÁRIO DE SÍMBOLOS

		Atenção, ver as Instruções de uso	
Rx Only		Somente com prescrição médica - A Lei Federal dos Estados Unidos restringe a utilização deste dispositivo aos médicos ou à sua solicitação	
		Não pirogênico	
STERILEEO		Esterilize utilizando óxido de etileno	
	Fabricante	ECREP	Representante da UE
LOT	Número do lote		Não reutilize
	Prazo de validade	REF	Número do catálogo
	Não reesterilizar		Não é feito com látex de borracha natural

GARANTIA

A Penumbra Inc. (Penumbra) garante que foram empregados cuidados razoáveis na concepção e fabricação deste dispositivo. Esta garantia anula e exclui todas as outras garantias, não expressamente indicadas no presente, expressas ou implícitas de acordo com a lei ou de outra forma, incluindo, sem limitação, quaisquer garantias implícitas de comercialização ou adequação a um uso específico. O manuseamento, conservação, limpeza e esterilização deste dispositivo, bem como outros fatores relacionados com o doente, diagnóstico, tratamento, procedimentos cirúrgicos e outras questões fora do controle da Penumbra afetam diretamente o dispositivo e os resultados decorrentes da sua utilização. A obrigação da Penumbra ao abrigo da presente garantia está limitada à reparação ou substituição deste dispositivo e a Penumbra não será responsável por perdas acidentais ou consequenciais, danos ou despesas, direta ou indiretamente decorrentes da utilização deste dispositivo. A Penumbra não assume nem autoriza qualquer pessoa a assumir em seu nome qualquer outra responsabilidade ou responsabilidade adicional relacionada com este dispositivo. A Penumbra não assume qualquer responsabilidade relativamente a dispositivos reutilizados, reprocessados ou reesterilizados e não apresenta quaisquer garantias, expressas ou implícitas, incluindo, sem limitação, a comercialização ou adequação ao uso previsto, no que se refere a tais dispositivos.

**Fabricante:**

Penumbra, Inc.
One Penumbra Place
Alameda, CA 94502 EUA

Tel: 1-888-BRAIN06 (1-888-272-4606)
1-510-748-3200
Fax: 1-510-748-3232

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES PARA O BRASIL

CONTEÚDO ESTÉRIL. ESTERILIZADO POR ÓXIDO DE ETILENO.
NÃO UTILIZAR SE A EMBALAGEM ESTIVER ABERTA OU DANIFICADA.
PRODUTO MÉDICO-HOSPITALAR DE USO ÚNICO. PROIBIDO REPROCESSAR.

A Tabela a seguir apresenta a correlação entre o nome comercial, código e número de registro na ANVISA:

Nome comercial no Brasil	Nº de registro	Códigos
Penumbra System MAX - KIT*	81248520004	PSC054KIT; PSC054L127KIT; PSC054L125KIT; PSC041KIT; PSC032KIT; PSC026KIT; 4MAXCKIT; 4MAXC130KIT; 4MAXC125KIT; 3MAXCKIT; PSC054KIT; PSC054L127KIT; PSC054L125KIT; PSC054L115KIT; 5MAX ACE 132KIT; 5MAX ACE 127KIT; 5MAX ACE 125KIT; 5MAX ACE 115KIT; 5MAXACE064KIT; 5MAXACE064L127KIT; 5MAXACE064L125KIT; 5MAXACE064L120KIT; 5MAXACE064L115KIT; 5MAXACE068KIT; 5MAXACE068L127KIT; 5MAXACE068L125KIT; 5MAXACE068L120KIT; 5MAXACE068L115KIT.
Penumbra System Max	81248520005	PSC054; PSC054L127; PSC054L125; PSC041; PSC032; PSC026; 4MAXC; 4MAXC130; 4MAXC125; 3MAXC; PSC054; PSC054L127; PSC054L125; 5MAXACE132; 5MAXACE127; 5MAXACE125; 5MAXACE115; 5MAXACE064; 5MAXACE064L127; 5MAXACE064L125; 5MAXACE064L120; 5MAXACE064L115; 5MAXACE068; 5MAXACE068L127; 5MAXACE068L125; 5MAXACE068L120; 5MAXACE068L115.
Dispositivo de Revascularização 3D Penumbra	81248520024	PSR3D
Pump Max	81248520006	PMX110, PMX220
Tubos de Aspiração (Acessórios/partes da Pump Max)	81248520006	IST1, IST2, IST3, PST1, PST2, PST3
Tubo da bomba/recipientes (Acessórios/partes da Pump Max)	81248520006	IAPS2, PAPS2

*O produto Penumbra System MAX - KIT é fornecido com o tubo de aspiração.

Relação de Partes e Acessórios do Penumbra System:

Código	Descrição
PSS054	Separador Penumbra 054
PSS041	Separador Penumbra 041
PSS032	Separador Penumbra 032
PSS026	Separador Penumbra 026
PSF054	Separador Penumbra Flex 054 / 5MAX
PSF041	Separador Penumbra Flex 041 / 4MAX
PSF032	Separador Penumbra Flex 032
PSF026	Separador Penumbra Flex 026
3MAXS	Separador Penumbra 3MAX
-	Introdutor
-	Dispositivo de torque
-	Mandril para moldagem a vapor



Fabricante:
Penumbra, Inc.
One Penumbra Place
Alameda, CA 94502 EUA

Tel: 1-888-BRAIN06 (1-888-272-4606)
1-510-748-3200
Fax: 1-510-748-3232

Dispositivo de Revascularização 3D Penumbra**Relação de acessórios:** Bainha introdutora**Compatibilidade:**

O Dispositivo de Revascularização 3D Penumbra é compatível com os seguintes produtos:

- Cateteres de reperfusão Penumbra que possuem diâmetro interno de 0,041" [1,041 mm] ou maior;
- Microcateteres de diâmetro interno de 0,025" [0,635 mm].

FABRICANTE:

Penumbra, Inc.

One Penumbra Place

Alameda, Califórnia 94502 - Estados Unidos

IMPORTADO E DISTRIBUÍDO POR:

Penumbra Latin America Distribuidora de Equipamentos e Produtos Médicos Ltda.

Avenida Brigadeiro Luis Antônio, nº 3421, Conjunto 201 - Jardim Paulista

CEP: 01401-001 - São Paulo/SP

CNPJ: 21.873.761/0001-28

Tel.: (11) 2883-5825

Responsável Técnica: Danielle de Oliveira Chu / CRBm - 1ª Região nº 5019

**Fabricante:**

Penumbra, Inc.

One Penumbra Place

Alameda, CA 94502 EUA

Tel: 1-888-BRAIN06 (1-888-272-4606)

1-510-748-3200

Fax: 1-510-748-3232