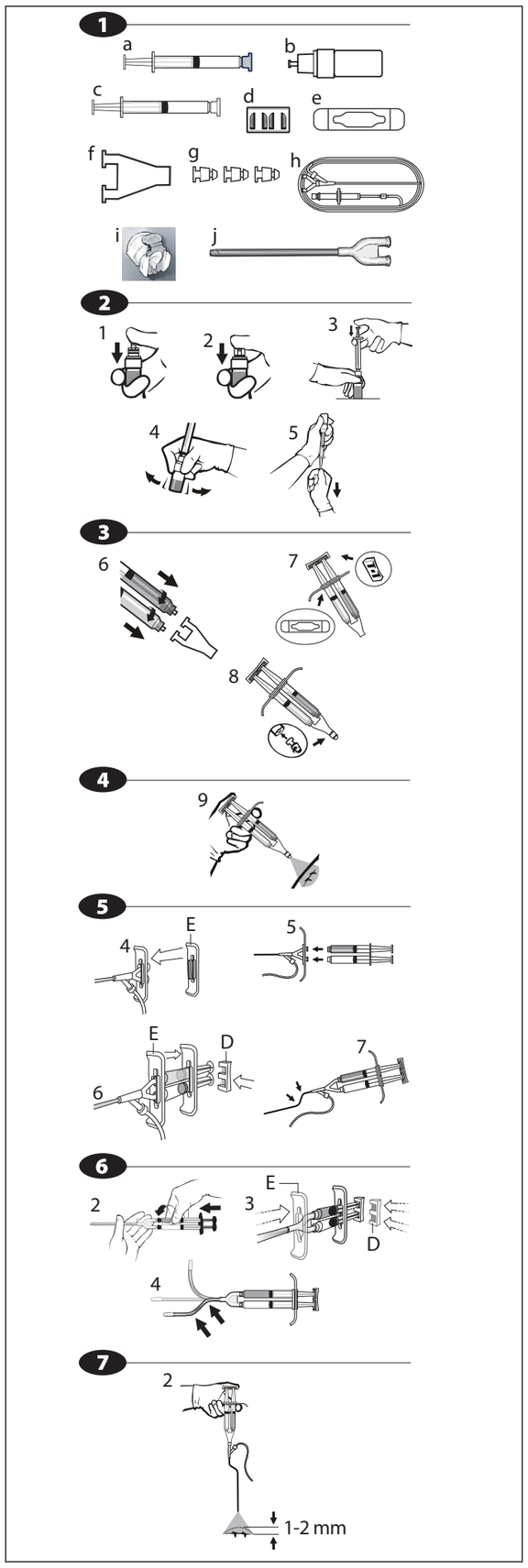
INTEGRA

DuraSeal® Exact

Spine Sealant System

CAR0000497 Rev 1 REF: 206320 / 206520



EN

BEFORE USING PRODUCT, READ THE FOLLOWING INFORMATION THOROUGHLY.

DESCRIPTION

The DuraSeal® Exact Spine Sealant System consists of components for preparation of a synthetic absorbable sealant, and applicators for delivery of the sealant to the target site.

The sealant is composed of two solutions, a polyehtylene glycol (PEG) ester solution and a buffer solution (referred to as the 'blue' and 'clear' precursors, respectively). When mixed together, the precursors cross link to form the hydrogel sealant. The mixing of the precursors is accomplished as the materials exit the tip of the applicator.

The hydrogel sealant is naturally absorbed in approximately 9 to 12 weeks.

The 3mL polymer kit and 5mL polymer kits consist of the Dual Liquid Applicator in the tray. The polymer may be used with either the MicroMyst® or Extended Tip applicator.

The polymer kits and applicators are provided sterile.

INDICATIONS

The DuraSeal Exact Spine Sealant System is indicated for use as an adjunct to sutured dural repair during spinal surgery to provide watertight closure.

CONTRAINDICATIONS

Do not apply the DuraSeal hydrogel to confined bony structures where nerves and spinal cord are present since neural compression may result due to hydrogel swelling. The hydrogel may swell up to 12% of its size in any dimension.

WARNINGS

- In the treatment arm of the DuraSeal Exact spine study the rate of post operative CSF leaks in Chiari malformation procedures was reported as 30.4% (7/23). Of the 30.4%, 8.7% are CSF Fistula, 8.7% are Pseudomeningocele (surgical intervention required), and 13% are Pseudomeningocele (no surgical intervention required).
- Do not use if an active infection is present at the surgical site.
- Do not use the DuraSeal Exact Spine Sealant as a hemostatic agent.
- The safety and effectiveness of the DuraSeal hydrogel has not been studied in:
  - Patients with a known allergy to FD&C Blue #1 dye.
  - Patients with severely altered renal or hepatic function.
  - Patients with a compromised immune system or autoimmune disease.

PRECAUTIONS

- Use only with the Integra® applicators.
- The polymer kits and applicators are provided sterile. Do not use if packaging or seal has been damaged or opened. Do not re-sterilize.
- The polymer kits and applicators are intended for single patient use only. Discard opened and unused product.
- Do not use if the PEG powder is not free flowing.
- Use within 1 hour of preparation.
- Do not use in combination with other sealants or hemostatic agents.
- Do not use in patients younger than 18 years of age, or in pregnant or breast feeding females.
- Prior to application of the hydrogel, ensure that adequate hemostasis has been achieved.
- Incidental application of hydrogel to tissue planes that will be subsequently approximated, such as muscle and skin, should be avoided.

ADVERSE EVENTS

A summary of Serious Adverse Events as presented in the original Pivotal Study Summary of Safety and Efficacy are provided in the table below

System Organ Class/ Preferred Term	DuraSeal Spinal Sealant (N=102)
Any Serious Adverse Event	30 (29.4)
Gastrointestinal Disorders	3 (2.9)
Diverticular Perforation	1 (1.0)
Gastric Ulcer Haemorrhage	0 (0.0)
Nausea	0 (0.0)
Pancreatitis	1 (1.0)
Vomiting	1(1.0)
General Disorders And Administration Site Conditions	1 (1.0)
Pyrexia	1 (1.0)
Infections And Infestations	1 (1.0)
Clostridium Difficile Colitis	0 (0.0)
Diverticulitis	1 (1.0)
Urinary Tract Infection	0 (0.0)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	16 (15.7)
Graft Complication	1 (1.0)
Incision Site Complication (2)	5 (4.9)
Nerve Injury	1 (1.0)
Post Lumbar Puncture Syndrome	2 (2.0)
Pseudomeningocele(3)	5 (4.9)
Subdural Hematoma	1 (1.0)
Wound Dehiscence (3)	1 (1.0)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	1 (1.0)
Mobility Decreased	1(1.0)
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Including Cysts And Polyps)	1 (1.0)
Brain Cancer Metastatic	1(1.0)
Nervous System Disorders	9 (8.8)
Cerebrospinal Fistula (3)	2 (2.0)
Headache	1(1.0)
Loss Of Proprioception	1(1.0)
Paralysis	1(1.0)
Paraplegia	1(1.0)
Radiculopathy	1(1.0)
Sensory Loss	1(1.0)
Syncope Vasovagal	1 (1.0)
Renal And Urinary Disorders	2 (2.0)
Nephrolithiasis	0 (0.0)
Renal Failure	0 (0.0)
Urinary Retention	2 (2.0)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	3 (2.9)
Pulmonary Embolism	1(1.0)
Respiratory Failure	2 (2.0)
Vascular Disorders	1(1.0)
Deep Vein Thrombosis	1(1.0)

(1) MedDRA preferred terms including events of deep SSI

(2) MedDRA preferred terms including events of endpoint CSF leaks

(3) MedDRA preferred terms including events of endpoint CSF leaks

Clinical Experience:

Clinical Study Data

A prospective, multi-center, randomized, two arm, single blind study designed to assess if the DuraSeal Spine Sealant System, when used as an adjunct to sutured dural repair, is more effective than Standard of Care methods for producing a watertight dural closure in subjects undergoing an intentional durotomy during spinal surgery was conducted. Subjects that were scheduled for spinal procedures requiring a dural incision and who met the preoperative eligibility criteria were considered for study participation. Subjects that met all of the intra-operative eligibility criteria were enrolled and randomized either to DuraSeal Exact Spinal Sealant or Control. The study involved 24 investigational sites within the United States. A total of 102 patients were treated with the DuraSeal Spine Sealant, and a total of 56 patients were treated using Standard of Care methods to obtain a watertight dural closure. Standard of care consisted of sutures, fibrin sealant, soft tissue patch/ graft or a combination of the materials.

The primary endpoint for this study was the percent (%) success in obtaining a watertight closure following assigned treatment (DuraSeal Spine Sealant or Control), defined as a watertight closure of the dural repair intra-operatively confirmed by Valsalva maneuver at 20 - 25 cm H_2O for 5 to 10 seconds.

Safety was assessed based on evaluation of the occurrence of post-operative CSF leaks and surgical site infection, the nature and severity of adverse events, protocol-specified laboratory tests, neurological assessments, and wound healing.

All Adverse Events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) and are presented based on System Organ Class.

The incidence and nature of adverse events observed in this patient population are consistent with the type and complexity of the surgery performed and the co-morbid state of the treated patients. There were no patient deaths. All Adverse Events were reviewed and adjudicated by an independent Clinical Events Committee (CEC), comprised of three independent neurosurgeons. The CEC's overall impression was that, within each treatment group, the observed events appeared consistent in type and severity for the study population.

AE Category	Spinal Sealant (N=102) N (%)	Control (N=56) N (%)
Any Adverse Event	95 (93.1)	51 (91.1)
Blood And Lymphatic System Disorders	10 (9.8)	4 (7.1)
Cardiac Disorders	10 (9.8)	2 (3.6)
Eye Disorders	6 (5.9)	1 (1.8)
Gastrointestinal Disorders	21 (20.6)	9 (16.1)
General Disorders And Administration Site Conditions	33 (32.4)	18 (32.1)
Immune System Disorders	1 (1.0)	0 (0.0)
Infections And Infestations	19 (18.6)	9 (16.1)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	44 (43.1)	7 (12.5)
Investigations	50 (49.0)	23 (41.1)
Metabolism And Nutrition Disorders	10 (9.8)	3 (5.4)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	24 (23.5)	15 (26.8)
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	4 (3.9)	0 (0.0)
Nervous System Disorders	48 (47.1)	21(37.5)
Psychiatric Disorders	4 (3.9)	3 (5.4)
Renal And Urinary Disorders	20 (19.6)	4 (7.1)
Reproductive System And Breast Disorders	1 (1.0)	1(1.8)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	15 (14.7)	4 (7.1)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	9 (8.8)	3 (5.4)
Vascular Disorders	10 (9.8)	6 (10.7)

NOTE: Patient can experience more than one AE.

Further breakdown of the observed post-operative CSF leak and surgical site infection rates are presented in the tables below.

Category	Statistic	Spinal Sealant (N=102)	Control (N=56)	Total Patients Affected (%)
Presence of endpoint CSF leak within 90 days post-procedure	n (%)	8 (7.8)	3 (5.4)	13.2
CSF Fistula	n	3 (2.9)	0	2.9
Pseudomeningocele	n	5 (4.9)	3 (5.4)	10.2
Presence of SSI within 90 days post-procedure	n (%)	7 (6.9)	4 (7.1)	14
Deep Surgical Site Infection	n	5 (4.9)	1(1.7)	6.6
Superficial Surgical Site Infection	n	2 (1.9)	3 (5.3)	6.2

Potential, but not observed, risks and adverse events that could occur from the use of the hydrogel include, but are not limited to, renal compromise, inflammatory reaction, neurological compromise, allergic reaction and/or delayed healing.

Of the 158 subjects randomized, all 102 subjects (100.0%) treated with the DuraSeal Spine Sealant and 36 of the 56 subjects (64.3%) treated with Standard of Care methods displayed a watertight closure after assigned treatment intra-operatively. Three (3) subjects randomized to Standard of Care were considered not evaluable for the per protocol analysis of the primary efficacy endpoint, as the investigator chose not to use any of the Standard of Care methods per the protocol (i.e., devices designed to provide an intra-operative watertight closure).

Following the first DuraSeal Spine Sealant application, 93 subjects (91.2%) had a watertight closure upon Valsalva, while 9 subjects expressed a non-watertight closure intra-operatively. A second sealant application was performed in all 9 subjects, following which all had a watertight closure upon second post-treatment Valsalva.

Within the Control group, 35 subjects (62.5%) had a watertight closure upon Valsalva following the first Standard of Care application while 21 subjects expressed with a non-watertight closure. For the ITT population, the majority of surgeons chose either sutures (37.5%) or Fibrin Sealant (44.6%) as the treatment method for first attempt.

A second attempt with Standard of Care methods was attempted in 4 of the 21 subjects, at which time only 1 subject achieved a watertight closure upon second post-treatment Valsalva. Per study protocol, investigators were required to use the same standard of care technique for both attempts if a second attempt at dural closure was performed in the control cohort. Surgeons were allowed to use additional adjunctive or rescue therapy after the primary endpoint analysis to ensure that all subjects had a watertight dural closure.

The number and types of adverse events observed in both of the study treatment groups were anticipated, given the medical conditions of the enrolled subjects and nature of the complex neurosurgical procedures performed. There were no deaths or unanticipated adverse device effects observed in the study.

The incidence of protocol defined post-operative CSF leaks was comparable between the two treatment groups (7.8% vs. 5.4%). The number of adjunctive therapies used in the Control subjects, following determination that subjects were a primary effectiveness endpoint failure, was greater. In nineteen Control subjects the primary dural repair was reinforced with buttressing materials such as synthetic duraplasty materials (i.e., dural graft matrix) or direct dural overlay of an absorbable sponge, see table below.

Further Adjunctive Therapy (ITT Population)

Parameter	Control (N=56)
Number of Patients with Further Adjunctive Therapy	
Yes	19(33.9)
No	32(57.1)
NA	5(8.9)
Material Used in Further Adjunctive Therapy	
Adhesive/Glue	7(12.5)
Absorbable Gelatin Sponge	5(8.9)
Dural Substitute	1(1.8)
Dural Graft Matrix	7(12.5)
Hemostatic Agent	2 (3.6)
Other	5(8.9)

Based on the CDC criteria, the incidence of post-operative SSIs was also comparable between the two groups (6.9% and 7.1% of subjects in the DuraSeal Spine Sealant and Control groups, respectively, p=1.00). Overall, there were no clinically relevant differences in safety outcomes between the two treatment groups (DuraSeal Spine Sealant vs. Control) with respect to laboratory evaluations, neurological exams, vital signs, physical examination and wound healing. In evaluation of the neurological assessment data and neurological complications, there is no indication of symptom complexes consistent with nerve root compression for subjects treated with the DuraSeal Spine Sealant, a potential concern when using hydrogel-based devices along the nerve roots. The data are consistent with the preclinical evaluation performed in a canine cauda equina discectomy model in which the DuraSeal Spine material (DuraSeal Sealant) was applied following lumbar discectomy, and exposure and abrasion of the lumbar nerve roots. In this severe model there were no significant neurological deficits noted and no adverse reactions were macroscopically observed for any of the dural sealant treated sites.

Supplemental Clinical Study Data

Covidien lowered the molecular weight of the PEG to decrease the swelling of the polymer in the body. This resulted in a low swell polymer and an increased persistence of 9-12 weeks. The modified polymer was studied in the similar clinical design as previously described. This was a prospective, multi-center, randomized, two arm, single blind study designed to assess if the optimized polymer, when used as an adjunct to sutured dural repair, is more effective than Standard of Care methods for producing a watertight dural closure in subjects undergoing an intentional durotomy during spinal surgery. Subjects that were scheduled for spinal procedures requiring a dural incision and who met the preoperative eligibility criteria were considered for study participation. Subjects who met all of the intraoperative eligibility criteria were enrolled and randomized either to DuraSeal Exact Spinal Sealant or Control. Randomization was based on a 3:1 ratio (DuraSeal Exact Spinal Sealant: Control) and was blocked by site. Subjects that were randomized to the DuraSeal Exact Spinal Sealant group were treated with up to two DuraSeal Exact Spinal Sealant applications. Subjects that were randomized to the Control group were treated with up to two treatments with the chosen standard of care method (i.e., devices that are designed to provide an intra-operative watertight closure). After randomization, the subjects were evaluated prior to hospital discharge and at 30 and 90-days post-operative. At these time points, subjects underwent safety assessments for post-operative CSF leak, surgical site infection, vitals, physical, wound healing, neurological status, and laboratory testing; and spontaneously reported adverse events were documented.

An estimated 98 subjects were to be enrolled (randomized) into the study to achieve the 93 completed subjects required for the study analysis (70 DuraSeal Exact Spinal Sealant and 23 Control). Ninety eight subjects (74 DuraSeal Exact Spinal Sealant and 24 Control) were actually enrolled with one subject lost to follow-up. The Intent To Treat (ITT) population consisted of 98 subjects, the per protocol population consisted of 97 subjects, and the safety population consisted of 97 subjects.

The main pre-operative criteria for study inclusion were subjects who were between 18 and 75 years old, were undergoing a spinal procedure that requires an intentional dural incision, and provided informed consent on an IRB-approved consent form. Intraoperatively, the main criterion for randomization was presence of a non-watertight dural closure.

Efficacy results:

Intent to Treat Population (n = 98):

Seventy-three of the 74 subjects (98.6%) randomized to DuraSeal Exact Spinal Sealant and 19 of the 24 subjects (79.2%) randomized to Standard of Care methods displayed a watertight closure after assigned treatment. The one subject within the DuraSeal Exact Spinal Sealant group that did not achieve success was not treated with DuraSeal Exact Spinal Sealant due to a deviation. DuraSeal Exact Spinal Sealant achieves 100% efficacy if the subject that was not treated with the spinal sealant is removed from the ITT analysis.

DuraSeal Exact Spinal Sealant = 73 successes (98.6%); the 95% confidence interval for the true percent of successes is 92.7% to 100%
Standard of Care = 19 successes (79.2%); the 95% confidence interval for the true percent of successes is 57.8% to 92.9%.

For the Intent to Treat analysis, the difference in primary endpoint success rates was statistically significant with a p-value of 0.003; therefore, the success criterion for the study has been satisfied and the data demonstrate that the DuraSeal Exact Spinal Sealant is superior to the Standard of Care methods employed within the Control group for providing an intraoperative watertight closure following sutured dural repair.

Safety results:

There were no deaths or treatment related adverse events observed in the study.

The incidence of protocol defined CSF leaks within 90 days post-procedure was slightly lower in the DuraSeal Exact Spine Sealant arm, but not statistically different within the two groups: DuraSeal Exact Spinal Sealant 11.0% vs. Control 12.5% (p= 1.000). The distributions of time to first CSF leak were also comparable between the two treatment groups (p= 0.719 from the log rank test). This outcome was achieved even though the number of adjunctive therapies used for obtaining a watertight closure following determination of primary efficacy endpoint failure was greater in the Control subjects. The incidences of surgical site infections (DuraSeal Exact Spinal Sealant 6.8% vs. Control 12.5%; p=0.404) and the distributions of time to first SSI were also comparable between the two treatment groups (p=0.356 from the log rank test).

Note: Seven out of 23 subjects undergoing a Chiari malformation procedure and treated with DuraSeal experienced a post-operative CSF leak. This corresponds to a post-op CSF leak rate of 30.4% for those subjects in the Chiari population.

Incidence of Protocol Defined Surgical Site Infections (Safety Population)

Category	Statistic	Spinal Sealant (N=73) n (%)	Control (N=24) n (%)	Difference (%)	p-value[1]	p-value[2]
Presence of SSI within 90 days post-procedure	n (%)	5 (6.8)	3 (12.5)	-5.7	0.404	0.932
Superficial Surgical Site Infection	n (%)	4 (5.5)	2 (8.3)	-2.9	0.635	0.656
Deep Surgical Site Infection	n (%)	1 (1.4)	1 (4.2)	-2.8	0.436	0.243
Organ/Space Surgical Site Infection	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)			

Incidence of Post-Operative CSF Leaks (Safety Population)

Category	Statistic	Spinal Sealant (N=73)	Control (N=24)	Difference (%)	p-value[1]	p-value[2]
Presence of endpoint CSF leak within 90 days post-procedure	n (%)	8 (11.0)	3 (12.5)	-1.5	1.000	0.954
CSF Fistula	n (%)	2 (2.7)	2 (8.3)	-5.6	0.255	0.544
Pseudomeningocele (Surgical Intervention Required)	n (%)	3 (4.1)	1 (4.2)	-0.1	1.000	0.446
Pseudomeningocele (No Surgical Intervention Required)	n (%)	3 (4.1)	1 (4.2)	-0.1	1.000	0.724

Incidence of Post-Operative CSF Leaks in Chiari Patients(Safety Population)

Category	Statistic	Spinal Sealant (N=23)	Control (N=8)
Presence of CSF leak	n (%)	7 (30.4)	1 (12.5)
CSF Fistula	n (%)	2 (8.7)	1 (12.5)
Pseudomeningocele (Surgical Intervention Required)	n (%)	2 (8.7)	0 (0)
Pseudomeningocele (No Surgical Intervention Required)	n (%)	3 (13.0)	0 (0)

One Control patient referenced in the above Table, experienced a fistula and a pseudomeningocele (not requiring surgical intervention). This patient is counted only once in the overall Presence of an endpoint leak, but is also represented within the appropriate categories. There were no clinically relevant differences in safety outcomes between the two treatment groups with respect to laboratory evaluations, neurological exams, vital signs, physical examination and wound assessment. In evaluation of the neurological assessment data and neurological complications, there is no indication of symptom complexes consistent with nerve root compression for subjects treated with the DuraSeal Exact Spinal Sealant, a potential concern when using hydrogel-based devices along the nerve roots. There was no statistically significant difference in the incidence of serious adverse events (SAEs) between the two treatment groups: DuraSeal Exact Spinal Sealant 23.3% vs. Control 20.8% (p=1.00). There were no statistically significant differences between treatments in the incidence of AEs within any System Organ Class (SOC).

Adverse Events by System Organ Class (Safety Population)

System Organ Class	Spinal Sealant (N=73) n(%)	Control (N=24) n(%)	p-value[1]
Any Adverse Event	64 (87.7)	20 (83.3)	0.730
Cardiac Disorders	3 (4.1)	1 (4.2)	1.000
Ear And Labyrinth Disorders	0 (0.0)	1 (4.2)	0.247
Endocrine Disorders	2 (2.7)	0 (0.0)	1.000
Eye Disorders	4 (5.5)	3 (12.5)	0.359
Gastrointestinal Disorders	11 (15.1)	8 (33.3)	0.074
General Disorders And Administration Site Conditions	19 (26.0)	7 (29.2)	0.794
Hepatobiliary Disorders	1 (1.4)	0 (0.0)	1.000
Infections And Infestations	14 (19.2)	7 (29.2)	0.391
Injury, Poisoning And Procedural Complications	21 (28.8)	7 (29.2)	1.000
Investigations	21 (28.8)	7 (29.2)	1.000
Metabolism And Nutrition Disorders	3 (4.1)	1 (4.2)	1.000
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	27 (37.0)	7 (29.2)	0.623
Nervous System Disorders	38 (52.1)	13 (54.2)	1.000
Psychiatric Disorders	6 (8.2)	2 (8.3)	1.000
Renal And Urinary Disorders	10 (13.7)	6 (25.0)	0.214
Reproductive System And Breast Disorders	1 (1.4)	1 (4.2)	0.436
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	4 (5.5)	0 (0.0)	0.569
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	5 (6.8)	0 (0.0)	0.328
Vascular Disorders	9 (12.3)	1 (4.2)	0.443

Post-Approval Study

Summary of the Post-Approval Study Methods

The objective of the study was to estimate the rates of post-operative cerebrospinal fluid (CSF) leak, deep surgical site infection (DSSI), and neurological serious adverse events (SAEs) within 90 days for DuraSeal Exact Spine Sealant and to compare these rates to the corresponding rates for Control. The study design was a multi-center, non-randomized, two-arm post-approval study to evaluate the rate of post-operative CSF leaks in subjects who underwent a spinal procedure and received DuraSeal Exact Spine Sealant or Control for treatment of either an intentional or incidental opening of the dura. The study population consisted of subjects who met the eligibility criteria and were enrolled into either the DuraSeal Exact Spine Sealant Arm or the Control Arm. Subjects in the DuraSeal Exact Spine Sealant Arm were treated with DuraSeal Exact (in addition to any other closure methods). The subjects were enrolled prospectively in this arm. Subjects in the Control arm were treated with anything other than DuraSeal Exact Sealant or DuraSeal Dural Sealant System. The subjects were enrolled prospectively or retrospectively in this arm. The data source is from traditional clinical trial documentation.

The primary endpoint of the study was occurrence of post-operative CSF leaks within 90 days after the spine surgical procedure. The secondary endpoints of the study were occurrence of Deep Surgical Site Infection (DSSI) and all neurological serious adverse events (within 90 days following the surgical procedure).

The study involved a total of 36 sites within the United States. A total of 489 subjects were enrolled in the treatment arm and 435 subjects were enrolled in the control arm. 429 subjects in the DuraSeal Exact Spine Sealant Arm completed the study and 406 subjects in the control arm completed the study. The study consisted of two visits: a screening visit/baseline data collection and a 90-day post-operative follow-up visit (± 30 days).

Summary of the Post-Approval Study Results

Analysis of key safety endpoints showed that there was no statistically significant difference in the proportion of subjects with deep surgical site infections between DuraSeal Exact Spine Sealant and Control arms (1.6% versus 2.1%; p=0.6160). There was no statistically significant difference in the proportion of subjects with a neurological SAE between DuraSeal Exact Spine Sealant and Control arms: p-value from stratified log-rank test propensity score quintile, testing for a difference in the time to first event between treatments: p=0.207; p-value from stratified log-rank test propensity score quintile and center, testing for a difference in the time to first event between treatments: p=0.516).

Parameter [1]	Statistic	Spine Sealant arm (N=489)	Control arm (N=435)	p-value [2]
Subject with any Surgical Site Infections				
n	n	463	426	0.2295
No	n (%)	443(95.7)	414(97.2)	
Yes	n (%)	20(4.3)	12(2.8)	
Type of Surgical Site Infections				
Deep	n (%)	7(1.6)	9(2.1)	0.6160 F
Superficial	n (%)	13(2.8)	2(0.5)	0.0076 F
Organ Space	n (%)	0(0.0)	1(0.2)	0.4792 F

For the primary endpoint, 58 (6.6%) subjects (DuraSeal Exact Spine Sealant arm: 30 [6.6%]; Control arm: 28 [6.5%]) in Per Protocol Analysis Set and 60 (6.5%) subjects (DuraSeal Exact Spine Sealant arm: 32 [6.5%]; Control arm: 28 [6.4%]) in the Safety Analysis Set experienced a CSF leak within 90 days after the spine surgical procedure. For the per protocol analysis group, the difference estimate and its 95% CI (%) between treatment arms was reported as -0.9 (-3.7, 2.0) from an unstratified analysis and as -0.5 (-3.4, 2.3) from a stratified analysis by propensity score quintile. The upper limit of a one-sided 95% CI for the difference in estimated probability of CSF leak between the treatment arms at 90 days post-operatively (DuraSeal Exact Spine Sealant arm– Control arm) was 2.0% from the unstratified analysis and 2.3% from the stratified analysis by propensity score, which is far below the 5% non-inferiority margin); therefore, the non-inferiority conclusion was confirmed.

Parameter	Spine Sealant arm (N=452)	Control arm (N=434)	Difference in Estimated Probability of CSF Leak between treatment groups at 90 days Post-operative (DuraSeal – Control) & 95% CI	
			Unstratified	Stratified by Propensity Score Quintile
Number (%) of Subjects Had CSF Leak	30 (6.6%)	28 (6.5%)		
Estimated probability of CSF leak at 90 day & 95% CI (%)	6.1 (4.2,8.0)	7.0 (4.9,9.1)	-0.9 (-3.7,2.0)	-0.5 (-3.4,2.3)

The determination of a CSF leak on clinical examination alone will invariably miss those that result in a pseudomeningocele but do not result in a CSF–cutaneous fistula or prominent/obvious subcutaneous fluid collection. The determination of a pseudomeningocele by coincidental neuroimaging may reveal those of minimal volume and/or without percutaneous leakage and, therefore, of no clinical significance. As such any conclusion(s), thereof, is/are at best only inferential and indeterminate of clinical meaningfulness.

Strengths of this study include its large sample size and the fact that the data reflects true clinical practice for dural repair. This study is limited by the retrospective nature of the control arm, such that safety events are less likely to be identified than in the prospectively enrolled patients.

DIRECTIONS FOR USE

Device Preparation

1 How Supplied:

Polymer Kit Tray

1a. Diluent Syringe (Blue label)

1b. Powder Vial

1c. Clear Precursor Syringe

1d. Plunger Cap

1e. Syringe Holder

1f. Applicator

1g. Spray Tip (3)

Delivery System - MicroMyst

1h. MicroMyst Applicator (provided separately)

1i. Integra Flow Source (provided separately)

Delivery System - Extended Tip Applicator

1j. Extended Tip Applicator (provided separately)

2 Preparing the Blue Precursor

1. Remove the polymer kit tray and the applicator from their respective outer pouches and introduce to the sterile field.
2. Remove lid from polymer kit tray.
3. Remove syringe cap from Diluent Syringe (blue label).
4. Depress the threaded fitting of the vial cap (Figure 1).
5. Ensure red line is no longer visible (Figure 2).
6. Screw the Diluent Syringe (Blue label) on to the Powder Vial and inject syringe contents into the vial (Figure 3).
7. Gently shake the vial/syringe assembly until the powder is completely dissolved (Figure 4).
8. Invert the vial/syringe assembly, and draw the vial contents back into syringe (Figure 5).
9. Unscrew the syringe from the vial and discard the vial.
10. Remove syringe cap from Clear Precursor Syringe.
11. Remove excess air from both syringes.
12. Ensure that the precursor volume in each syringe is equal.

3 Assembling the Applicator

13. Attach the clear and blue Precursor syringes to the Applicator (Figure 6).
14. Attach the syringe holder, which slides over both syringe barrels and the Plunger Cap to syringe plungers without dispensing precursors into the Applicator. Hold the syringes by the plungers while performing this operation so as to not deliver any of the precursors into the Applicator (Figure 7).
15. Attach one Spray Tip to the Applicator (Figure 8).

NOTE: Avoid touching the plunger cap before application to avoid inadvertent precursor injection and tip plugging.

NOTE: If delivery is interrupted and the spray tip is plugged, remove the spray tip, wipe the applicator tip, attach a new spray tip and continue delivery.

4 When using the Applicator

16. Dispense the solutions onto the target site by applying firm even pressure to the Plunger Cap. Rapid initial spraying, followed by a slower controlled rate is recommended (Figure 9).

NOTE: While in surgical field, whenever anatomically possible, briefly spray on gauze and without interrupting flow, move to the target site.

17. Continue applying the hydrogel until a 1-2 mm uniform hydrogel coating is formed.

NOTE: If delivery is interrupted and the Spray Tip is plugged, remove the Spray Tip, wipe the Applicator tip, attach a new Spray Tip, and continue delivery.

18. Excess hydrogel may be removed with scissors or mechanical disruption.

5 Assembling the MicroMyst Applicator

Refer to Instructions for Use provided with the MicroMyst Applicator.

19. Remove Applicator assembly from inner pouch.
20. Remove and discard the protective sheath over the Applicator shaft and tape from the Applicator line.
21. Connect the Applicator line to the Flow Source, and turn on Flow Source.
22. Place Syringe Holder (E) over applicator fittings (Figure 4).
23. Screw the clear and blue precursor syringes on to the applicator (Figure 5).
24. Attach the Plunger Cap (D) to the syringe plungers and slide the Syringe Holder (E) along the syringe barrels until it fits snuggly against the syringe flanges. (Figure 6)
25. Applicator metal shaft may be angled to improve access or visualization (Figure 7).

6 Assembling the Extended Tip Applicator

Refer to Instructions for Use provided with the Extended Tip Applicator

26. Remove Applicator assembly from inner pouch.
27. Screw the clear and blue precursor syringes on to the applicator (Figure 2).
28. Place Syringe Holder (E) over applicator fittings, attach the Plunger Cap (D) to the syringe plungers and slide the Syringe Holder (E) along the syringe barrels until it fits snuggly against the syringe flanges (Figure 3).
29. Applicator shaft may be angled to improve access or visualization (Figure 4).

Hydrogel Application

- Achieve hemostasis and minimize fluid (CSF, blood) outflow from the target site.
- Ensure that 2-3 mm margins around the defect edge are clear of blood clots, hemostatic reagents and/or loose connective tissue.
- Gel thickness should be limited to 1-2 mm. DuraSeal can swell after application, it should not be used in areas where neural structures could be compressed.
- The blue color of the hydrogel aids in gauging thickness. As the thickness of the hydrogel increases to 2 mm, the fine epidural vasculature becomes less visible.

NOTE: While in the surgical field, whenever anatomically possible, briefly spray on gauze and without interrupting flow, move to the target site.

7 When using the MicroMyst Applicator

30. Prime the Applicator by dispensing a small amount of hydrogel outside the target site until both precursors flow evenly.
31. Paint the target site with a thin coating of hydrogel by gently pressing the Plunger Cap until a thin layer, approximately 1 -2 mm in thickness, is formed (Figure 2).

When using the Extended Tip Applicator

32. Position the applicator 2-4 cm from the target site. Apply firm even pressure to the center of the plunger cap to dispense the precursors. Rapid initial spraying, followed by a slower controlled rate is recommended.
33. Continue applying the hydrogel until a thin (1-2 mm) coating is formed.
34. Hydrogel application beyond the defect edges may be removed with scissors or mechanical disruption. Irrigation immediately after the sealant has solidified is permitted.

STORAGE

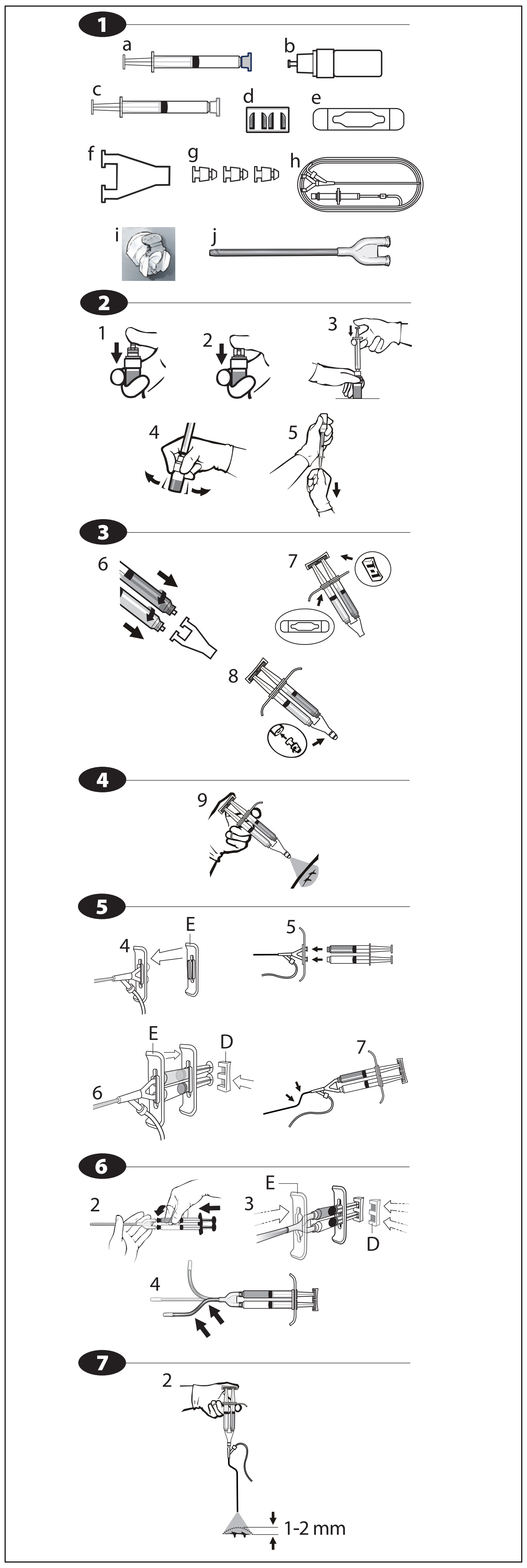
The DuraSeal Exact Spine Sealant System should be stored at or below 77 °F (25°C).

Symbol	Definition
	Do not re-use
	Upper limit of temperature
STERILE R	Sterilized using irradiation
	Use by (YYYY-MM-DD)
LATEX	Not made with natural rubber latex
REF	Catalog number
LOT	Lot number
	Consult Instructions for Use
	Do not use if package is opened or damaged.
	Manufacturer
Rx ONLY	Caution: Federal (USA) law restricts this device to sale by or on the order of a physician or practitioner
	Do not re-sterilize
	Date of manufacture (YYYY-MM-DD)

DuraSeal® Exact

Spine Sealant System

CAR0000497 Rev 1 REF: 206320 / 206520



FR

Système d'adhésif rachidien DuraSeal® Exact

Lisez le Mode d'emploi avant d'utiliser ce produit.

MODE D'EMPLOI

DESCRIPTION

Le système d'adhésif rachidien DuraSeal® Exact comprend des composants utilisés pour la préparation d'un adhésif résorbable synthétique et d'applicateurs pour l'administration de l'adhésif sur le site cible.

Cet adhésif est composé de deux solutions, une solution de polyéthylène glycol (PEG) ester et une solution tampon (appelées précurseurs «bleu» et «transparent», respectivement). Mélangés, ces précurseurs se lient pour former l'adhésif sous forme d'hydrogel. Le mélange des précurseurs s'accomplit à mesure que le matériau sort par l'extrémité de l'applicateur.

L'adhésif sous forme d'hydrogel est naturellement absorbé en 9 à 12 semaines environ.

Le kit polymère de 3 ml et les kits polymères de 5 ml comprennent l'applicateur Dual Liquid dans le plateau. Le polymère peut être utilisé avec l'applicateur MicroMyst® ou avec l'applicateur à embout allongé.

Les kits polymères et les applicateurs sont fournis stériles.

INDICATIONS

Le système d'adhésif rachidien DuraSeal Exact est destiné à être utilisé en complément de la réparation durale suturée afin d'offrir une fermeture étanche.

CONTRE-INDICATIONS

N'appliquez pas l'hydrogel DuraSeal Exact sur des structures osseuses confinées, où les nerfs et la moelle épinière sont présents, car il pourrait en résulter une compression neurale en raison de l'expansion de l'hydrogel. Cet hydrogel peut grossir jusqu'à 12 % de sa taille, dans n'importe quel sens.

AVERTISSEMENTS

Dans le bras de traitement de l'étude sur le rachis DuraSeal Exact, il a été signalé que le taux de fuites de LCR post-opératoires dans les interventions pour malformation de Chiari était égal à 30,4 % (7/23). Sur les 30,4 %, 8,7 % étaient des fistules de LCR, 8,7 %, des pseudoméningocèles (intervention chirurgicale requise) et 13 %, des pseudoméningocèles (aucune intervention chirurgicale requise).

- N'utilisez pas l'adhésif rachidien DuraSeal Exact si le champ opératoire présente une infection active.
- N'utilisez pas l'adhésif rachidien DuraSeal Exact comme agent hémostatique.
- L'innocuité et l'efficacité de l'hydrogel DuraSeal n'ont pas été étudiées chez :
  - les patients présentant une allergie connue au bleu FD&C n°1 ;
  - les patients présentant des troubles graves de la fonction rénale ou hépatique ;
  - les patients présentant un système immunitaire affaibli ou une maladie auto-immune.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Utilisez l'adhésif uniquement avec les applicateurs Integra®.
- Les kits polymères et les applicateurs sont fournis stériles. N'utilisez pas les produits en cas d'endommagement ou d'ouverture de l'emballage ou du sceau. Ne restérilisez pas les produits.
- Les kits polymères et les applicateurs sont destinés à une utilisation sur un seul patient uniquement. Mettez au rebut les produits ouverts non utilisés.
- N'utilisez pas l'adhésif rachidien si la poudre PEG ne circule pas librement.
- Utilisez l'adhésif dans un délai de 1 heure après la préparation.
- N'utilisez pas l'adhésif rachidien en combinaison avec d'autres adhésifs ou agents hémostatiques.
- N'utilisez pas l'adhésif rachidien chez des patients de moins de 18 ans ni chez les femmes enceintes ou qui allaitent.
- Avant application de l'hydrogel, assurez-vous qu'une hémostase adéquate a été atteinte.
- Toute application accidentelle de l'hydrogel sur des tissus qui seront par la suite rapprochés, tels que des muscles et de la peau, doit être évitée.

ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Un récapitulatif des événements indésirables graves tels que présentés dans le résumé de l'étude pivot sur la sécurité et l'efficacité est fourni dans le tableau ci-dessous

Classe de système organique/Terme privilégié	Produit de soudure de la colonne vertébrale DuraSeal (N=102)
Tout événement indésirable grave	30 (29,4)
Troubles gastro-intestinaux	3 (2,9)
Perforation diverticulaire	1 (1,0)
Ulcère gastrique compliqué d'hémorragie	0 (0,0)
Nausées	0 (0,0)
Pancréatite	1 (1,0)
Vomissements	1 (1,0)
Troubles généraux et conditions du site de l'administration	1 (1,0)
Pyrexie	1 (1,0)
Infections et infestations	1 (1,0)
Colite à Clostridium difficile	0 (0,0)
Diverticulite	1 (1,0)
Infection urinaire	0 (0,0)
Lésion, empoisonnement et complications liées à l'intervention	16 (15,7)
Complications liées à la greffe	1 (1,0)
Complications au site d'incision (2)	5 (4,9)
Lésion nerveuse	1 (1,0)
Syndrome post-ponction lombaire	2 (2,0)
Pseudoméningocèle (3)	5 (4,9)
Hématome sous-dural	1 (1,0)
Déhiscence de la plaie (3)	1 (1,0)
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	1 (1,0)
Baisse de la mobilité	1 (1,0)
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes)	1 (1,0)
Cancer du cerveau métastatique	1 (1,0)
Troubles du système nerveux	9 (8,8)
Fistule de liquide céphalo-rachidien (3)	2 (2,0)
Céphalée	1 (1,0)
Perte de proprioception	1 (1,0)
Paralysie	1 (1,0)
Paraplégie	1 (1,0)
Radiculopathie	1 (1,0)
Perte sensorielle	1 (1,0)
Malaise vagal	1 (1,0)
Troubles rénaux et urinaires	2 (2,0)
Lithiase rénale	0 (0,0)
Insuffisance rénale	0 (0,0)
Rétention urinaire	2 (2,0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	3 (2,9)
Embolie pulmonaire	1 (1,0)
Insuffisance respiratoire	2 (2,0)
Troubles vasculaires	1 (1,0)
Thrombose veineuse profonde	1 (1,0)

(1) Termes privilégiés MedDRA, comprenant les infections profondes au niveau du site opératoire

(2) Termes privilégiés MedDRA, comprenant les fuites de liquide céphalo-rachidien

(3) Termes privilégiés MedDRA, comprenant les fuites de liquide céphalo-rachidien

Expérience clinique :

Données d'études cliniques

Une étude prospective randomisée multi-centrique, à deux bras, en simple aveugle, conçue pour évaluer si l'efficacité du système d'adhésif rachidien DuraSeal Exact, lors d'une utilisation en complément de la réparation durale suturée, est supérieure aux méthodes conformes aux normes de soin pour l'obtention d'une fermeture durale étanche chez des sujets soumis à une durotomie intentionnelle au cours d'une chirurgie rachidienne. Les sujets chez lesquels une intervention rachidienne exigeant une incision durale était prévue et qui satisfaisaient aux critères d'admissibilité préopératoire ont été pris en compte pour la participation à l'étude. Les sujets qui satisfaisaient à tous les critères d'admissibilité peropératoire ont été inscrits et randomisés au groupe traité à l'aide de l'adhésif rachidien DuraSeal ou au groupe témoin. L'étude a impliqué 24 centres de recherche aux Etats-Unis. Au total, 102 patients ont été traités à l'aide de l'adhésif rachidien DuraSeal et 56 patients ont été traités à l'aide de méthodes conformes aux normes de soin dans le but d'obtenir une fermeture durale étanche. Les normes de soin étaient composées de sutures, de colles de fibrine, de pansements/greffes de tissus mous ou d'une combinaison de matériaux.

Le critère primaire de cette étude était le pourcentage (%) de réussite dans l'obtention d'une fermeture étanche à la suite du traitement attribué (adhésif rachidien DuraSeal ou témoin), définie comme une fermeture étanche de la réparation durale confirmée pendant l'opération par une manœuvre de Valsalva à 20 ou 25 cm H_2O pendant 5 à 10 secondes.

L'innocuité a été évaluée en fonction de l'évaluation de l'occurrence des fuites de LCR postopératoires et des infections du champ opératoire, de la nature et de la sévérité des effets secondaires, des tests laboratoires au protocole défini, des évaluations neurologiques et de la cicatrisation des plaies.

Tous les effets secondaires ont été codés à l'aide du Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, dictionnaire médical des activités de réglementation) et sont présentés en fonction leur classe par système et organe (SOC, System Organ Class).

L'incidence et la nature des effets secondaires observés chez la population de patients étudiée se sont avérées stables en fonction du type et de la complexité de la chirurgie réalisée et de l'état de comorbidité des patients traités. Aucun décès de patients n'a été constaté. Tous les effets secondaires ont été examinés et jugés par un comité d'adjudication (CA) indépendant, composé de trois neurochirurgiens indépendants. L'impression générale du CA s'est avérée que, au sein de chaque groupe de traitement, les événements observés semblaient stables en type et en gravité chez la population de l'étude.

Catégorie d'effet secondaire	Adhésif rachidien (N = 102) N (%)	Témoin (N = 56) N (%)
Tout effet secondaire	95 (93,1)	51 (91,1)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	10 (9,8)	4 (7,1)
Troubles cardiaques	10 (9,8)	2 (3,6)
Troubles de la vue	6 (5,9)	1 (1,8)
Troubles gastro-intestinaux	21 (20,6)	9 (16,1)
Troubles généraux et conditions du site d'administration	33 (32,4)	18 (32,1)
Troubles du Système immunitaire	1 (1,0)	0 (0,0)
Infections et infestations	19 (18,6)	9 (16,1)
Blessure, empoisonnement et complications dues à l'intervention	44 (43,1)	7 (12,5)
Recherches	50 (49,0)	23 (41,1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	10 (9,8)	3 (5,4)
Troubles musculo-squelettiques et affections du tissu conjonctif	24 (23,5)	15 (26,8)
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (notamment kystes et polypes)	4 (3,9)	0 (0,0)
Troubles du système nerveux	48 (47,1)	21(37,5)
Troubles psychiatriques	4 (3,9)	3 (5,4)
Troubles de la fonction rénale et troubles urinaires	20 (19,6)	4 (7,1)
Troubles du système reproductif et de la poitrine	1 (1,0)	1 (1,8)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	15 (14,7)	4 (7,1)
Troubles cutanés et sous-cutanés	9 (8,8)	3 (5,4)
Troubles vasculaires	10 (9,8)	6 (10,7)

REMARQUE : Le patient peut ressentir plusieurs effets secondaires.

Une analyse supplémentaire des taux de fuites de LCR postopératoires et des infections du champ opératoire est présentée dans les tableaux suivants.

Catégorie	Statistique	Adhésif rachidien (N = 102)	Témoin (N = 56)	Nombre total de patients concernés (%)
Présence d'une fuite de LCR finale dans les 90 jours suivant l'intervention	n (%)	8 (7,8)	3 (5,4)	13,2
Fistule de LCR	n	3 (2,9)	0	2,9
Pseudoméningocèle	n	5 (4,9)	3 (5,4)	10,2
Présence de SSI dans les 90 jours suivant l'intervention	n (%)	7 (6,9)	4 (7,1)	14
Infection profonde du champ opératoire	n	5 (4,9)	1(1,7)	6,6
Infection superficielle du champ opératoire	n	2 (1,9)	3 (5,3)	6,2

Les effets secondaires et risques potentiels, mais non observés, susceptibles de se produire du fait de l'utilisation de l'hydrogel incluent, mais sans s'y limiter, des troubles de la fonction rénale, une réaction inflammatoire, des troubles neurologiques, une réaction allergique et/ou un retard de cicatrisation.

Sur les 158 sujets randomisés, l'intégralité des 102 sujets (100,0 %) traités à l'aide de l'adhésif rachidien DuraSeal et 36 des 56 sujets (64,3 %) traités à l'aide de méthodes conformes aux normes de soin présentaient une fermeture étanche suite à l'administration du traitement pendant l'opération. Trois (3) sujets randomisés au groupe traité à l'aide des normes de soin ont été considérés comme impossibles à évaluer conformément à l'analyse protocolaire du critère d'évaluation d'efficacité primaire, car le chercheur a choisi de n'utiliser aucune des méthodes conformes aux normes de conduite selon le protocole (c.-à-d. les dispositifs conçus pour offrir une fermeture étanche pendant l'opération).

Suite à la première application de l'adhésif rachidien DuraSeal, 93 sujets (91,2 %) présentaient une fermeture étanche suite à une manœuvre de Valsalva, tandis que 9 sujets présentaient une fermeture non étanche pendant l'opération. Une deuxième application d'adhésif a été réalisée chez les 9 sujets, après quoi ils présentaient tous une fermeture étanche suite à une deuxième manœuvre de Valsalva post-traitement.

Au sein du groupe témoin, 35 sujets (62,5 %) présentaient une fermeture étanche à la suite d'une manœuvre Valsalva après la première application conforme aux normes de soin, tandis que 21 sujets présentaient une fermeture non étanche. Pour la population en intention de traiter, la majorité des chirurgiens a choisi comme méthode de traitement les sutures (37,5 %) ou la colle de fibrine (44,6 %) lors du premier essai.

Un deuxième essai avec les méthodes conformes aux normes de soin a été tenté chez 4 des 21 sujets, moment auquel un seul sujet a présenté une fermeture étanche suite à la deuxième manœuvre Valsalva post-traitement. Conformément au protocole de l'étude, il a été demandé aux chercheurs d'utiliser la même technique conforme aux normes de soin pour les deux essais, si un deuxième essai de fermeture dural était réalisé dans la cohorte témoin. Les chirurgiens ont été autorisés à utiliser un traitement complémentaire ou de secours supplémentaire après l'analyse du critère d'évaluation primaire, afin de garantir que tous les sujets présentaient une fermeture durale étanche.

Le nombre et les types d'effets secondaires observés dans les deux groupes de traitement de l'étude ont été anticipés, étant données les conditions médicales des sujets inscrits et la nature des interventions neurochirurgicales complexes réalisées. Aucun décès ou effet secondaire non anticipé n'a été observé pendant l'étude.

L'incidence des fuites de LCR postopératoires définies dans le protocole s'est avérée comparable dans les deux groupes de traitement (7,8 % contre 5,4 %). Le nombre de traitements complémentaires utilisés chez les sujets du groupe témoin, suite à la détermination du fait que ces sujets constituaient un échec de l'efficacité du critère d'évaluation primaire, était supérieur. Chez 19 sujets du groupe témoin, la première réparation durale a été renforcée à l'aide de matériaux de renforcement, tels que des matériaux de duroplastie synthétiques (c.-à-d. de la matrice de greffe durale) ou la superposition durale directe d'une éponge résorbable (voir le tableau ci-dessous).

Traitement complémentaire supplémentaire (population en intention de traitement)

Paramètre	Témoin (N = 56)
Nombre de patients sous traitement complémentaire supplémentaire	
Oui	19 (33,9)
Non	32 (57,1)
S.O.	5 (8,9)
Matériau utilisé dans le traitement complémentaire supplémentaire	
Adhésif/colle	7 (12,5)
Eponge de gélatine résorbable	5 (8,9)
Substitut dural	1 (1,8)
Matrice de greffe durale	7 (12,5)
Agent hémostatique	2 (3,6)
Autre	5 (8,9)

Selon les critères du CDC, l'incidence des SSI postopératoires était également comparable dans les deux groupes (6,9 % et 7,1 % des sujets dans le groupe traité à l'aide de l'adhésif rachidien DuraSeal et dans le groupe témoin, respectivement, p = 1,00). Au total, aucune différente cliniquement significative n'a été observée dans les résultats sur l'innocuité entre les deux groupes de traitement (adhésif rachidien DuraSeal contre témoin) en ce qui concerne les évaluations laboratoires, les examens neurologiques, les signes vitaux, l'examen physique et la cicatrisation des plaies. Dans l'évaluation des données de l'examen et des complications neurologiques, aucune indication de symptômes complexes ne s'est avérée stable en cas de compression des racines nerveuses chez les sujets traités à l'aide de l'adhésif rachidien DuraSeal, ce qui constitue une inquiétude potentielle lors de l'utilisation de dispositifs basés sur l'hydrogel le long des racines nerveuses. Les données sont cohérentes avec l'évaluation préclinique réalisée sur un modèle de disectomie de la cauda equina canine sur lequel le matériau rachidien DuraSeal (adhésif DuraSeal) a été appliqué, suite à une disectomie lombaire et à une exposition et abrasion des racines nerveuses lombaires. Dans ce modèle grave, aucun déficit neurologique significatif n'a été signalé et aucune réaction indésirable n'a été observée macroscopiquement sur les sites traités à l'aide de l'adhésif dural.

Données d'études cliniques supplémentaires

Covidien a réduit la masse moléculaire de la poudre PEG afin de diminuer l'expansion du polymère dans l'organisme. Il en a résulté un polymère faiblement grossi et une plus grande persistance de 9 à 12 semaines. Le polymère modifié a été étudié selon une méthode clinique similaire à celle décrite précédemment. Il s'agissait d'une étude prospective randomisée multi-centrique, à deux bras, en simple aveugle, conçue pour évaluer si l'efficacité du polymère optimisé, lors d'une utilisation en complément de la réparation durale suturée, est supérieure aux méthodes conformes aux normes de soin pour l'obtention d'une fermeture durale étanche chez des sujets soumis à une durotomie intentionnelle au cours d'une chirurgie rachidienne. Les sujets chez lesquels une intervention rachidienne exigeant une incision durale était prévue et qui satisfaisaient aux critères d'admissibilité préopératoire ont été pris en compte pour la participation à l'étude. Les sujets qui satisfaisaient à tous les critères d'admissibilité peropératoire ont été inscrits et randomisés au groupe traité à l'aide de l'adhésif rachidien DuraSeal Exact ou au groupe témoin. La randomisation était basée sur un rapport 3 : 1 (adhésif rachidien DuraSeal Exact : témoin) et a été bloquée par le centre. Les sujets randomisés au groupe traité à l'aide de l'adhésif rachidien DuraSeal Exact ont été traités avec un maximum de deux applications d'adhésif rachidien DuraSeal Exact. Les sujets randomisés au groupe témoin ont été traités avec un maximum de deux traitements à l'aide de la méthode conforme aux normes de soin choisie (c.-à-d. les dispositifs conçus pour permettre une fermeture étanche pendant l'opération). Après la randomisation, les sujets ont été évalués avant leur sortie de l'hôpital, puis 30 et 90 jours après l'opération. A ces points chronologiques, les sujets ont été soumis à des évaluations de l'innocuité concernant les fuites de LCR postopératoires, les infections du champ opératoire, les signes vitaux, la cicatrisation des plaies, l'état neurologique et les tests laboratoires. Les effets secondaires signalés spontanément ont été documentés.

Selon les estimations, 98 sujets étaient sur le point d'être inscrits (randomisés) à l'étude afin d'atteindre les 93 sujets ayant terminé, requis pour l'analyse dans le cadre de l'étude (70 dans le groupe traité à l'aide de l'adhésif rachidien DuraSeal Exact et 23 dans le groupe témoin). 98 sujets (74 dans le groupe traité à l'aide de l'adhésif rachidien DuraSeal Exact et 24 dans le groupe témoin) ont effectivement été inscrits et l'un d'eux a été perdu lors du suivi. La population en intention de traiter était composée de 98 sujets, la population conforme au protocole était composée de 97 sujets et la population des évaluations de l'innocuité était composée de 97 sujets.

Les critères préopératoires principaux pour l'inclusion dans l'étude étaient les suivants : sujets entre 18 et 75 ans, soumis à une intervention rachidienne exigeant une incision durale intentionnelle, ayant exprimé leur consentement éclairé sur un formulaire de consentement approuvé par l'IRB. Pendant l'opération, le critère principal pour la randomisation était la présence d'une fermeture durale non étanche.

Résultats relatifs à l'efficacité :

Population en intention de traiter (n = 98) :

73 des 74 sujets (98,6 %) randomisés au groupe traité à l'aide de l'adhésif rachidien DuraSeal Exact et 19 des 24 sujets (79,2 %) randomisés au groupe traité à l'aide de méthodes conformes aux normes de soin ont présenté une fermeture étanche après administration du traitement attribué. Le seul sujet du groupe traité à l'aide de l'adhésif rachidien DuraSeal Exact ayant rencontré un échec n'a pas été traité à l'aide de l'adhésif rachidien en raison d'un écart. L'adhésif rachidien DuraSeal Exact atteint 100 % d'efficacité si le sujet qui n'a pas été traité à l'aide de l'adhésif rachidien DuraSeal Exact est retiré de l'analyse du groupe en intention de traiter.

Adhésif rachidien DuraSeal Exact = 73 réussites (98,6 %) ; l'intervalle de confiance de 95% pour le vrai pourcentage de réussites est égal à 92,7 % contre 100 % Normes de soin = 19 réussites (79,2 %) ; l'intervalle de confiance de 95 % pour le vrai pourcentage de réussites est égal à 57,8 % contre 92,9 %.

Pour l'analyse de la population en intention de traiter, la différence entre les taux de réussite du critère d'évaluation primaire s'est avérée statistiquement significative, avec une valeur P égale à 0,003 ; ainsi, le critère de réussite pour l'étude a été satisfait et les données démontrent que l'adhésif rachidien DuraSeal Exact est supérieur aux méthodes conformes aux normes de soin employées au sein du groupe témoin pour offrir une fermeture étanche pendant l'opération, suite à une réparation durale suturée.

Résultats relatifs à l'innocuité :

Aucun décès ou effet secondaire relatif au traitement n'a été observé pendant l'étude.

L'incidence des fuites de LCR postopératoires définies dans le protocole pendant les 90 jours suivant l'intervention s'est avérée légèrement inférieure dans le bras traité à l'aide de l'adhésif rachidien DuraSeal Exact, mais n'était pas statistiquement différent au sein des deux groupes : Adhésif rachidien DuraSeal Exact 11,0 % contre témoin 12,5 % (p = 1,000). Les distributions chronologiques jusqu'aux premières fuites de LCR se sont également avérées comparables entre les deux groupes de traitement (p = 0,719 à partir du test du log-rank). Ce résultat a été atteint même si le nombre de traitements complémentaires utilisés pour l'obtention d'une fermeture étanche, suite à la détermination de l'échec du critère d'évaluation d'efficacité primaire, s'est avéré supérieur chez les sujets du groupe témoin. Les incidences des infections du champ opératoire (adhésif rachidien DuraSeal Exact 6,8 % contre témoin 12,5 % ; p = 0,404) et les distributions chronologiques jusqu'aux premières SSI se sont également avérées comparables dans les deux groupes de traitement (p = 0,356 à partir du test du log-rank).

REMARQUE : Sept des 23 sujets soumis à une intervention pour malformation de Chiari et traités à l'aide de l'adhésif DuraSeal ont présenté une fuite de LCR postopératoire. Ceci correspond à un taux de fuites de LCR postopératoires égal à 30,4 % pour les sujets faisant partie de la population Chiari.

Incidence des infections du champ opératoire définies dans le protocole (population des évaluations de l'innocuité)

Catégorie	Statistique	Adhésif rachidien (N = 73) n (%)	Témoin (N = 24) n (%)	Différence (%)	valeur P [1]	valeur P [2]
Présence de SSI dans les 90 jours suivant l'intervention	n (%)	5 (6,8)	3 (12,5)	-5,7	0,404	0,932
Infection superficielle du champ opératoire	n (%)	4 (5,5)	2 (8,3)	-2,9	0,635	0,656
Infection profonde du champ opératoire	n (%)	1 (1,4)	1 (4,2)	-2,8	0,436	0,243
Infection du champ opératoire d'un organe/espace	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)			

Incidence des fuites de LCR postopératoires (population des évaluations de l'innocuité)

Catégorie	Statistique	Adhésif rachidien (N = 73)	Témoin (N = 24)	Différence (%)	valeur P[1]	valeur P[2]
Présence d'une fuite de LCR finale dans les 90 jours suivant l'intervention	n (%)	8 (11,0)	3 (12,5)	-1,5	1,000	0,954
Fistule de LCR	n (%)	2 (2,7)	2 (8,3)	-5,6	0,255	0,544
Pseudoméningocèle (Intervention chirurgicale requise)	n (%)	3 (4,1)	1 (4,2)	-0,1	1,000	0,446
Pseudoméningocèle (Aucune intervention chirurgicale requise)	n (%)	3 (4,1)	1 (4,2)	-0,1	1,000	0,724

Incidence des fuites de LCR postopératoires chez les patients présentant une malformation de Chiari (population des évaluations de l'innocuité)

Catégorie	Statistique	Adhésif rachidien (N = 23)	Témoin (N = 8)
Présence d'une fuite de LCR	n (%)	7 (30,4)	1 (12,5)
Fistule de LCR	n (%)	2 (8,7)	1 (12,5)
Pseudoméningocèle (Intervention chirurgicale requise)	n (%)	2 (8,7)	0 (0)
Pseudoméningocèle (Aucune intervention chirurgicale requise)	n (%)	3 (13,0)	0 (0)

Un patient du groupe témoin, référencé dans le tableau ci-dessus, a présenté une fistule et une pseudoméningocèle (aucune intervention chirurgicale n'a été requise). Ce patient n'est compté qu'une seule fois dans la présence totale d'une fuite finale, mais il est également représenté dans les catégories adéquates. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans les résultats sur l'innocuité entre les deux groupes de traitement en ce qui concerne les évaluations laboratoires, les examens neurologiques, les signes vitaux, l'examen physique et l'évaluation des plaies. Dans l'évaluation des données de l'examen et des complications neurologiques, aucune indication de symptômes complexes ne s'est avérée stable en cas de compression des racines nerveuses chez les sujets traités à l'aide de l'adhésif rachidien DuraSeal Exact, ce qui constitue une inquiétude potentielle lors de l'utilisation de dispositifs basés sur l'hydrogel le long des racines nerveuses. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans l'incidence des effets secondaires graves entre les deux groupes de traitement : Adhésif rachidien DuraSeal Exact 23,3 % contre témoin 20,8 % (p = 1,00). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les traitements dans l'incidence des effets secondaires au sein des classes par système et organe (SOC).

Effets secondaires par classe par système et organe (population des évaluations de l'innocuité)

Classe par système et organe	Adhésif rachidien (N = 73) n(%)	Témoin (N = 24) n(%)	valeur P[1]
Tout effet secondaire	64 (87,7)	20 (83,3)	0,730
Troubles cardiaques	3 (4,1)	1 (4,2)	1,000
Troubles de l'audition et cochléaires	0 (0,0)	1 (4,2)	0,247
Troubles endocriniens	2 (2,7)	0 (0,0)	1,000
Troubles de la vue	4 (5,5)	3 (12,5)	0,359
Troubles gastro-intestinaux	11 (15,1)	8 (33,3)	0,074
Troubles généraux et conditions du site d'administration	19 (26,0)	7 (29,2)	0,794
Troubles hépatobiliaires	1 (1,4)	0 (0,0)	1,000
Infections et infestations	14 (19,2)	7 (29,2)	0,391
Blessure, empoisonnement et complications dues à l'intervention	21 (28,8)	7 (29,2)	1,000
Recherches	21 (28,8)	7 (29,2)	1,000
Troubles du métabolisme et de la nutrition	3 (4,1)	1 (4,2)	1,000
Troubles musculo-squelettiques et affections du tissu conjonctif	27 (37,0)	7 (29,2)	0,623
Troubles du système nerveux	38 (52,1)	13 (54,2)	1,000
Troubles psychiatriques	6 (8,2)	2 (8,3)	1,000
Troubles de la fonction rénale et troubles urinaires	10 (13,7)	6 (25,0)	0,214
Troubles du système reproductif et de la poitrine	1 (1,4)	1 (4,2)	0,436
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	4 (5,5)	0 (0,0)	0,569
Troubles cutanés et sous-cutanés	5 (6,8)	0 (0,0)	0,328
Troubles vasculaires	9 (12,3)	1 (4,2)	0,443

Étude post-autorisation

Résumé des méthodes de l'étude post-autorisation

L'objectif de l'étude était d'estimer les taux de fuite de liquide céphalo-rachidien (LCR) postopératoire, d'infection profonde du site opératoire (IPSO) et d'événements indésirables graves (EIG) neurologiques dans les 90 jours pour le produit de soudure de la colonne vertébrale DuraSeal Exact, et de comparer ces taux aux taux correspondants pour le produit témoin. L'étude était une étude post-autorisation multicentrique, non randomisée et à deux groupes pour évaluer le taux de fuites de LCR postopératoire chez les sujets qui ont subi une intervention de la colonne vertébrale et qui ont reçu le produit de soudure de la colonne vertébrale DuraSeal Exact ou le produit témoin dans le cadre du traitement d'une ouverture intentionnelle ou accidentelle de la dure-mère. La population à l'étude se composait de sujets qui répondaient aux critères d'admissibilité et qui étaient inscrits soit dans le groupe du produit de soudure de la colonne vertébrale DuraSeal Exact soit dans le groupe du produit témoin. Les sujets qui faisaient partie du groupe du produit de soudure de la colonne vertébrale DuraSeal Exact ont été traités par DuraSeal Exact (en plus de toute autre méthode de fermeture). Les sujets ont été recrutés dans ce groupe de façon prospective. Les sujets du groupe témoin ont été traités par un produit autre que le produit de soudure DuraSeal Exact ou le système de soudure DuraSeal Dural. Les sujets ont été recrutés dans ce groupe de façon prospective ou rétrospective. Les données proviennent de la documentation traditionnelle des essais cliniques.

Le principal critère d'évaluation de l'étude était l'apparition de fuites de LCR postopératoire dans les 90 jours suivant l'intervention chirurgicale de la colonne vertébrale. Les critères d'évaluation secondaires de l'étude étaient la survenue d'une infection profonde du site opératoire (IPSO) et tous les événements indésirables neurologiques graves (dans les 90 jours suivant l'intervention chirurgicale).

L'étude a été menée dans un total de 36 sites aux États-Unis. Au total, 489 sujets ont été recrutés dans le groupe de traitement et 435 sujets dans le groupe témoin. Dans le groupe du produit de soudure de la colonne vertébrale DuraSeal Exact, 429 sujets ont terminé l'étude ; et 406 sujets du groupe témoin ont terminé l'étude. L'étude comportait deux visites : une visite de sélection/collecte de données de référence et une visite de suivi postopératoire à 90 jours (± 30 jours).

Résumé des résultats de l'étude post-autorisation

L'analyse des principaux critères d'évaluation liés à l'innocuité a montré qu'il n'existait pas de différence statistiquement significative dans la proportion de sujets présentant des infections profondes du site opératoire entre le groupe du produit de soudure de la colonne vertébrale DuraSeal Exact et le groupe témoin (1,6 % contre 2,1 % ; p = 0,6160). Il n'existait pas de différence statistiquement significative dans la proportion de sujets présentant un EIG neurologique entre le groupe du produit de soudure de la colonne vertébrale DuraSeal Exact et le groupe témoin. Valeur p du quintile de coefficient de propension au test logarithme stratifié, test pour une différence de temps avant le premier événement entre les traitements : p = 0,207. Valeur p du quintile de coefficient de propension au test logarithme stratifié et centre, test pour une différence de temps avant le premier événement entre les traitements : p = 0,516.

Paramètre [1]	Statistiques	Groupe du produit de soudure de la colonne vertébrale (N = 489)	Groupe témoin (N = 435)	Valeur p [2]
Sujet présentant une infection du site opératoire				
n	n	463	426	0,2295
Non	n (%)	443(95,7)	414(97,2)	
Oui	n (%)	20(4,3)	12(2.8)	
Type d'infection du site opératoire				
Profonde	n (%)	7(1,6)	9(2,1)	0,6160 F
Superficielle	n (%)	13(2,8)	2(0,5)	0,0076 F
Espace de l'organe	n (%)	0(0,0)	1(0,2)	0,4792 F

Pour le critère d'évaluation principal, 58 sujets (6,6 %) (groupe du produit de soudure de la colonne vertébrale DuraSeal Exact : 30 [6,6 %] ; groupe témoin : 28 [6,5 %]) dans l'ensemble d'analyse conformément au protocole et 60 sujets (6,5 %) (groupe du produit de soudure de la colonne vertébrale DuraSeal Exact : 32 [6,5 %] ; groupe témoin : 28 [6,4 %]) de l'ensemble d'analyse de sécurité a présenté une fuite de LCR dans les 90 jours suivant l'intervention chirurgicale de la colonne vertébrale. Pour le groupe d'analyse conformément au protocole, l'estimation de la différence et son IC de 95 % (%) entre les groupes de traitement était de -0,9 (-3,7 ; 2,0) dans une analyse non stratifiée et de -0,5 (-3,4 ; 2,3) dans une analyse stratifiée par quintile de coefficient de propension. La limite supérieure d'un IC unilatéral de 95 % pour la différence de probabilité estimée de fuite de LCR entre les groupes de traitement à 90 jours après l'intervention (groupe du produit de soudure de la colonne vertébrale DuraSeal Exact - Groupe témoin) était de 2,0 % pour l'analyse non stratifiée et de 2,3 % pour l'analyse stratifiée par coefficient de propension, ce qui est bien inférieur à la marge de non-infériorité de 5 %) ; par conséquent, la conclusion de non-infériorité a été confirmée.

Paramètre	Groupe du produit de soudure de la colonne vertébrale (N = 452)	Groupe témoin (N = 434)	Différence dans la probabilité estimée de fuite de LCR entre les groupes de traitement à 90 jours postopératoire (DuraSeal - témoin) et IC de 95 %	
			Non stratifié	Stratifié par quintile de coefficient de propension
Nombre (%) de sujets présentant une fuite de LCR	30 (6,6%)	28 (6.5%)		
Probabilité estimée de fuite de LCR à 90 jours et IC de 95 % (%)	6,1 (4,2, 8,0)	7,0 (4,9, 9,1)	-0,9 (-3,7, 2,0)	-0,5 (-3,4, 2,3)

La détermination d'une fuite de LCR à l'examen clinique seul passera invariablement à côté de celles qui entraînent un pseudoméningocèle mais n'entraînent pas de fistule de LCR cutané ou de prélèvement de liquide sous-cutané proéminent ou évident. La détermination d'un pseudoméningocèle par neuroimagerie coïncidente peut révéler celles dont le volume est minimal ou sans fuite percutanée et, par conséquent, sans signification clinique. En tant que tel, toute conclusion est par conséquent au mieux seulement inférentielle et sa signification clinique indéterminée.

Les points forts de cette étude comprennent la grande taille de l'échantillon et le fait que les données reflètent la véritable pratique clinique pour la réparation durale. Cette étude est limitée par la nature rétrospective du groupe témoin, de sorte que les événements liés à l'innocuité sont moins susceptibles d'être identifiés que chez les patients recrutés de façon prospective.

MODE D'EMPLOI

Préparation du dispositif

1 Présentation :

Plateau du kit polymère

1a. Seringue pour diluant (étiquette bleue)

1b. Flacon de poudre

1c. Seringue de précurseur transparent

1d. Capuchon du piston

1e. Support de seringue

1f. Applicateur

1g. Embout de Vaporisateur (3)

Système d'administration : MicroMyst

1h. Applicateur MicroMyst (fournie séparément)

1i. Source de débit Integra (fournie séparément)

Système d'administration : applicateur à embout allongé

1j. Applicateur à embout allongé (fournie séparément)

2 Préparation du précurseur bleu

1. Sortez le plateau du kit polymère et l'applicateur de leur emballage externe respectif et introduisez-les dans le champ stérile.
2. Retirez le couvercle du plateau du kit polymère.
3. Retirez et jetez le capuchon de la seringue de diluant (étiquette bleue).
4. Appuyez sur le raccord fileté du capuchon du flacon (Figure 1).
5. Veillez à ce que la ligne rouge ne soit plus visible (Figure 2).
6. Vissez la seringue de diluant (étiquette bleue) sur le flacon de poudre, puis injectez le contenu de la seringue dans le flacon (Figure 3).
7. Secouez doucement l'ensemble flacon/seringue jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute (Figure 4).
8. Retournez l'ensemble flacon/seringue et aspirez le contenu du flacon dans la seringue (Figure 5).
9. Dévissez la seringue du flacon et jetez le flacon.
10. Retirez l'embout de la seringue de précurseur transparent.
11. Retirez l'excédent d'air des deux seringues.
12. Assurez-vous que le volume de précurseur dans chaque seringue est identique.

3 Assemblage de l'applicateur

13. Fixer les seringues de précurseurs transparent et bleu sur l'applicateur (figure 6).

14. Fixer le support de seringue, qui glisse sur les cylindres de seringue et les embouts de piston, sur les pistons des seringues sans diffuser de précurseurs dans l'applicateur. Tenir les seringues par les pistons tout en procédant à cette opération afin de ne diffuser aucun volume de précurseurs dans l'applicateur (figure 7).

15. Fixer un embout de vaporisateur sur l'applicateur (figure 8).

REMARQUE : Evitez de toucher le capuchon du piston avant l'application, afin d'éviter toute injection involontaire de précurseur et obturation de l'embout.

REMARQUE : Si la diffusion est interrompue et si l'embout du vaporisateur est bouché, retirez l'embout du vaporisateur, essuyez l'extrémité de l'applicateur, fixez un nouvel embout de vaporisateur et poursuivez la diffusion.

4 Lors de l'utilisation de l'applicateur

16. Diffuser les solutions sur le site cible en appliquant une pression ferme et égale sur le capuchon du piston. Une vaporisation initiale rapide, suivie d'un débit contrôlé plus lent, est recommandée (figure 9).

REMARQUE : Dans le champ opératoire, chaque fois que possible, vaporiser rapidement sur de la gaze et sans interrompre le débit, passer au site cible.

17. Continuer d'appliquer l'hydrogel jusqu'à ce qu'une couche d'hydrogel uniforme de 1 à 2 mm se soit formée.

REMARQUE : si la diffusion est interrompue et que l'embout du vaporisateur est bouché, retirer l'embout du vaporisateur, essuyer l'extrémité de l'applicateur, fixer un nouvel embout de vaporisateur et poursuivre la diffusion.

18. Un excès d'hydrogel peut être retiré à l'aide de ciseaux ou d'une interruption mécanique.

5 Assemblage de l'applicateur MicroMyst

Référez-vous au Mode d'emploi fourni avec l'applicateur MicroMyst.

19. Sortez l'ensemble de l'applicateur de l'emballage interne.

20. Retirez et jetez la gaine de protection sur l'axe de l'applicateur et la bande adhésive sur le conduit de l'applicateur.

21. Connectez le conduit de l'applicateur à la source de débit, puis ouvrez la source de débit.

22. Placez le support de seringue (E) sur les raccords de l'applicateur (Figure 4).

23. Vissez les seringues de précurseurs transparent et bleu sur l'applicateur (Figure 5).

24. Fixez le capuchon du piston (D) sur les pistons des seringues et glissez le support de seringue (E) le long des cylindres des seringues jusqu'à ce qu'il soit étroitement installé contre les côtés des seringues. (Figure 6)

25. L'axe métallique de l'applicateur peut être incliné afin d'améliorer l'accès ou la visualisation (Figure 7).

6 Assemblage de l'applicateur à embout allongé

Référez-vous au Mode d'emploi fourni avec l'applicateur à embout allongé

26. Sortez l'ensemble de l'applicateur de l'emballage interne.

27. Vissez les seringues de précurseurs transparent et bleu sur l'applicateur (Figure 2).

28. Placez le support de seringue (E) sur les raccords de l'applicateur, puis fixez le capuchon du piston (D) sur les pistons des seringues et glissez le support de seringue (E) le long des cylindres des seringues jusqu'à ce qu'il soit étroitement installé contre les côtés des seringues (Figure 3).

29. L'axe de l'applicateur peut être incline afin d'améliorer l'accès ou la visualisation (Figure 4).

Application de l'hydrogel

- Atteignez l'hémostase et minimisez le débit de fluides (LCR, sang) en provenance du site cible.
- Assurez-vous que les marges de 2 à 3 mm autour du bord défectueux ne comprennent aucun caillot de sang, réactif hémostatique et/ou tissu conjonctif détaché.
- L'épaisseur du gel doit être limitée à 1 à 2 mm. L'hydrogel DuraSeal peut grossir après l'application, il ne doit pas être utilisé dans des zones où des structures neurales pourraient être comprimées.
- La couleur bleue de l'hydrogel permet d'en jauger l'épaisseur. Lorsque l'épaisseur de l'hydrogel augmente de 2 mm, les vaisseaux épiduraux fins deviennent moins visibles.

REMARQUE : Dans le champ opératoire, chaque fois que possible, vaporisez rapidement sur de la gaze et sans interrompre le débit, passez au site cible.

7 Lors de l'utilisation de l'applicateur MicroMyst

30. Amorcez l'applicateur en distribuant un petit volume d'hydrogel en dehors du site cible jusqu'à ce que les deux précurseurs aient un débit régulier.

31. Enduisez le site cible d'une fine couche d'hydrogel en appuyant doucement sur l'embout du piston jusqu'à la formation d'une fine couche, d'environ 1 à 2 mm d'épaisseur (Figure 2).

Lors de l'utilisation de l'applicateur à embout allongé

32. Placez l'applicateur à une distance de 2 à 4 cm du site cible. Appliquez une pression ferme et égale au centre du capuchon du piston pour distribuer les précurseurs. Une vaporisation initiale rapide, suivie d'un débit contrôlé plus lent, est recommandée.

33. Continuez d'appliquer l'hydrogel jusqu'à la formation d'une couche d'hydrogel uniforme (1 à 2 mm).

34. L'application d'hydrogel au-delà des bords défectueux peut être retirée à l'aide de ciseaux ou d'une interruption mécanique. Une fois l'adhésif solidifié, une irrigation immédiate est autorisée.

ENTREPOSAGE

Le système d'adhésif DuraSeal Exact doit être entreposé à une température inférieure ou égale à 25 °C (77 °F).

Symbol	Definition
	Do not re-use
77°F 25°C	Upper limit of temperature
STERILE R	Sterilized using irradiation
Use by	Use by (YYYY-MM-DD)
LATEX	Not made with natural rubber latex
REF	Catalog number
LOT	Lot number
	Consult Instructions for Use
	Do not use if package is opened or damaged.
	Manufacturer
Rx ONLY	Caution: Federal (USA) law restricts this device to sale by or on the order of a physician or practitioner
STERILIZE	Do not re-sterilize
	Date of manufacture (YYYY-MM-DD)

Integra LifeSciences Corporation, 1100 Campus Road, Princeton, NJ 08540, ÉTATS-UNIS.

1-800-654-2873/ Outside the USA: 609-275-0500

integralife.com

CAR0000497 Rév 1 08/20 0723016-5

DuraSeal, MicroMyst, Integra and the Integra logo are registered trademarks of Integra LifeSciences Corporation or its subsidiaries in the United States and/or other countries.

©2020 Integra LifeSciences Corporation. Tous droits réservés.