PPL2121670-02 (2019-01-29)

XIENCE Sierra

Everolimus Eluting Coronary Stent System

CE
2797

Система за коронарен стент, излъчващ everolimus

Sistem de stent coronarian impregnat cu Everolimus

Набор для установки коронарного стента, выделяющего эверолимус

Everolimuusia vapauttava sepelvaltimostenttijärjestelmä

Abbott

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Graphical Symbols for Medical Device Labeling; Графични символи за етикетиране на медицински уреди; Simboluri grafice pentru etichetarea dispozitivelor medicale; Графические символы на этикетках медицинских изделий; Lääketieteellisten laitteiden tuotetarroissa esiintyvät symbolit



Manufacturer; Производител; Producător; Производитель; Valmistaja



Authorised representative in the European Community; Упълномощен представител в Европейската общност; Reprezentant autorizat în Comunitatea Europeană; Уполномоченный представитель в ЕС; Valtuutettu edustaja Euroopan yhteisössä



Use by; Годен до; Valabil până la; Использовать до; Viimeinen käyttöpäivä



Date of manufacture; Дата на производство; Data fabricației; Дата изготовления; Valmistuspäivämäärä



Non-pyrogenic; Непирогенен; Apirogen; Апирогенно; Pyrogeenitön



Do not use if package is damaged; Не използвайте, ако пакетът е повреден; Nu utilizați dacă ambalajul este deteriorat; Не использовать, если упаковка повреждена; Ei saa käyttää, jos pakkaus on vaurioitunut



Packaging unit; Опаковъчна единица; Unitate de ambalare; Упаковочная единица; Pakkausyksikkö



Stent post-dilatation limit; Допустима постдилатация на стента; Limită de post-dilatare a stentului; Предел постдилатации стента; Stentin laajennuksen jälkeinen raja



Catalogue number; Каталожен номер; Număr de catalog; Каталожный номер; Tuotenumero



Sterilized using ethylene oxide; Стерилизиран с етиленов оксид; Sterilizat cu etilen-oxid; Стерилизовано этиленоксидом; Steriloitu eteenioksidilla



Batch code; Партиден номер; Codul lotului; Номер серии; Eräkoodi



Inner diameter; Вътрешен диаметър; Diametru interior; Внутренний диаметр; Sisäläpimitta



Temperature limitation; Температурни граници; Limitare de temperatură; Температурные ограничения; Lämpötilarajoitus



Do not resterilize; Не стерилизирайте повторно; A nu se resteriliza; Не подлежит повторной стерилизации; Ei saa steriloida uudelleen



Do not reuse; Не използвайте повторно; A nu se reutiliza; Для одноразового использования; Ei saa käyttää uudelleen



MR Conditional; Безопасен при определени условия на ЯМР; Acceptabil pentru RMN; Не является противопоказанием к проведению МРТ; MRI-ehdollinen



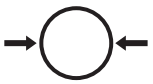
French size; Френски размер; Dimensiune franceză; «Французская» шкала размеров или шкала Шаррьера; Fr-koko



Consult instructions for use; Вижте инструкциите за употреба; Consultați instrucțiunile de utilizare; Ознакомьтесь с инструкциями по применению; Katso käyttöohjeita



Stent length; Дължина на стента; Lungimea stentului; Длина стента; Stentin pituus



Outer diameter; Външен диаметър; Diametru exterior; Внешний диаметр; Ulkoläpimitta



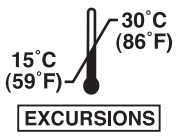
Keep away from sunlight; Пазете от слънчева светлина; A se feri de lumina solară; Беречь от солнечных лучей; Säilytettävä suojattuna auringonvalolta



Keep dry; Пазете на сухо място; A se feri de umiditate; Беречь от влаги; Säilytettävä kuivassa



Guiding catheter; Водещ катетър; Cateter de ghidare; Проводниковый катетер; Ohjainkatetri



Excursions permitted to temperature range; Допустими температурни отклонения; Deviații permise până la intervalul de temperatură de; Допустимый диапазон температур; Poikkeamat sallittu lämpötila-alueella

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

English 4
Български / Bulgarian 10
Română / Romanian 18
Русский / Russian 25
Suomi / Finnish 34

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

XIENCE Sierra

Everolimus Eluting Coronary Stent System

INFORMATION FOR PRESCRIBERS
Table of Contents

1.0 DEVICE DESCRIPTION
Table 1-1: Product Name and Sizes
Table 1-2: Drug Content in the XIENCE Sierra Everolimus Eluting Coronary Stents
Table 1-3: *In vitro* Device Specifications
2.0 INDICATIONS
3.0 CONTRAINDICATIONS
4.0 WARNINGS
5.0 PRECAUTIONS
5.1 Stent Handling
5.2 Stent Placement
5.3 Use in Conjunction with Other Procedures
5.4 Stent / System Removal
5.5 Post Implant
5.6 Use in Special Populations
5.6.1 Pregnancy
5.6.2 Lactation
5.6.3 Pediatric use
5.7 Magnetic Resonance Imaging (MRI) Safety Information
5.8 Drug Interactions
5.9 Immune Suppression Potential
5.10 Lipid Elevation Potential
6.0 DRUG INFORMATION
6.1 Interactions with Drugs or Other Substances
6.2 Pregnancy
6.3 Lactation
7.0 POTENTIAL ADVERSE EVENTS
8.0 PATIENT SELECTION AND TREATMENT
8.1 Individualization of Treatment
9.0 CLINICIAN USE INFORMATION
9.1 Inspection Prior to Use
9.2 Materials Required
9.3 Preparation
9.3.1 Packaging Removal
9.3.2 Guide Wire Lumen Flush
9.3.3 Delivery System Preparation
9.4 Delivery Procedure
9.5 Deployment Procedure
9.6 Removal Procedure
9.7 Post-deployment Dilation of Stent Segments
10.0 SPIRIT AND XIENCE FAMILY OF CLINICAL TRIALS
10.1 Pre-Market Clinical Trials
Table 10.1-1: SPIRIT Family of XIENCE V Clinical Trial Designs (Pre-market)
Table 10.1-2: SPIRIT Family of Clinical Trials Angiographic Results (Pre-market)
Table 10.1-3: SPIRIT Family of Clinical Trials Principal 1-Year Clinical Outcomes (Pre-market)
Table 10.1-4: SPIRIT Family of Clinical Trials Principal Clinical Outcomes from Latest Follow-up (Pre-market)
10.2 Post-Market Clinical Trials
Table 10.2-1: SPIRIT and XIENCE V Family Clinical Trial Designs (Post-market)
Table 10.2-2: SPIRIT and XIENCE V Family of Trials Principal Clinical Outcomes (Post-market)
10.3 Pooled Clinical Trials Analysis for Stent Thrombosis Subsequent to DAPT Interruption / Discontinuation
Table 10.3-1: Stent Thrombosis (ARC Definite / Probable) Subsequent to DAPT Interruption / Discontinuation through 730 days Versus No Interruption; Pooled Data from 7 Pre- and Post-market Trials
11.0 HOW SUPPLIED
12.0 PATENTS AND TRADEMARKS

1.0 DEVICE DESCRIPTION

The XIENCE Sierra Everolimus Eluting Coronary Stent System (EECSS) includes:

A pre-mounted L-605 cobalt chromium (CoCr) alloy XIENCE Sierra stent with a coating that consists of a blend of the anti-proliferative drug everolimus and polymers. The product family consists of:

Table 1-1: Product Name and Sizes

Product Name	Stent Diameter (mm)	Stent Length (mm)
XIENCE Sierra	2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25, 3.5, 4.0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

The available dose of everolimus on the stent varies by size as follows:

Table 1-2: Drug Content in the XIENCE Sierra Everolimus Eluting Coronary Stents

Stent Diameter (mm)	Stent Length (mm)	Drug Dose (µg)
2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25	8	39
2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25	12	58
2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25	15	72
2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25	18	85
2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25	23	111
2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25	28	131
2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25	33	157
2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25	38	177

Stent Diameter (mm)	Stent Length (mm)	Drug Dose (µg)
3.5, 4.0	8	53
3.5, 4.0	12	72
3.5, 4.0	15	99
3.5, 4.0	18	117
3.5, 4.0	23	145
3.5, 4.0	28	181
3.5, 4.0	33	209
3.5, 4.0	38	236

- Two radiopaque markers, located underneath the balloon, fluoroscopically mark the working length of the balloon and the expanded stent length.
- Two proximal delivery system shaft markers (95 cm and 105 cm proximal to the distal tip) indicate the relative position of the delivery system to the end of the brachial or femoral guiding catheter. Working catheter length is 145 cm.
- A shaft color change denotes the guide wire exit notch.

Table 1-3: *In vitro* Device Specifications

Stent Diameter (mm)	Stent Length (mm)	* Minimum Guiding Catheter Compatibility (ID)	** *in vitro* Stent Nominal Pressure		Rated Burst Pressure (RBP)		Stent Free Area (%)
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2.0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1.42 mm)	9	912	16	1621	81
2.25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1.42 mm)	9	912	16	1621	83
2.5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1.42 mm)	9	912	16	1621	84
2.75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1.42 mm)	12	1216	16	1621	86
3.0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1.42 mm)	12	1216	16	1621	87
3.25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1.42 mm)	12	1216	16	1621	88
3.5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1.42 mm)	12	1216	16	1621	84
4.0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1.42 mm)	12	1216	16	1621	86

* See individual manufacturer specifications for (F) equivalent.

** Assure full deployment of the stent (see *Section 9.5 Deployment Procedure*). Deployment pressures should be based on lesion characteristics.

2.0 INDICATIONS

The XIENCE Sierra Everolimus Eluting Coronary Stent System is indicated for improving coronary luminal diameter in the following:

- Patients with symptomatic ischemic heart disease due to discrete *de novo* native coronary artery lesions.
- For restoring coronary flow in patients experiencing acute myocardial infarction who present within 12 hours of symptom onset.
- For the treatment of patients with concomitant diabetes, acute coronary syndrome, dual vessel lesions (two lesions in two different epicardial vessels), lesions residing within small coronary vessels; lesions where treatment results in the jailing of side branches (lesions with a side branch < 2 mm in diameter or an ostial stenosis < 50%); for the treatment of elderly patients (age ≥ 65), and for treatment of both men and women.
- For the treatment of patients presenting with in-stent restenosis in coronary artery lesions; chronic total occluded coronary artery lesions (defined as coronary artery lesions with TIMI flow 0 and lasting longer than 3 months); and coronary artery bifurcation lesions.

In all cases, the treated lesion length should be less than the nominal stent length (8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm, 33 mm, or 38 mm) with a reference vessel diameter of ≥ 2.00 mm and ≤ 4.25 mm.

3.0 CONTRAINDICATIONS

The XIENCE Sierra Everolimus Eluting Coronary Stent System is contraindicated for use in:

- Patients who cannot tolerate, including allergy or hypersensitivity to, procedural anticoagulation or the post procedural antiplatelet regimen.
- Patients with hypersensitivity or contraindication to everolimus or structurally related compounds, or known hypersensitivity to stent components (cobalt, chromium, nickel, tungsten, acrylic, fluoropolymers), or with contrast sensitivity.

4.0 WARNINGS

- For single use only. Do not resterilize or reuse. Note the product "Use by" date on the package.
- It is not recommended to treat patients having a lesion that prevents complete inflation of an angioplasty balloon.
- Antiplatelet therapy should be administered post-procedure (See *Section 8.1, Individualization of Treatment*).
- This product should not be used in patients who are not likely to comply with the recommended antiplatelet therapy.
- Judicious selection of patients is necessary, since the use of this device carries the associated risk of stent thrombosis, vascular complications, and / or bleeding events.

5.0 PRECAUTIONS

5.1 Stent Handling

- Implantation of the stent should be performed only by physicians who have received appropriate training.
- Stent placement should only be performed at centers where emergency coronary artery bypass graft (CABG) is available.
- **The foil pouch is not a sterile barrier.** The inner header bag (pouch) within the foil pouch is the sterile barrier. **Only the contents of the inner pouch should be considered sterile. The outside surface of the inner pouch is NOT sterile.**
- To confirm sterility has been maintained, ensure that the inner package sterile barrier has not been opened or damaged prior to use.
- Care should be taken to control the guiding catheter tip during stent delivery, deployment, and balloon withdrawal. Before withdrawing the stent delivery system, visually confirm complete balloon deflation by fluoroscopy to avoid guiding catheter movement into the vessel and subsequent arterial damage.
- Special care must be taken not to handle or in any way disrupt the stent on the balloon. This is most important during catheter removal from packaging, placement over the guide wire, and advancement through the rotating hemostatic valve adapter and guiding catheter hub.
- **Do not manipulate, touch, or handle the stent,** as this may cause coating damage, contamination, or dislodgement of the stent from the delivery balloon.
- Use only the appropriate balloon inflation media. Do not use air or any gaseous medium to inflate the balloon, as this may cause uneven expansion and difficulty in deployment of the stent. If gaseous medium is used and balloon rupture occurs, there is the potential of causing air embolism and / or vessel injury.

5.2 Stent Placement

- Use guiding catheters which have lumen sizes that are suitable to accommodate the stent delivery system.
- Do not prepare or pre-inflate the delivery system prior to stent deployment other than as directed. Use balloon purging technique described under *Section 9.3.3, Delivery System Preparation.*
- When pre-dilatation is performed, an appropriate balloon size should be used. Failure to do so may increase the difficulty of stent placement and cause procedural complications.
- The decision to pre-dilate the lesion with an appropriate sized balloon should be based on patient and lesion characteristics. Direct stenting in less complex coronary lesions has been shown to be as effective and safe as stenting with pre-dilation for device lengths up to 28 mm in real-world settings. If pre-dilation is performed, limit the length of pre-dilation by the PTCA balloon to avoid creating a region of vessel injury that is outside the boundaries of the implanted stent.
- When introducing the delivery system into the vessel, do not induce negative pressure on the delivery system. This may cause dislodgement of the stent from the balloon.
- Do not torque the catheter more than one (1) full turn.
- Implanting a stent may lead to dissection of the vessel distal and / or proximal to the stent, and may cause abrupt closure of the vessel, requiring additional intervention (CABG, further dilation, placement of additional stents, or other).
- An unexpanded stent may be retracted into the guiding catheter one time only. An unexpanded stent should not be reintroduced into the artery once it has been pulled back into the guiding catheter. Subsequent movement in and out through the distal end of the guiding catheter should not be performed, as the stent may be damaged or dislodged during retraction back into the guiding catheter.
- Should resistance be felt at any time during removal of the undeployed coronary stent system, please refer to the steps provided in *Section 5.4 Stent / System Removal.*
- Do not expand the stent if it is not properly positioned in the vessel. (See *Section 5.4 Stent / System Removal*)
- The inflated balloon diameter of the system used to deploy the stent should approximate the diameter of the vessel. Oversizing of the stent can result in a ruptured vessel. To ensure full expansion of the stent, the balloon should be inflated to a minimum of nominal pressure.
- Do not exceed the Rated Burst Pressure (RBP) as indicated on product label. Monitor balloon pressures inflation. Use of pressures higher than specified on product label may result in a ruptured balloon with possible intimal damage and dissection.
- When performed, post-dilatation should be performed at high pressure with a noncompliant balloon.
- Under-expansion of the stent may result in stent movement. Care must be taken to properly size the stent to ensure that the stent is in full contact with the arterial wall upon deflation of the balloon. All efforts should be made to assure that the stent is not under dilated. Refer to *Section 9.0 Clinician Use Information*.
- Placement of a stent has the potential to compromise side branch patency.
- Stent retrieval methods (use of additional wires, snares, and / or forceps) may result in additional trauma to the coronary vasculature and / or the vascular access site.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Complications may include bleeding, hematoma, or pseudoaneurysm.

- When treating multiple lesions within the same vessel, stent the distal lesion prior to stenting the proximal lesion. Stenting in this order obviates the need to cross the proximal stent during placement of the distal stent, and reduces the chance of damaging or dislodging the proximal stent.
- When multiple DES stents are required, only stent material with similar composition (e.g., XIENCE Everolimus Eluting Coronary family Stents with the identical cobalt-chromium stent substrate and identical drug-eluting polymer coating) should be used. Potential interaction with other drug-eluting stents or coated stents has not been evaluated, and should be avoided. Placing multiple stents of different metals in contact with each other may increase the potential for corrosion *in vivo*, although *in vitro* corrosion tests using an L-605 CoCr alloy stent in combination with a 316L stainless steel alloy stent did not appear to increase corrosion.
- The extent of the patient's exposure to drug and polymer is directly related to the number of stents implanted. A patient can receive up to four XIENCE Sierra Everolimus Eluting Coronary Stents or other everolimus eluting coronary stents from the XIENCE family (i.e., XIENCE V, XIENCE PRIME, XIENCE Xpedition, XIENCE Alpine) depending on the number of vessels treated and the lesion length. Those patients receiving bailout stenting will receive additional XIENCE family stents. The use of multiple XIENCE family stents will result in the patient receiving larger amounts of drug and polymer.
- The safety and effectiveness of the XIENCE Sierra Everolimus Eluting Coronary Stent in patients with prior brachytherapy of the target lesion or the use of brachytherapy for treated site restenosis in a XIENCE Sierra Everolimus Eluting Coronary family stent have not been established. Both vascular brachytherapy and the XIENCE Sierra Everolimus Eluting Coronary family stents alter arterial remodeling. The potential combined effect on arterial remodeling by these two treatments is not known.

5.3 Use in Conjunction with Other Procedures

- While vessel preparation in complex lesions may include the use of various mechanical atherectomy devices,the safety and effectiveness of the XIENCE Sierra stents have not been established in clinical trials with use of either mechanical atherectomy devices (directional atherectomy catheters, rotational atherectomy catheters) or laser angioplasty catheters.

5.4 Stent / System Removal

- **Stent delivery system removal prior to stent deployment:**
  If removal of a stent system is required prior to deployment, ensure that the guide catheter is coaxially positioned relative to the stent delivery system, and cautiously withdraw the stent delivery system into the guiding catheter. Should unusual resistance be felt at any time when withdrawing the stent into the guide catheter, the stent delivery system and the guide catheter should be removed as a single unit. This should be done under direct visualization with fluoroscopy.
- **Withdrawal of the stent delivery system / post-dilatation balloon from the deployed stent:**

1. Deflate the balloon by pulling negative on the inflation device. Larger and longer balloons will take more time (up to 30 seconds) to deflate than smaller and shorter balloons. Confirm balloon deflation under fluoroscopy and wait 10 – 15 seconds longer.
2. Position the inflation device to "negative" or "neutral" pressure.
3. Stabilize guide catheter position just outside coronary ostium and anchor in place. Maintain guide wire placement across stent segment.
4. Gently remove the stent delivery system / post-dilatation balloon with slow and steady pressure.
5. Tighten the rotating hemostatic valve.

Notes:

1) If during withdrawal of the catheter from the deployed stent, resistance is encountered, use the following steps to improve balloon rewrap:

- Re-inflate the balloon up to nominal pressure.
- Repeat steps 1 through 5 above.

2) After successful withdrawal of the balloon from the deployed stent, should any resistance be felt at any time when withdrawing the stent delivery system or post-dilatation balloon into the guide catheter, remove the entire system as a single unit.

- Failure to follow these steps and / or applying excessive force to the delivery system can potentially result in loss or damage to the stent and / or delivery system components.
- If it is necessary to retain guide wire position for subsequent artery / lesion access, leave the guide wire in place and remove all other system components.

5.5 Post Implant

- If necessary to cross a newly deployed stent with a guide wire, balloon, delivery system, or imaging catheters, exercise care to avoid disrupting the stent geometry.
- Subsequent restenosis may require repeat dilatation of the arterial segment containing the stent. The long-term outcome following repeat dilatation of stents is unknown at present.
- If the patient requires imaging, see *Section 5.7 Magnetic Resonance Imaging (MRI) Safety Information.*

5.6 Use in Special Populations

5.6.1 Pregnancy

Pregnancy Category C: see *Section 6.2 Pregnancy.* This product has not been tested in pregnant women or in men intending to father children. Effects on the developing foetus have not been studied. Effects of a XIENCE V on pre-natal and post-natal rat development were no different than the controls. When administered at oral doses of 0.1 mg/kg or above to animals, everolimus has shown reproductive toxicity effects including embryo toxicity and foetotoxicity[1]. Effective contraception is recommended to be initiated before implanting and continued for one year after implantation. While there is no contraindication, the risks and reproductive effects are unknown at this time[1].

5.6.2 Lactation

See *Section 6.3 Lactation*. It is unknown whether everolimus is distributed in human milk. A decision should be made whether or not to discontinue nursing prior to stent implantation, considering the importance of the stent to the mother.

5.6.3 Pediatric use

The safety and effectiveness of the XIENCE Sierra stent in pediatric subjects have not been established.

[1] Certican® UK label Mar 2015, Afinitor® EU authorization SPC Dec 2014, Votubia® EU SPC Sept 2014, Afinitor® US label Jan 2015, and Zortress® US label Sept 2015. Refer to www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu, and www.fda.gov for the most recent versions of these SPC/labels.

5.7 Magnetic Resonance Imaging (MRI) Safety Information

Non-clinical testing has demonstrated that the XIENCE Sierra stent, in single and in overlapped configurations up to 71 mm in length, are MR Conditional. A patient with this device can be scanned in an MR system under the following conditions:

- Static magnetic field of 1.5 or 3 Tesla
- Maximum Spatial gradient field of 3000 Gauss/cm
- Maximum MR System reported whole-body-averaged specific absorption rate (SAR) of 2.0 W/kg (normal operating mode)

Under the scan conditions defined above, the XIENCE Sierra stents are expected to produce a maximum temperature rise of less than 4.5ºC after 15 minutes of continuous scanning.

In non-clinical testing, the image artifact caused by the device extends approximately 6 mm from the XIENCE Sierra stent when imaged with a gradient echo or spin echo pulse sequence and a 3T MRI system.

5.8 Drug Interactions

See *Section 6.1 Interactions with Drugs or Other Substances*. Several drugs are known to affect everolimus metabolism, and other drug interactions may also occur. Everolimus is known to be a substrate for both cytochrome P4503A4 (CYP3A4) and P-glycoprotein (PgP). Everolimus absorption and subsequent elimination may be influenced by drugs that affect these pathways. Everolimus has also been shown to reduce the clearance of some prescription medications when administered orally along with cyclosporine (CsA). Formal drug interaction studies have not been performed with the XIENCE Sierra stent because of limited exposure to everolimus eluted from the stent. Therefore, due consideration should be given to the potential for both systemic and local drug interactions in the vessel wall, when deciding to place the XIENCE Sierra stent in a patient taking a drug with known interaction with everolimus, or when deciding to initiate therapy with such a drug in a patient who has recently received the XIENCE Sierra stent.

5.9 Immune Suppression Potential

Everolimus, the XIENCE Sierra stent active ingredient, is an immunosuppressive agent. Immune suppression was not observed in the SPIRIT and XIENCE family of clinical trials. However, for patients who receive several XIENCE Sierra devices simultaneously, it may be possible for everolimus systemic concentrations to approach immunosuppressive levels temporarily, especially in patients who also have hepatic insufficiency or who are taking drugs that inhibit CYP3A4 or P-glycoprotein. Therefore, consideration should be given to patients taking other immunosuppressive agents or who are at risk for immune suppression.

5.10 Lipid Elevation Potential

Oral everolimus use in renal transplant and advanced renal cell carcinoma patients was associated with increased serum cholesterol and triglyceride levels, which in some cases required treatment. The effect was seen with both low and high dose prolonged oral therapy in a dose related manner. When used according to the indications for use, exposure to systemic everolimus concentrations from the XIENCE Sierra stent is expected to be significantly lower than concentration exposure usually obtained in transplant patients. Increased serum cholesterol and triglyceride levels were not observed in the SPIRIT and XIENCE family of clinical trials. Oral administration of everolimus in combination with cyclosporine has been associated with increased serum cholesterol and triglyceride levels.

6.0 DRUG INFORMATION

6.1 Interactions with Drugs or Other Substances

Everolimus is extensively metabolized by the cytochrome P4503A4 (CYP3A4) in the gut wall and liver, and is a substrate for the countertransporter P-glycoprotein. Everolimus has also been shown to reduce the clearance of some prescription medications when it was administered orally along with cyclosporine (CsA). Hence, everolimus, when prescribed as an oral medication, may interact with other medications that include (but are not restricted to) inhibitors and inducers of CYP3A4 isozymes; absorption and subsequent elimination of everolimus may be influenced by drugs that affect these pathways. Formal drug interaction studies have not been performed with the XIENCE Sierra or XIENCE V stents because of limited systemic exposure to everolimus eluted from XIENCE V. However, consideration should be given to the potential for both systemic and local drug interactions in the vessel wall when deciding to place the XIENCE Sierra stent in a subject taking a drug with known interaction with everolimus.

Everolimus, when prescribed as an oral medication, may interact with the following drugs or foods[1]:

- CYP3A4 / P-glycoprotein isozyme inhibitors
  - Antifungal agents (e.g., fluconazole, ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole)
  - Macrolide antibiotics (e.g., erythromycin, clarithromycin, telithromycin)
  - Calcium channel blockers (e.g., verapamil, nicardipine, diltiazem)
  - Protease inhibitors (e.g., ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir)
  - Other (e.g., cyclosporine, nefazodone, cisapride, metoclopramide, bromocriptine, cimetidine, danazol, sildenafil, terfenadine, astemizole, grapefruit / grapefruit juice, digoxin)
- CYP3A4 / P-glycoprotein isozyme inducers
  - Antibiotics (e.g., rifampin, rifabutin, ciprofloxacin, ofloxacin)
  - Anticonvulsants (e.g., carbamazepine, phenobarbital, phenytoin)
  - Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (e.g., efavirenz, nevirapine)
  - Glucocorticoids (e.g., dexamethasone, prednisone, prednisolone)
  - HMGCoA reductase inhibitors (simvastatin, lovastatin)
  - Other (e.g., St. John's Wort)

For more detailed drug interaction information, please reference the most recent everolimus drug label[1].

6.2 Pregnancy

Pregnancy Category C: There are no adequate everolimus or XIENCE Sierra stent-related studies in pregnant women. Effects of a similar stent, XIENCE V, on pre-natal and post-natal rat development were no different than the controls. When administered at oral doses of 0.1 mg/kg or above to animals, everolimus has shown reproductive toxicity effects including embryotoxicity and foetotoxicity[1]. Effective contraception is recommended to be initiated before implanting a XIENCE Sierra stent and continued for one year post-implantation. The XIENCE Sierra stent should be used in pregnant women only if potential benefits of the stent outweigh potential risks.

The safety of the XIENCE Sierra stent has not been evaluated in males intending to father children.

6.3 Lactation

It is unknown whether everolimus is distributed in human milk. Also, everolimus pharmacokinetic and safety profiles have not been determined in infants. Consequently, mothers should be advised of potential serious adverse reactions to everolimus in nursing infants. Prior to XIENCE Sierra stent implantation, decisions should be made regarding whether to discontinue nursing or conduct an alternate percutaneous coronary intervention procedure.

7.0 POTENTIAL ADVERSE EVENTS

Adverse events that may be associated with PCI treatment procedures and the use of a stent in native coronary include, but are not limited to, the following:

- Allergic reaction or hypersensitivity to latex, contrast agent, anesthesia, device materials (cobalt, chromium, nickel, tungsten, acrylic, and fluoropolymers), and drug reactions to everolimus, anticoagulation, or antiplatelet drugs
- Vascular access complications which may require transfusion or vessel repair, including:
  - Catheter site reactions
  - Bleeding (ecchymosis, oozing, hematoma, hemorrhage, retroperitoneal hemorrhage)
  - Arteriovenous fistula, pseudoaneurysm, aneurysm, dissection, perforation / rupture
  - Embolism (air, tissue, plaque, thrombotic material or device)
  - Peripheral nerve injury
  - Peripheral ischemia
- Coronary artery complications which may require additional intervention, including:
  - Total occlusion or abrupt closure
  - Arteriovenous fistula, pseudoaneurysm, aneurysm, dissection, perforation / rupture
  - Tissue prolapse / plaque shift
  - Embolism (air, tissue, plaque, thrombotic material, or device)
  - Coronary or stent thrombosis (acute, subacute, late, very late)
  - Stenosis or restenosis.
- Pericardial complications which may require additional intervention, including:
  - Cardiac tamponade
  - Pericardial effusion
  - Pericarditis
- Cardiac arrhythmias (including conduction disorders, aspecific, atrial and ventricular arrhythmias) Cardiac ischemic conditions (including myocardial ischemia, myocardial infarction (including acute), coronary artery spasm, and unstable or stable angina pectoris)
- Stroke / cerebrovascular accident (CVA) and Transient Ischemic Attack (TIA)
- System organ failures:
  - Cardio-respiratory arrest
  - Cardiac failure
  - Cardiopulmonary failure (including pulmonary edema)
  - Renal Insufficiency / failure
  - Shock
- Blood cell disorders (including Heparin Induced Thrombocytopenia [HIT])
- Hypotension / hypertension
- Infection
- Nausea and vomiting
- Palpitations, dizziness, and syncope
- Chest pain
- Fever
- Pain
- Death

Adverse events associated with daily oral administration of everolimus in doses varying from 1.5 mg to 10 mg daily can be found in the Summary of Product Characteristics (SPC) and labels for the drug[1]. The risks described below include the anticipated adverse events relevant for the cardiac population referenced in the contraindications, warnings and precaution sections of the everolimus labels / SPCs and / or observed at incidences $\geq$ 10% in clinical trials with oral everolimus for different indications. Please refer to the drug SPCs and labels for more detailed information and less frequent adverse events:

- Abdominal pain
- Anemia
- Angioedema (increased risk with concomitant ACE inhibitor use)
- Arterial thrombotic events
- Bleeding and coagulopathy (including Hemolytic Uremic Syndrome [HUS], Thrombotic Thrombocytopenic Purpura [TTP], and thrombotic microangiopathy – increased risk with concomitant cyclosporine use)
- Constipation
- Cough
- Diabetes mellitus
- Diarrhea
- Dyspnea
- Embryo-fetal toxicity
- Erythema
- Erythroderma
- Headache
- Hepatic Artery Thrombosis (HAT)
- Hepatic disorders (including hepatitis and jaundice)
- Hypersensitivity to everolimus active substance, or to other rapamycin derivates
- Hypertension
- Infection (bacterial, fungal, viral or protozoan infections, including infections with opportunistic pathogens). Polyoma virus-associated nephropathy (PVAN) JC virus associated progressive multiple leukoencephalopathy (PML), fatal infections and sepsis have been reported in patients treated with oral everolimus.
- Kidney arterial and venous thrombosis
- Laboratory test alterations (elevations of serum creatinine, proteinuria, hypokalemia; hyperglycemia, dyslipidemia including hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia; abnormal liver function tests; decreases in hemoglobin, lymphocytes, neutrophils, and platelets)
- Lymphoma and skin cancer
- Nausea
- Nephrotoxicity (in combination with cyclosporine)
- Non-infectious pneumonitis (including interstitial lung disease)
- Oral ulcerations
- Pain
- Pancreatitis
- Pericardial effusion
- Peripheral edema
- Pleural effusion

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Pneumonia
- Pyrexia
- Rash
- Renal failure
- Upper respiratory tract infection
- Urinary tract infection
- Venous thromboembolism
- Vomiting
- Wound healing complications (including wound infections and lymphocele)

8.0 PATIENT SELECTION AND TREATMENT

8.1 Individualization of Treatment

The risks and benefits described above should be considered for each patient before using a device from the family of XIENCE EECSS. Patient selection factors to be assessed should include judgment regarding risk of antiplatelet therapy. Special consideration should be given to those patients with recently active gastritis or peptic ulcer disease.

Antiplatelet drugs should be used in combination with the XIENCE EECSS, per the guidelines from the American College of Cardiology, American Heart Association, and Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (ACC/AHA/SCAI) and ESC guidelines. Physicians should use the information from the large body of clinical evidence for XIENCE stents, coupled with the current literature on drug-eluting stents, current guidelines and the specific needs of individual patients, to determine the specific antiplatelet / anticoagulation regimen to be used for their patients in general practice.

Current guidelines for the DAPT discontinuation should be followed and are recommended. The decision to interrupt or discontinue DAPT is the responsibility of the treating physician, taking into consideration the individual patient's condition. In case an unanticipated interruption or discontinuation of DAPT is required any time after one month following XIENCE coronary stent implantation, two-year data from the XIENCE coronary clinical trials show low stent thrombosis rates and no observed increased risk for stent thrombosis.

It is very important that the patient comply with the post-procedural antiplatelet recommendations. Premature discontinuation of prescribed antiplatelet medication could result in a higher risk of thrombosis, myocardial infarction, or death. Prior to percutaneous coronary intervention (PCI), if a surgical or dental procedure is anticipated that requires early discontinuation of antiplatelet therapy, the interventionalist and patient should carefully consider whether a drug-eluting stent and its associated recommended antiplatelet therapy is the appropriate PCI choice. Following PCI, should a surgical or dental procedure be recommended, the risks and benefits of the procedure should be weighed against the possible risk associated with premature discontinuation of antiplatelet therapy.

Patients who require premature discontinuation of antiplatelet therapy secondary to significant active bleeding, should be monitored carefully for cardiac events and, once stabilized, have their antiplatelet therapy restarted as soon as possible per the discretion of their treating physicians.

9.0 CLINICIAN USE INFORMATION

9.1 Inspection Prior to Use

1. Carefully inspect the sterile package before opening and check for damage to the sterile barrier. Do not use if the integrity of the sterile package has been compromised.
2. Do not use after the "Use by" date.
3. Tear open the foil pouch and remove the inner pouch.

Note: The outside of the inner pouch is NOT sterile. Open the inner pouch and pass or drop the product into the sterile field using an aseptic technique.

4. Prior to using the XIENCE Sierra EECSS, carefully remove the system from the package and inspect for bends, kinks, and other damage. Verify that the stent does not extend beyond the radiopaque balloon markers. Do not use if any defects are noted. However, do not manipulate, touch, or handle the stent, which may cause coating damage, contamination, or stent dislodgement from the delivery balloon.

Note: At any time during use of the XIENCE Sierra EECSS, if the stainless steel proximal shaft has been bent or kinked, do not continue to use the catheter.

9.2 Materials Required

- Appropriate arterial sheath
- Appropriate guiding catheter(s)
- 2 – 3 syringes (10 – 20 cc)
- 1,000 u/500 cc heparinized normal saline (HepNS)
- Rotating hemostatic valve with appropriate minimum inner diameter (0.096 inch [2.44 mm])
- 0.014 inch (0.36 mm) x 175 cm (minimum length) guide wire
- Guide wire introducer
- Contrast diluted 1:1 with heparinized normal saline
- Inflation device
- Appropriate sized pre-dilatation angioplasty balloon
- Appropriate sized post-dilatation noncompliant angioplasty balloon
- Three-way stopcock
- Torque device
- Appropriate anticoagulation and antiplatelet drugs

9.3 Preparation

9.3.1 Packaging Removal

Note: The foil pouch is not a sterile barrier. The inner header bag (pouch) within the foil pouch is the sterile barrier. Only the contents of the inner pouch should be considered sterile. The outside surface of the inner pouch is NOT sterile.

1. Carefully remove the delivery system from its protective tubing for preparation of the delivery system. When using a rapid exchange (RX) system, do not bend or kink the hypotube during removal.
2. Remove the product mandrel and protective stent sheath by grasping the catheter just proximal to the stent (at the proximal balloon bond site), and with the other hand, grasp the stent protector and gently remove distally. If unusual resistance is felt during product mandrel and stent sheath removal, do not use this product and replace with another. Follow product returns procedure for the unused device.

9.3.2 Guide Wire Lumen Flush

1. Flush the guide wire lumen with HepNS until fluid exits the guide wire exit notch.

Note: Avoid manipulation of the stent while flushing the guide wire lumen, as this may disrupt the placement of the stent on the balloon.

9.3.3 Delivery System Preparation

1. Prepare an inflation device / syringe with diluted contrast medium.
2. Attach an inflation device / syringe to the stopcock; attach it to the inflation port of the product. Do not bend the product hypotube when connecting to the inflation device / syringe.
3. With the tip down, orient the delivery system vertically.
4. Open the stopcock to delivery system; pull negative for 30 seconds; release to neutral for contrast fill.
5. Close the stopcock to the delivery system; purge the inflation device / syringe of all air.
6. Repeat steps 3 through 5 until all air is expelled. If bubbles persist, do not use the product.
7. If a syringe was used, attach a prepared inflation device to stopcock.
8. Open the stopcock to the delivery system.
9. Leave on neutral.

Note: While introducing the delivery system into the vessel, do not induce negative pressure on the delivery system. This may cause dislodgement of the stent from the balloon.

Note: If air is seen in the shaft, repeat *Section 9.3.3 Delivery System Preparation*, steps 3 through 5, to prevent uneven stent expansion.

9.4 Delivery Procedure

1. Prepare the vascular access site according to standard practice.
2. The decision to pre-dilate the lesion with an appropriate sized balloon should be based on patient and lesion characteristics. **If pre-dilatation is performed,** limit the length of pre-dilation by the PTCA balloon to avoid creating a region of vessel injury that is outside the boundaries of the XIENCE Sierra stent.
3. For long lesions, size the stent to the diameter of the most distal portion of the vessel.

Note: If choosing between two stent diameters for tight lesions, choose the smaller diameter stent and inflate. See product label for compliance information.

4. Maintain neutral pressure on the inflation device attached to the delivery system. Open the rotating hemostatic valve as wide as possible.
5. Backload the delivery system onto the proximal portion of the guide wire while maintaining guide wire position across the target lesion.
6. Carefully advance the delivery system into the guiding catheter and over the guide wire to the target lesion. When using a Rapid Exchange (RX) system, be sure to keep the hypotube straight. Ensure guiding catheter stability before advancing the stent system into the coronary artery.

Note: If unusual resistance is felt before the stent exits the guiding catheter, do not force passage. Resistance may indicate a problem and the use of excessive force may result in stent damage or dislodgement. Maintain guide wire placement across the lesion and remove the delivery system and guiding catheter as a single unit.

7. Advance the delivery system over the guide wire to the target lesion under direct fluoroscopic visualization. Utilize the radiopaque balloon markers to position the stent across the lesion. Perform angiography to confirm stent position. If the position of the stent is not optimal, it should be carefully repositioned or removed (see *Section 9.6 Removal Procedure*). The balloon markers indicate both the stent edges and the balloon shoulders. Expansion of the stent should not be undertaken if the stent is not properly positioned in the target lesion.

Note: If removal of a stent system is required prior to deployment, ensure that the guiding catheter is coaxially positioned relative to the stent delivery system, and cautiously withdraw the stent delivery system into the guiding catheter. Should unusual resistance be felt at any time when withdrawing the stent towards the guide catheter, the stent delivery system and the guiding catheter should be removed as a single unit. This should be done under direct visualization with fluoroscopy.

8. Tighten the rotating hemostatic valve. The stent is now ready to be deployed.

9.5 Deployment Procedure

CAUTION: Refer to product label for *in vitro* stent inner diameter, nominal pressure, and RBP.

1. Prior to deployment, reconfirm the correct position of the stent relative to the target lesion using the radiopaque balloon markers.
2. Deploy the stent slowly by pressurizing the delivery system in 2 atm increments, every 5 seconds, until stent is completely expanded. Fully expand the stent by inflating to nominal pressure at a minimum. Accepted practice generally targets an initial deployment pressure that would achieve a stent inner diameter ratio of about 1.1 times the reference vessel diameter (refer to product label for *in vitro* stent inner diameter, nominal pressure, and RBP).
3. For long lesions, size the stent to the diameter of the most distal portion of the vessel and expand stent to nominal pressure at minimum. Maintain pressure for 30 seconds. If necessary, the delivery system can be repressurized or further pressurized to assure complete apposition of the stent to the artery wall.
4. Maintain pressure for 30 seconds for full expansion of the stent. Fluoroscopic visualization during stent expansion should be used in order to properly judge the optimum stent diameter as compared to the proximal and distal native coronary artery diameters (reference vessel diameters). Optimal stent expansion and proper apposition requires that the stent be in full contact with the arterial wall.

Note: See *Section 9.6 Removal Procedure* for instruction on withdrawal of stent delivery system.

5. If necessary, the delivery system can be repressurized or further pressurized to assure complete apposition of the stent to the artery wall.

Note: Do not exceed the labeled rated burst pressure (RBP) of 16 atm (1621 kPa).

6. Fully cover the entire lesion and balloon-treated area (including dissections) with the XIENCE Sierra stent, allowing for adequate stent coverage into healthy tissue proximal and distal to the lesion.
7. Deflate the balloon by pulling negative on the inflation device for 30 seconds. Confirm complete balloon deflation before attempting to move the delivery system. If unusual resistance is felt during stent delivery system withdrawal, pay particular attention to guiding catheter position.

Note: See *Section 9.6 Removal Procedure* for instruction on withdrawal of stent delivery system.

8. Confirm stent position and deployment using standard angiographic techniques. For optimal results, the entire stenosed arterial segment should be covered by the stent. Fluoroscopic visualization during stent expansion should be used in order to properly judge the optimum expanded stent diameter as compared to the proximal and distal coronary artery diameter(s). Optimal expansion requires that the stent be in full contact with the artery wall. Stent wall contact should be verified through routine angiography or intravascular ultrasound (IVUS).
9. If the deployed stent size is still inadequate with respect to reference vessel diameter, a larger balloon may be used to further expand the stent. If the initial angiographic appearance is suboptimal, the stent may be further expanded using a low profile, high pressure, noncompliant balloon dilation catheter. If this is required, the stented segment should be carefully recrossed with a prolapsed guide wire to avoid disrupting the stent geometry. Deployed stents should not be left underdilated.

CAUTION: Do not dilate the stent beyond the following limits.

Nominal Stent Diameter	Dilation Limit
2.0 – 3.25 mm	**3.75 mm**
3.5 – 4.0 mm	**5.50 mm**

10. If more than one XIENCE Sierra stent is needed to cover the lesion and balloon-treated area, it is suggested that, to avoid the potential for gap restenosis, the stents be adequately overlapped. To ensure that there are no gaps between stents, the balloon marker bands of the second XIENCE Sierra stent should be positioned inside the deployed stent prior to expansion.
11. Reconfirm stent position and angiographic results. Repeat inflations until optimal stent deployment is achieved.

9.6 Removal Procedure

Withdrawal of the stent delivery catheter from the deployed stent:

1. Deflate the balloon by pulling negative pressure on the inflation device. Larger and longer balloons will take more time (up to 30 seconds) to deflate than smaller and shorter balloons. Confirm balloon deflation under fluoroscopy and wait 10 to 15 seconds longer.
2. Position inflation device on "negative" or "neutral" pressure.
3. Stabilize guide catheter position just outside coronary ostium and anchor in place. Maintain guide wire placement across stent segment.
4. Gently remove the stent delivery system with slow and steady pressure.
5. Tighten the rotating hemostatic valve.

If during withdrawal of the stent delivery catheter resistance is encountered, use the following steps to improve balloon rewrap:

- Re-inflate the balloon up to nominal pressure.
- Repeat steps 1 through 5 above.

Post stent delivery system withdrawal; Stent deployment confirmation

1. Confirm stent position and deployment using standard angiographic techniques. For optimal results, the entire stenosed arterial segment should be covered by the stent. Fluoroscopic visualization during stent expansion should be used in order to properly judge the optimum expanded stent diameter as compared to the proximal and distal coronary artery diameter(s). Optimal expansion requires that the stent be in full contact with the artery wall. Stent wall contact should be verified through routine angiography or intravascular ultrasound (IVUS).
2. If more than one XIENCE Sierra stent is needed to cover the lesion and balloon-treated area, it is suggested that, to avoid the potential for gap restenosis, the stents be adequately overlapped.
3. To ensure that there are no gaps between stents, the balloon marker bands of the second XIENCE Sierra stent should be positioned inside the deployed stent prior to expansion.
4. Reconfirm stent position and angiographic results to assess stented area. Repeat inflations until optimal stent deployment is achieved. If post-dilation is necessary, ensure that the final stent diameter matches the reference vessel diameter. Ensure that the stent wall is in contact with the artery wall.

9.7 Post-deployment Dilation of Stent Segments

1. All efforts should be taken to ensure that the stent is not under-dilated.
2. If the deployed stent size is still inadequate with respect to the vessel diameter, or if full contact with the vessel wall is not achieved, a larger balloon may be used to expand the stent further. The stent may be further expanded using a low profile, high pressure, and noncompliant balloon catheter. If this is required, the stented segment should be recrossed carefully with a prolapsed guide wire to avoid dislodging the stent. The balloon should be centered within the stent and should not extend outside of the stented region.

CAUTION: Do not dilate the stent beyond the following limits.

Nominal Stent Diameter	Dilation Limit
2.0 – 3.25 mm	**3.75 mm**
3.5 – 4.0 mm	**5.50 mm**

10.0 SPIRIT AND XIENCE FAMILY OF CLINICAL TRIALS

The XIENCE Sierra EECSS is based on the predicate devices XIENCE V EECSS, XIENCE PRIME EECSS, XIENCE Xpedition EECSS, and XIENCE Alpine EECSS.

The XIENCE Sierra EECSS uses a similar stent platform, identical drug coating formulation, identical drug primer, similar nominal total drug content, and the identical stent contacting balloon materials as the XIENCE PRIME EECSS, XIENCE Xpedition EECSS, and XIENCE Alpine EECSS.

The XIENCE Sierra EECSS differs from the XIENCE Alpine EECSS in the stent delivery system. The XIENCE Sierra stent delivery system utilizes the same principle of operation and materials as other Abbott Vascular RX stent systems and coronary dilatation catheters.

Compared to the XIENCE V EECSS and to the XIENCE PRIME EECSS, the XIENCE Sierra EECSS has the same stent security specification, same stent placement on the balloon between the balloon markers, a similar tip entry profile, and a similar taper length for XIENCE Sierra stent sizes up to 28 mm in length. Based on the similar nature of the XIENCE Sierra stent to the XIENCE PRIME and XIENCE V stents, performance of the XIENCE Sierra EECSS can be predicted to be similar to the performance of XIENCE V and XIENCE PRIME. Therefore, clinical trial data for XIENCE V and XIENCE PRIME are summarized in this section.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

10.1 Pre-market Clinical Trials

Principal safety and effectiveness of the XIENCE V stent has been established from a series of pre-market clinical trials. SPIRIT III RCT was the pivotal randomized clinical trial (RCT) that established the non-inferiority of the XIENCE V stent to the TAXUS® Express® stent (TAXUS stent). The SPIRIT IV trial is a prospective, randomized, active-controlled, single-blinded, multi-center evaluation of the XIENCE V stent compared to the TAXUS Express stent (TAXUS stent) in the treatment of up to three *de novo* lesions ≤ 28 mm in length in native coronary arteries with RVD ≥ 2.5 mm to ≤ 4.25 mm. The SPIRIT IV trial established the superiority of the XIENCE V stent compared to the TAXUS Express stent. The SPIRIT Small Vessel (SV) Registry is a prospective, single-arm, open-label, US multi-center registry study that established the safety and effectiveness of the XIENCE V 2.25 mm diameter stent. SPIRIT PRIME is a prospective, open-label, multi-center nonrandomized clinical trial with two study arms using the core size XIENCE PRIME and XIENCE PRIME LL stent system that established the safety and effectiveness of the XIENCE PRIME and XIENCE PRIME LL stents. Tables 10.1-1 through 10.1-4 present the trial designs, angiographic results (for studies that required angiographic follow-up), and principal clinical outcomes at 1-year and from latest follow-up, respectively.

Table 10.1-1: SPIRIT Family of XIENCE V Clinical Trial Designs (Pre-market)

	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	SPIRIT Small Vessel Registry	SPIRIT PRIME Clinical Trial	
				Core Size Registry	Long Lesion Registry
Study Type / Design	• Multi-center • Randomized • Single-blinded • Active-control	• Multi-center • Randomized • Single-blinded • Active-control	• Multi-center • Open-label • Single-arm	• Multi-center • Open-label • Single-arm	• Multi-center • Open-label • Single-arm
Number of Subjects Enrolled	Total: 1,002 XIENCE V: 668 TAXUS Express Control: 334	Total: 3,690 XIENCE V: 2,460 TAXUS Express Control: 1,230[1]	Total: 150 2.25 mm XIENCE V	Total: 400 XIENCE PRIME	Total: 100 XIENCE PRIME
Treatment	Up to two *de novo* lesions in different epicardial vessels	Up to three *de novo* lesions, maximum of two lesions per epicardial vessel	Up to two *de novo* lesions in different epicardial vessels	Up to two *de novo* lesions in different epicardial vessels	Up to two *de novo* lesions in different epicardial vessels
Lesion Size	RVD: ≥ 2.5 ≤ 3.75 mm Length: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2.5 ≤ 4.25 mm[2] Length: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2.25 < 2.50 mm Length: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2.25 ≤ 4.25 mm Length: ≤ 22 mm	XIENCE PRIME CS: RVD: ≥ 2.25 ≤ 4.25 mm Length: ≤ 22 mm XIENCE PRIME LL: RVD: ≥ 2.5 ≤ 4.25 mm Length: > 22 mm and ≤ 32 mm
Primary Endpoint	In-segment late loss at 240 days	Ischemia-driven target lesion failure at 1 year (composite of cardiac death, target vessel MI or ischemia-driven TLR)	TLF (target lesion failure) at 1 year	TLF (target lesion failure) at 1 year	TLF (target lesion failure) at 1 year
Co-Primary Endpoint	TVF at 270 days	None	None	None	None
Clinical Follow-up	30, 180, 240, 270 days, 1 to 5 years	30, 180, 270 days, 1 to 3 years	30 days, 240 days, 1 to 3 years	30, 180 days, 1 to 3 years	30, 180 days, 1 to 3 years
Angiographic Follow-up	240 days (N = 564)	None	240 days (N = 69)	None	None

[1] In the TAXUS stent arm, there was 1 subject who received 1 TAXUS® Liberté® stent.

[2] RVD ≥ 2.5 mm to ≤ 3.75 mm and stent sizes up to 3.5 mm until 4.0 mm TAXUS is commercially available.

Table 10.1-2: SPIRIT Family of Clinical Trials Angiographic Results (Pre-market)

Angiographic Results	SPIRIT III RCT *240 Days*		SPIRIT Small Vessel *240 Days*
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	2.25 mm XIENCE V (N = 69) (M = 69)
In-Stent Late Loss (mm)	0.16 ± 0.41 (342)	0.30 ± 0.53 (158)	0.20 ± 0.40 (52)
In-Segment Late Loss (mm)	0.14 ± 0.39 (343)	0.26 ± 0.46 (158)	0.16 ± 0.41 (52)
In-Stent Binary Restenosis	2.3% (8/343)	5.7% (9/158)	3.8% (2/52)
In-Segment Binary Restenosis	4.7% (16/344)	8.9% (14/158)	9.6% (5/52)

Notes:

– Data are mean (mm) ± SD or % (n/N).

– N is total number of patients. M is total number of lesions.

– SPIRIT III and SV 240-day include follow-up window (240 + 28 days).

Table 10.1-3: SPIRIT Family of Clinical Trials Principal 1-Year Clinical Outcomes (Pre-market)

	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT Small Vessel	SPIRIT PRIME Clinical Trial	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2.25 mm XIENCE V (N = 144)	Core Size Registry (N = 401)	Long Lesion Registry (N = 104)
TLF	4.0% (97/2416)	6.8% (81/1195)	5.3% (35/655)	9.7% (31/319)	8.1% (11/136)	4.5% (18/399)	7.7% (8/104)
TVF	5.5% (134/2416)	7.7% (92/1195)	8.5% (56/655)	11.6% (37/319)	11.0% (15/136)	N/A	N/A
MACE	4.1% (98/2416)	6.9% (82/1195)	6.0% (39/655)	10.3% (33/319)	8.1% (11/136)	4.5% (18/399)	7.7% (8/104)
All Death	1.0% (25/2416)	1.3% (15/1195)	1.2% (8/657)	1.3% (4/320)	1.5% (2/136)	0.8% (3/399)	1.0% (1/104)
Cardiac Death	0.4% (10/2416)	0.4% (5/1195)	0.8% (5/657)	0.9% (3/320)	1.5% (2/136)	0.3% (1/399)	0.0% (0/104)
MI	1.9% (45/2416)	3.1% (37/1195)	2.7% (18/655)	4.1% (13/319)	1.5% (2/136)	1.8% (7/399)	4.8% (5/104)
Cardiac Death or MI	2.2% (54/2416)	3.3% (39/1195)	3.4% (22/655)	4.7% (15/319)	2.9% (4/136)	2.0% (8/399)	4.8% (5/104)
Ischemia-Driven TLR	2.3% (56/2416)	4.6% (55/1195)	3.4% (22/655)	5.6% (18/319)	5.1% (7/136)	2.5% (10/399)	2.9% (3/104)
Ischemia-Driven TVR, Non TL	2.2% (54/2416)	2.4% (29/1195)	3.2% (21/655)	4.7% (15/319)	5.9% (8/136)	2.8% (11/399)	2.9% (3/104)
Stent Thrombosis							
ARC (Definite / Probable)	0.29% (7/2391)	1.10% (13/1181)	0.9% (6/650)	0.6% (2/316)	1.5% (2/136)	0.5% (2/399)	0.0% (0/104)
ARC (Definite)	0.3% (6/2385)	0.8% (10/1183)	0.8% (5/650)	0.3% (1/317)	0.7% (1/138)	0.5% (2/399)	0.0% (0/104)

Notes:

– All counts presented in this table are subject counts. Subjects are counted only once for each event for each time period.

– 1-year includes the follow-up window (365 + 28 days) for all trials.

– TLF includes cardiac death, MI attributed to target vessel and ischemia-driven TLR. SPIRIT SV and PRIME used clinically indicated TLR definition rather than ischemia-driven TLR.

– TVF includes cardiac death, MI, ischemia-driven TLR and TVR, non-target lesion. SPIRIT SV and PRIME used clinically indicated TLR and TVR definition rather than ischemia-driven TLR and TVR definition, which was used for SPIRIT II, SPIRIT III, and SPIRIT IV.

– MACE includes cardiac death, MI and ischemia-driven TLR.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Table 10.1-4: SPIRIT Family of Clinical Trials
Principal Clinical Outcomes from Latest Follow-up (Pre-market)

	SPIRIT IV *3 Years*		SPIRIT III RCT *5 Years*		SPIRIT Small Vessel *2 Years*	SPIRIT PRIME Clinical Trial *1 Year*	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2.25 mm XIENCE V (N = 144)	Core Size Registry (N = 401)	Long Lesion Registry (N = 104)
TLF	9.5% (223/2348)	11.9% (138/1158)	13.4% (81/605)	20.6% (59/286)	8.3% (11/133)	4.5% (18/399)	7.7% (8/104)
TVF	13.3% (312/2348)	14.5% (168/1158)	20.3% (123/605)	26.6% (76/286)	12.0% (16/133)	N/A	N/A
MACE	9.8% (231/2348)	12.3% (142/1158)	14.4% (87/605)	22.0% (63/286)	8.3% (11/133)	4.5% (18/399)	7.7% (8/104)
All Death	3.4% (81/2348)	5.2% (60/1158)	6.0% (37/621)	10.3% (31/300)	1.5% (2/133)	0.8% (3/399)	1.0% (1/104)
Cardiac Death	1.4% (34/2348)	1.9% (22/1158)	2.7% (17/621)	4.3% (13/300)	1.5% (2/133)	0.3% (1/399)	0.0% (0/104)
MI	3.1% (73/2348)	4.7% (55/1158)	4.6% (28/605)	7.0% (20/286)	1.5% (2/133)	1.8% (7/399)	4.8% (5/104)
Cardiac Death or MI	4.5% (105/2348)	6.0% (70/1158)	7.1% (43/605)	11.2% (32/286)	3.0% (4/133)	2.0% (8/399)	4.8% (5/104)
Ischemia-Driven TLR	6.3% (148/2348)	7.9% (92/1158)	8.9% (54/605)	12.9% (37/286)	5.3% (7/133)	2.5% (10/399)	2.9% (3/104)
Ischemia-Driven TVR, Non TL	5.6% (132/2348)	5.4% (63/1158)	8.8% (53/605)	11.9% (34/286)	6.8% (9/133)	2.8% (11/399)	2.9% (3/104)
Stent Thrombosis							
ARC (Definite / Probable)	0.62% (14/2263)	1.73% (19/1098)	1.5% (9/582)	1.9% (5/268)	1.5% (2/132)	0.5% (2/399)	0.0% (0/104)
ARC (Definite)	0.49% (11/2263)	1.28% (14/1098)	1.2% (7/582)	0.7% (2/268)	0.8% (1/132)	0.5% (2/399)	0.0% (0/104)

Notes:
– All counts presented in this table are subject counts. Subjects are counted only once for each event for each time period.
– Data includes the follow-up window of + 28 days for all trials.
– TLF includes cardiac death, MI attributed to target vessel and ischemia-driven TLR. SPIRIT SV and PRIME used clinically indicated TLR definition rather than ischemia-driven TLR.
– TVF includes cardiac death, MI, ischemia-driven TLR and TVR, non-target lesion.
– MACE includes cardiac death, MI, and ischemia-driven TLR.

10.2 Post-Market Clinical Trials

The XIENCE V USA study is a prospective, multi-center, FDA-mandated post-market study to evaluate the continued safety and effectiveness of the XIENCE V EECSS in real-world settings after it was commercialized in the U.S., and also to support the FDA DAPT initiative. The objective of the SPIRIT V Single Arm Study (SAS) was to continue the assessment of the performance of XIENCE V EECSS in the treatment of patients with *de novo* coronary artery lesions. XIENCE V India is a prospective, open-label, multi-center, observational, single-arm registry to evaluate XIENCE V EECSS's continued safety and effectiveness during commercial use in real-world settings in India. Tables 10.2-1 through 10.2-2 present clinical trial designs, principal clinical outcomes at 1 year and from latest follow-up, respectively.

The results from these post-marketing clinical trials demonstrate safety and effectiveness of XIENCE V in real-world settings. In addition, XIENCE V improved patient-reported outcomes (including better quality of life, reduced angina frequency, improved angina stability, and reduced physical limitation) at 6 months and the improvements were sustained for 1 year in coronary artery disease patients.

Table 10.2-1: SPIRIT and XIENCE V Family Clinical Trial Designs (Post-market)

	XIENCE V USA Phase I Cohort	XIENCE V USA Long-Term Follow-up Cohort	XIENCE V USA AV-DAPT Cohort	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India
Study Type / Design	• Multi-center • Prospective • Single-arm	• Multi-center • Prospective • Single-arm	• Multi-center • Randomized • Double-blinded • Placebo control	• Multi-center • Prospective • Single-arm	• Multi-center • Prospective • Single-arm
Number of Subjects Enrolled	8040	4663	868	2663	977
Treatment	Per site standard care	Per site standard care	Patients were randomized to receive either thienopyridine or placebo treatment for additional 18 months along with aspirin	Maximum of one *de novo*, native target lesion per major epicardial vessel or side branch (no prior stent implant, no prior brachytherapy), maximum of 4 planned EES	Per site standard care
Lesion Size	No angiographic restrictions			RVD = $\geq 2.25 \leq 4.0$ mm Length ≤ 28 mm by visual estimation	No angiographic restrictions
Primary Endpoint	ARC definite and probable stent thrombosis up to 1 year	ARC definite and probable stent thrombosis from year 1 to 5	MACE (composite of all death, MI, and stroke) 12 – 33 months	Composite rate of all death, MI, TVR at 30-day	ARC ST (Definite / probable) 1 year and yearly after through 3 years
Co-Primary Endpoint	Cardiac death or any MI at 1 year	Cardiac death or any MI from year 1 to 5	ARC definite and probable ST 12 – 33 months	None	Cardiac death and any MI at 1 year
Clinical Follow-up	14, 30, 180 days, and 1 year	2, 3 and 4 years	15, 24, 30, and 33 months	30 days and 1 and 2 years	14, 30, 180 days and 1, 2, and 3 years
Angiographic Follow-up	None	None	None	None	None

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Table 10.2-2: SPIRIT and XIENCE V Family of Trials
Principal Clinical Outcomes (Post-market)

	XIENCE V USA Phase I *1 Year*	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V India	
		1 Year	*2 Years*	*1 Year*	*2 Years*
	XIENCE V (N = 8040)	**XIENCE V (N = 2663)**	**XIENCE V (N = 2663)**	**XIENCE V (N = 990)**	**XIENCE V (N = 990)**
TLF (ARC)	9.4% (707/7522)	5.25% (138/2627)	7.49% (192/2562)	2.4% (24/986)	3.4% (32/942)
TLF	6.8% (513/7505)	N/A	N/A	N/A	N/A
All Death, MI (ARC) and TVR	N/A	7.04% (185/2627)	10.34% (265/2562)	N/A	N/A
Cardiac Death or MI (ARC)	7.2% (545/7522)	4.23% (111/2627)	5.74% (147/2562)	1.9% (19/986)	2.8% (26/942)
Cardiac Death or MI	3.3% (249/7505)	N/A	N/A	N/A	N/A
TLR	4.6% (349/7522)	1.90% (50/2627)	3.04% (78/2562)	1.2% (12/986)	1.5% (14/942)
TVR, non TLR	2.3% (176/7522)	1.45% (38/2627)	2.26% (58/2562)	0.1% (1/986)	0.1% (1/942)
All Death	2.6% (194/7522)	1.71% (45/2627)	2.97% (76/2562)	0.9% (9/986)	1.7% (16/942)
Cardiac Death	1.4% (108/7522)	1.10% (29/2627)	1.87% (48/2562)	0.9% (9/986)	1.7% (16/942)
All MI (ARC)	6.3% (475/7522)	3.54% (93/2627)	4.45% (114/2562)	1.3% (13/986)	1.6% (15/942)
All MI	2.2% (162/7505)	N/A	N/A	N/A	N/A
Stent Thrombosis					
ARC (Definite / Probable)	0.81% (60/7380)	0.65% (17/2607)	0.79% (20/2523)	0.51% (5/986)	0.53% (5/939)
ARC (Definite)	0.54% (40/7380)	N/A	N/A	0.41% (4/986)	0.43% (4/939)

Notes:

– All counts presented in this table are subject counts. Subjects are counted only once for each event for each time period.

– XIENCE V USA 1-year data include 42-day window or through randomization date if occurred earlier than 407 days for the second enrollment phase. XIENCE V India 1-year data include 47-day window. SPIRIT V 1-year data include 28-day window.

– SPIRIT V 2-year data include 28-day window. XIENCE V India 2-year data include 47-day window.

– TLF (ARC) includes cardiac death, MI attributed to target vessel (per ARC definition), clinically indicated TLR. TLF includes cardiac death, MI attributed to target vessel (per protocol definition), clinically indicated TLR.

10.3 Pooled Clinical Trials Analysis for Stent Thrombosis Subsequent to DAPT Interruption / Discontinuation

The XIENCE family of stents have demonstrated safety and effectiveness in multiple trials in standard / low-risk and extended-risk real-world patients and demonstrated low stent thrombosis (ST) rates.

This includes patients who discontinued or interrupted dual antiplatelet therapy (DAPT) after 1 month post coronary stent implantation. Clinical trials described below and / or in the published literature have been analyzed for stent thrombosis correlated with DAPT.

The data (Table 10.3-1) are from a pooled patient level analysis of the following pre- and post-market trials:

Pre-market: SPIRIT II, SPIRIT III, SPIRIT IV

Post-market: SPIRIT V, SPIRIT Women, XIENCE V USA, XIENCE V India

Table 10.3-1: Stent Thrombosis (ARC Definite / Probable) Subsequent to DAPT Interruption / Discontinuation through 730 days Versus No Interruption; Pooled Data from 7 Pre- and Post-market Trials

	Pooled 7 Trials (2 year results) N = 11,219		
	DAPT Interrupted ≤ 30 days	**DAPT Interrupted > 30 – 730 days**	**No Interruption of DAPT**
Subsequent ST (Def / Prob)	**2.51% (12/478)**	**0.38% (13/3445)**	**0.66% (44/6648)**

11.0 HOW SUPPLIED

Sterile – This device is sterilized with ethylene oxide gas. Non-pyrogenic. Do not use if the package is open or damaged.

This single-use device cannot be reused on another patient, as it is not designed to perform as intended after the first usage. Changes in mechanical, physical, and / or chemical characteristics introduced under conditions of repeated use, cleaning, and / or resterilization may compromise the integrity of the design and / or materials, leading to contamination due to narrow gaps and / or spaces and diminished safety and / or performance of the device. Absence of original labeling may lead to misuse and eliminate traceability. Absence of original packaging may lead to device damage, loss of sterility, and risk of injury to the patient and / or user.

Contents – One (1) XIENCE Sierra Everolimus Eluting Coronary Stent System.

Storage – Store in a dry, dark, cool place. Protect from light. Do not remove from carton until ready for use. Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15 – 30°C (59 – 86°F).

12.0 PATENTS AND TRADEMARKS

This product and / or its use may be covered by one or more of the following United States Patents: 6,179,810; 6,384,046; 6,440,990; 6,629,994; 6,656,220; 6,746,423; 6,887,219; 6,887,510; 6,890,318; 6,929,657; 6,939,373; 6,957,152; 7,549,975; 7,662,130; 7,828,766; 7,833,193; 7,906,066; 7,947,207; 8,043,553; 8,052,638; 8,075,583; 8,173,062; 8,221,112; 8,221,444; 8,308,711; 8,382,738; 8,388,575; 8,388,602; 8,394,055; 8,444,608; 8,444,802; 8,535,596; 8,540,927; 8,613,722. Other U.S. patents pending. Other patents issued and pending outside of the U.S.

CERTICAN, AFINITOR, VOTUBIA and ZORTRESS are trademarks of the NOVARTIS group of companies.

AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY is a trademark of the American College of Cardiology Foundation.

AMERICAN HEART ASSOCIATION is a trademark of the American Heart Association, Inc.

TAXUS and TAXUS LIBERTÉ are trademarks of the Boston Scientific group of companies.

XIENCE, XIENCE SIERRA, XIENCE ALPINE, XIENCE PRIME, XIENCE V, and XIENCE XPEDITION are trademarks of the Abbott group of companies.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

XIENCE Sierra

Система за коронарен стент, излъчващ everolimus

ИНФОРМАЦИЯ ЗА ЛЕКАРИ
Съдържание

1.0 ОПИСАНИЕ НА УРЕДА
- Таблица 1-1: Наименование на продукта и размери
- Таблица 1-2: Съдържание на медикамент в коронарните стентове XIENCE Sierra, излъчващи everolimus
- Таблица 1-3: Спецификации на устройството *in vitro*

2.0 ПОКАЗАНИЯ
3.0 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
4.0 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ
5.0 ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ
- 5.1 Работа със стента
- 5.2 Поставяне на стента
- 5.3 Съвместно приложение с други процедури
- 5.4 Отстраняване на стента/системата
- 5.5 След имплантация
- 5.6 Използване при специални популации
  - 5.6.1 Бременност
  - 5.6.2 Кърмене
  - 5.6.3 Употреба в педиатрията
- 5.7 Информация за безопасност при ядрено-магнитен резонанс (ЯМР)
- 5.8 Лекарствени взаимодействия
- 5.9 Потенциал за имунна супресия
- 5.10 Потенциал за повишение на липидите

6.0 ЛЕКАРСТВЕНА ИНФОРМАЦИЯ
- 6.1 Взаимодействия с лекарства или други вещества
- 6.2 Бременност
- 6.3 Кърмене

7.0 ПОТЕНЦИАЛНИ СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ
8.0 ИЗБОР НА ПАЦИЕНТ И ЛЕЧЕНИЕ
- 8.1 Индивидуален подход в лечението

9.0 ИНФОРМАЦИЯ ОТНОСНО КЛИНИЧНОТО ПРИЛОЖЕНИЕ
- 9.1 Проверка преди употреба
- 9.2 Необходими материали
- 9.3 Подготовка
  - 9.3.1 Разопаковане
  - 9.3.2 Промиване на лумена за водача
  - 9.3.3 Подготовка на системата за подаване
- 9.4 Процедура по подаване
- 9.5 Процедура по разгръщане
- 9.6 Процедура по отстраняване
- 9.7 Дилатация на сегменти на стент след разгръщане

10.0 СЕРИИ КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ SPIRIT И XIENCE
- 10.1 Предпродажбени клинични изпитвания
  - Таблица 10.1-1: Дизайн на серията клинични изпитвания SPIRIT върху XIENCE V (предпродажбени)
  - Таблица 10.1-2: Ангиографски резултати от серията клинични изпитвания SPIRIT (предпродажбени)
  - Таблица 10.1-3: Основни клинични резултати след 1 година от серията клинични изпитвания SPIRIT (предпродажбени)
  - Таблица 10.1-4: Основни клинични резултати от последното проследяване по серията клинични изпитвания SPIRIT (предпродажбени)
- 10.2 Следпродажбени клинични изпитвания
  - Таблица 10.2-1: Дизайн на сериите клинични изпитвания SPIRIT и XIENCE V (следпродажбени)
  - Таблица 10.2-2: Основни клинични резултати от сериите клинични изпитвания SPIRIT и XIENCE V (следпродажбени)
- 10.3 Сборен анализ на клиничните изпитвания за тромбоза на стента след прекъсване/прекратяване на двойна антитромбоцитна терапия (DAPT)
  - Таблица 10.3-1: Тромбоза на стента (потвърдена/вероятна по дефиницията на ARC) след прекъсване/прекратяване на DAPT през периода от 730 дни спрямо непрекъсване; сборни данни от 7 пред- и следпродажбени изпитвания

11.0 КАК СЕ ДОСТАВЯ

1.0 ОПИСАНИЕ НА УРЕДА

Системата за коронарен стент XIENCE Sierra, излъчващ everolimus (EECSS), включва:

Предварително монтиран стент XIENCE Sierra от кобалт-хромова сплав L-605 (CoCr) с покритие, което се състои от смес от антипролиферативния медикамент everolimus и полимери. Групата продукти се състои от:

Таблица 1-1: Наименование на продукта и размери

Наименование на продукта	Диаметър на стента (mm)	Дължина на стента (mm)
XIENCE Sierra	2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25; 3,5; 4,0	8; 12; 15; 18; 23; 28; 33; 38

Дозата everolimus на стента варира според размера, както следва:

Таблица 1-2: Съдържание на медикамент в коронарните стентове XIENCE Sierra, излъчващи everolimus

Диаметър на стента (mm)	Дължина на стента (mm)	Доза на медикамента (μg)
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	8	39
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	12	58
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	15	72
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	18	85
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	23	111
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	28	131
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	33	157
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	38	177

Диаметър на стента (mm)	Дължина на стента (mm)	Доза на медикамента (μg)
3,5; 4,0	8	53
3,5; 4,0	12	72
3,5; 4,0	15	99
3,5; 4,0	18	117
3,5; 4,0	23	145
3,5; 4,0	28	181
3,5; 4,0	33	209
3,5; 4,0	38	236

- Два рентгеноконтрастни маркера, разположени под балона, маркират флуороскопски работната дължина на балона и дължината на разгърнатия стент.
- Два проксимални маркера на шафта на системата за подаване (95 cm и 105 cm проксимално спрямо дистални врьх) показват относителната позиция на системата за подаване спрямо края на брахиалния или феморалния водещ катетър. Работната дължина на катетъра е 145 cm.
- Изходът за водача е маркиран с различен цвят върху шафта.

Таблица 1-3: Спецификации на устройството *in vitro*

Диаметър на стента (mm)	Дължина на стента (mm)	* Минимална съвместимост на водещия катетър (вътрешен диаметър)	**Номинално налягане на стента *in vitro*		Изчислено налягане на спукване (RBP)		Свободна от стент площ (%)
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2,0	8; 12; 15; 18; 23; 28, 33, 38	5F (0,056"/1,42 mm)	9	912	16	1621	81
2,25	8; 12; 15; 18; 23; 28, 33, 38	5F (0,056"/1,42 mm)	9	912	16	1621	83
2,5	8; 12; 15; 18; 23; 28; 33; 38	5F (0,056"/1,42 mm)	9	912	16	1621	84
2,75	8; 12; 15; 18; 23; 28; 33; 38	5F (0,056"/1,42 mm)	12	1216	16	1621	86
3,0	8; 12; 15; 18; 23; 28; 33; 38	5F (0,056"/1,42 mm)	12	1216	16	1621	87
3,25	8; 12; 15; 18; 23; 28; 33; 38	5F (0,056"/1,42 mm)	12	1216	16	1621	88
3,5	8; 12; 15; 18; 23; 28; 33; 38	5F (0,056"/1,42 mm)	12	1216	16	1621	84
4,0	8; 12; 15; 18; 23; 28; 33; 38	5F (0,056"/1,42 mm)	12	1216	16	1621	86

* Вижте спецификациите на конкретния производител относно еквивалента на френския размер (F).

** Уверете се, че стентът е напълно разгънат (вижте *раздел 9.5 Процедура по разгръщане*). Наляганията за разгръщане трябва да се базират на характеристиките на лезията.

2.0 ПОКАЗАНИЯ

Системата за коронарен стент XIENCE Sierra, излъчващ everolimus, е предназначена за подобряване на диаметъра на коронарния лумен в следните случаи:

- Пациенти със симптоматична исхемична болест на сърцето в резултат на дискретни *de novo* лезии на нативните коронарни артерии.
- За възстановяване на коронарния кръвоток при пациенти с остър миокарден инфаркт, които са приети в рамките на 12 часа от появата на симптомите.
- За лечение на пациенти от двата пола със съпътстващ диабет, остър коронарен синдром, двойни съдови лезии (две лезии в два различни епикардиални съда), лезии в малките коронарни съдове; лезии, чието лечение води до блокиране (jailing) на странични клонове (лезии със страничен клон < 2 mm в диаметър или остиална стеноза < 50%); за лечение на по-възрастни пациенти (възраст ≥ 65).
- За лечение на пациенти с инстент рестеноза на коронарни лезии; хронична тотална оклузия на коронарна артерия (определя се като коронарни лезии с TIMI 0 и давност над 3 месеца); и лезии на коронарните бифуркации.

При всички случаи дължината на третираната лезия трябва да е по-малка от номиналната дължина на стента (8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm, 33 mm или 38 mm) с диаметър на референтния съд ≥ 2,00 mm и ≤ 4,25 mm.

3.0 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Системата за коронарен стент XIENCE Sierra, излъчващ everolimus, е противопоказана за употреба при:

- Пациенти с непоносимост, включително алергия или свръхчувствителност, към процедурната антикоагулантна терапия или постпроцедурния антитромбоцитен режим.
- Пациенти със свръхчувствителност или противопоказания за прилагане на everolimus или на структурно свързани съединения, или с известна свръхчувствителност към компонентите на стента (кобалт, хром, никел, волфрам, акрил, флуорополимери), или с чувствителност към контрастни вещества.

4.0 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

- Само за еднократна употреба. Не стерилизирайте и не използвайте повторно. Обърнете внимание на датата „Годен до" върху опаковката.
- Не се препоръчва за лечение на пациенти, при които лезията не позволява пълно раздуване на балон за ангиопластика.
- След процедурата трябва да се приложи антитромбоцитна терапия (вижте *раздел 8.1 Индивидуален подход в лечението*).
- Този продукт не трябва да се използва при пациенти, които има вероятност да не спазват препоръчаната антитромбоцитна терапия.
- Пациентите трябва да се подбират внимателно, тъй като употребата на това устройство носи риск от тромбоза на стента, съдови усложнения и/или кървене.

5.0 ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

5.1 Работа със стента

- Имплантирането на стента трябва да се извършва само от лекари, които са преминали съответното обучение.
- Поставянето на стента трябва да се извършва само в болници, в които има възможност за извършване на спешно поставяне на коронарен байпас (CABG).
- **Фолиевата опаковка не е стерилна.** Стерилна бариера се явява вътрешният плик (торбичка) във фолиевата опаковка. **Само съдържанието на вътрешния плик следва да се счита за стерилно. Външната повърхност на вътрешния плик НЕ е стерилна.**
- За да потвърдите, че стерилността е запазена, убедете се, че стерилната бариера на вътрешната опаковка не е отваряна или повредена преди употреба.
- Задължително е да контролирате върха на водещия катетър при подаване и разгръщане на стента и при изтегляне на балона. Преди да изтеглите системата за подаване на стента, проверете визуално чрез флуороскопия пълното изпускане на балона, за да избегнете движение на водещия катетър в съда и последващо увреждане на артерията.
- Внимавайте да не докосвате или да не повредите по някакъв начин стента върху балона. Това е много важно при изваждането на катетъра от опаковката, поставянето върху водача и въвеждането през адаптера на въртящата се хемостатична клапа и хъба на водещия катетър.
- **Не манипулирайте, не докосвайте и не хващайте стента**, тъй като това може да повреди покритието, да доведе до замърсяване или разместване на стента от носещия балон.
- Използвайте само подходящи средства за раздуване на балона. Не използвайте въздух или газообразни средства, за да раздуете балона, тъй като това може да доведе до неравномерно разширяване и да затрудни разгръщането на стента. Ако използвате газообразно средство и настъпи руптура на балона, се създава риск от въздушна емболия и/или нараняване на съда.

5.2 Поставяне на стента

- Използвайте водещи катетри, които имат подходящ размер на лумена, за да поберат системата за подаване на стента.
- Не подготвяйте и не раздувайте предварително системата за подаване преди разгръщане на стента, освен както е посочено. Използвайте техниката за обезвъздушаване на балона, описана в *раздел 9.3.3 Подготовка на системата за подаване*.
- При извършване на предилатация трябва да се използва балон с подходящ размер. В противен случай поставянето на стента може да се затрудни и да настъпят усложнения от процедурата.
- Решението за предилатация на лезията с подходящ по размер балон трябва да се основава на характеристиките на пациента и на лезията. В реални условия е установено, че директното стентиране на коронарни лезии с по-малка сложност е също толкова ефективно и безопасно като стентирането с предилатация, при дължина на устройството до 28 mm. Ако се прави предилатация, използвайте балон за перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA) с подходяща дължина, за да ограничите дължината на предилатацията и да избегнете увреждане на съда извън границите на имплантирания стент.
- Когато въвеждате системата за подаване в съда, не прилагайте отрицателно налягане върху нея. Това може да доведе до разместване на стента от балона.
- Не въртете катетъра с повече от един (1) пълен оборот.
- Имплантирането на стент може да доведе до дисекация на съда дистално и/или проксимално от стента и може да причини внезапно запушване на съда, което да изисква допълнителна интервенция (коронарен артериален байпас графт (CABG), допълнителна дилатация, поставяне на допълнителни стентове и др.).
- Неразгънат стент може да бъде прибран във водещия катетър само веднъж. Неразгънатият стент не трябва да се въвежда повторно в артерията, след като е бил изтеглен обратно във водещия катетър. Не трябва да се извършва последващо движение навътре и навън през дисталния край на водещия катетър, тъй като стентът може да се повреди или размести при прибирането му във водещия катетър.
- Ако усетите съпротивление в който и да е момент по време на отстраняването на неразгънатата коронарна стент система, моля, вижте стъпките, посочени в *раздел 5.4 Отстраняване на стента/системата*.
- Не разгъвайте стента, ако не е позициониран правилно в съда. (Вижте *раздел 5.4 Отстраняване на стента/системата.*)
- Диаметърът на раздутия балон на системата, използвана за разгръщане на стента, трябва да е приблизително равен на диаметъра на съда. Стент с по-голям размер може да доведе до руптура на съда. За пълно разгръщане на стента балонът трябва да бъде раздут минимум до номинално налягане.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Не надхвърляйте изчисленото налягане на спукване (RBP), обозначено на етикета на продукта. Наблюдавайте налягането на балона при раздуването. Ако налягането превишава посочените стойности на етикета на продукта, се създава риск от руптура на балона с възможно увреждане на интимата и дисекация.
- Ако се извършва постдилатация, тя трябва да се изпълни при високо налягане с некомплиантен балон.
- Недостатъчното разширяване на стента може да доведе до движение на стента. Трябва внимателно да определите размера на стента, за да се гарантира, че стентът е в пълен контакт с артериалната стена при дефлацията на балона. Трябва да направите всичко възможно, за да се уверите, че стентът е дилатиран до необходимата степен. Вижте за справка *раздел 9.0 Информация относно клиничното приложение*.
- Поставянето на стент може да компрометира проходимостта на страничните разклонения.
- Методите за изтегляне на стента (използване на допълнителни жила, примки и/или форцепс) могат да доведат до допълнителна травма на коронарното съдово русло и/или на мястото на съдовия достъп. Усложненията могат да включват кървене, хематом или псевдоаневризма.
- Когато третирате множество лезии в един и същи съд, стентирайте дисталната лезия преди проксималната. Стентирането в този порядък премахва необходимостта да се пресича проксималният стент при поставяне на дисталния стент и намалява вероятността от повреждане или разместване на проксималния стент.
- Когато се изискват множество медикамент-излъчващи стентове (DES), трябва да се използват само стентове с подобен състав (напр. серията коронарни стентове XIENCE, излъчващи everolimus, с идентичен кобалт-хромов субстрат на стента и идентично излъчващо медикамент полимерно покритие). Не е проучвано евентуалното взаимодействие с други стентове, излъчващи медикамент, или със стентове с покритие, и затова те трябва да се избягват. Поставянето на няколко стента от различни метали в контакт един с друг може да повиши риска от корозия *in vivo*, въпреки че *in vitro* тестовете за корозия с използване на стент от сплав L-605 CoCr в комбинация със стент от неръждаема стомана 316L не показват повишаване на корозията.
- Степента на излагане на пациента на медикамента и полимера е пряко свързана с броя на имплантираните стентове. На един пациент могат да бъдат поставени най-много четири коронарни стента XIENCE Sierra, излъчващи everolimus, или други коронарни стентове, излъчващи everolimus, от групата XIENCE (напр. стентове XIENCE V, XIENCE PRIME, XIENCE Xpedition, XIENCE Alpine), в зависимост от броя на третираните съдове и дължината на лезията. При неотложно стентиране пациентите ще получат допълнителни стентове от групата XIENCE. Използването на множество стентове от групата XIENCE ще доведе до получаването на големи количества медикамент и полимер от страна на пациента.
- Безопасността и ефективността на коронарните стентове XIENCE Sierra, излъчващи everolimus, при пациенти с предшестваща брахитерапия на прицелната лезия или използването на брахитерапия за лечение на рестенози на третираното място в групата коронарни стентове XIENCE Sierra, излъчващи everolimus, не са установени. Както съдовата брахитерапия, така и коронарните стентове XIENCE Sierra, излъчващи everolimus, променят артериалното ремоделиране. Потенциалният комбиниран ефект върху артериалното ремоделиране от тези две третирания не е известен.

5.3 Съвместно приложение с други процедури

- Подготовката на съдовете при сложни лезии може да включва използване на различни механични устройства за атеректомия, но безопасността и ефективността на стентовете XIENCE Sierra не са установени при клинични изпитания с използване на механични устройства за атеректомия (катетри за дирекционална атеректомия, катетри за ротационна атеректомия) или катетри за лазерна ангиопластика.

5.4 Отстраняване на стента/системата

- **Изваждане на системата за подаване на стент преди разгръщане на стента:** Ако се налага да извадите системата за подаване преди разгръщането на стента, уверете се, че водещият катетър е коаксиално разположен спрямо системата за подаване и внимателно приберете системата за подаване във водещия катетър. Ако усетите необичайно съпротивление в който и да е момент по време на изтеглянето на стента във водещия катетър, системата за подаване на стента и водещият катетър трябва да се извадят като едно цяло. Това трябва да се извърши при директна визуализация с флуороскопия.
- **Изтегляне на системата за подаване на стента/балона за постдилатация от разгърнатия стент:**

1. Изпуснете балона, създавайки отрицателно налягане с уреда за раздуване. Изпускането на по-големи и по-дълги балони отнема повече време (до 30 секунди) от по-малките и по-къси балони. Потвърдете изпускането на балона чрез флуороскопия и изчакайте още 10 – 15 секунди.
2. Настройте уреда за раздуване на „отрицателно" или „неутрално" налягане.
3. Стабилизирайте позицията на водещия катетър непосредствено пред коронарния остиум и го застопорете на място. Поддържайте позицията на водача през сегмента на стента.
4. Внимателно изтеглете системата за подаване на стента/балона за постдилатация с бавно и равномерно усилие.
5. Затегнете въртящата се хемостатична клапа.

Забележки:

1) Ако по време на изтегляне на катетъра от разгърнатия стент възникне съпротивление, изпълнете следните стъпки, за да улесните сгъването на балона:

o Раздуйте отново балона до номинално налягане.
o Повторете стъпки от 1 до 5 по-горе.

2) След успешно изтегляне на балона от разгърнатия стент, в случай че се усети някакво съпротивление в който и да е момент от изтеглянето на системата за подаване на стента или балона за постдилатация във водещия катетър, отстранете цялата система като едно цяло.

- Неспазването на тези стъпки и/или прилагането на прекомерна сила към системата за подаване може да доведе до загуба или повреда на стента и/или компонентите на системата за подаване.
- Ако е необходимо да задържите позицията на водача за последващ достъп до артерията/лезията, оставете водача на място и отстранете всички други компоненти на системата.

5.5 След имплантация

- Ако се налага да пресичате новоразгърнат стент с водач, балон, система за подаване или катетри за образни изследвания, внимавайте да не нарушите геометрията на стента.
- При последваща рестеноза може да се наложи повторна дилатация на артериалния сегмент, който съдържа стента. Дългосрочният ефект от повторна дилатация на стентове е неизвестен засега.
- Ако се налага образно изследване, вижте *раздел 5.7 Информация за безопасност при ядрено-магнитен резонанс (ЯМР)*.

5.6 Използване при специални популации

5.6.1 Бременност

Бременност Категория C: вижте *раздел 6.2 Бременност*. Този продукт не е тестван при бременни жени или при мъже, които планират създаване на поколение. Ефектите върху развитието на плода не са изследвани. Ефектите от XIENCE V върху пренаталното и постнаталното развитие на плъхове не се различават от тези на контролите. Когато се прилага перорално при животни в дози 0,1 mg/kg или повече, everolimus показва ефекти на репродуктивна токсичност, включващи ембриотоксичност и фетотоксичност[1]. Препоръчва се започване на ефективна контрацепция преди имплантирането, която да продължи една година след имплантирането. Въпреки че няма противопоказание, рисковете и ефектите върху репродуктивността не са известни към този момент[1].

5.6.2 Кърмене

Вижте *раздел 6.3 Кърмене*. Не е известно дали everolimus се разпределя в кърмата. Решението дали да се прекъсне кърменето трябва да се вземе преди имплантиране на стента, като се вземе предвид значението на стента за майката.

5.6.3 Употреба в педиатрията

Безопасността и ефективността на стента XIENCE Sierra при педиатрични пациенти не са установени.

5.7 Информация за безопасност при ядрено-магнитен резонанс (ЯМР)

Неклинични тестове показват, че стентът XIENCE Sierra, в единични и препокриващи се конфигурации с дължина до 71 mm, е безопасен при определени условия на ЯМР (MR Conditional). Пациент с такъв стент може да бъде сканиран безопасно в ЯМР система при следните условия:

- Статично магнитно поле от 1,5 или 3 T
- Максимален пространствен градиент на полето от 3000 G/cm
- Максимална осреднена за цялото тяло специфична погълната мощност (SAR), обявена за ЯМР системата, от 2,0 W/kg (при нормален работен режим).

Очаква се при посочените по-горе условия на сканиране стентовете XIENCE Sierra да дадат максимално температурно повишение под 4,5 °C след 15 минути непрекъснато сканиране.

В неклинични изпитвания артефактите в изображенията, причинени от устройството, се простират приблизително на 6 mm от стента XIENCE Sierra, когато се използва пулсова секвенция градиент-ехо или спин-ехо и 3 T ЯМР система.

5.8 Лекарствени взаимодействия

Вижте *раздел 6.1 Взаимодействия с лекарства или други вещества*. За някои лекарства се знае, че влияят върху метаболизма на everolimus, а е възможно да възникнат и други лекарствени взаимодействия. Everolimus е познат като субстрат за цитохром P4503A4 (CYP3A4) и P-гликопротеин (PgP). Абсорбцията и последващата елиминация на everolimus могат да бъдат повлияни от медикаменти, които засягат тези пътища. Също така everolimus понижава клирънса на някои рецептурни медикаменти, когато се приема перорално заедно с циклоспорин (CsA). Не са провеждани официални проучвания за лекарствени взаимодействия със стента XIENCE Sierra поради ограниченото общосистемно въздействие на излъчвания от стента everolimus. Следователно, при взимането на решение за поставяне на стент XIENCE Sierra на пациент, който приема медикамент с известно взаимодействие с everolimus, или при вземане на решение за започване на лечение с такова лекарство за пациент с наскоро имплантиран стент XIENCE Sierra, трябва да се отчете рискът от системни и локални лекарствени взаимодействия в съдовата стена.

5.9 Потенциал за имунна супресия

Everolimus, активната съставка в стента XIENCE Sierra, е имуносупресивен агент. В серията клинични изпитвания SPIRIT и XIENCE не се наблюдава имунна супресия. Въпреки това, при пациенти, на които се имплантират едновременно няколко стента XIENCE Sierra, системните концентрации на everolimus може временно да достигнат имуносупресивни нива, особено при пациенти, които имат чернодробна недостатъчност или които вземат лекарства, които инхибират CYP3A4 или P-гликопротеин. Ето защо особено внимание трябва да се обърне на пациенти, които приемат други имуносупресивни агенти или при които има риск за развитие на имунна супресия.

5.10 Потенциал за повишение на липидите

Перорално приложение на everolimus при пациенти с бъбречна трансплантация и напреднал бъбречноклетъчен карцином се свързва с повишени серумни нива на холестерола и триглицеридите, което в някои случаи изисква лечение. Ефектът е наблюдаван както с ниска, така и с висока доза при продължителна перорална терапия и е свързан с дозата. Когато се използва съгласно показанията за употреба, излагането на системни концентрации на everolimus от стента XIENCE Sierra се очаква да бъде значително по-ниско от това при концентрацията, която обикновено получават трансплантираните пациенти. Повишени серумни нива на холестерола и триглицеридите не бяха наблюдавани в серията клинични изпитвания SPIRIT и XIENCE. Перорално приложение на everolimus в комбинация с циклоспорин е свързано с повишени серумни нива на холестерола и триглицеридите.

6.0 ЛЕКАРСТВЕНА ИНФОРМАЦИЯ

6.1 Взаимодействия с лекарства или други вещества

Everolimus се метаболизира екстензивно чрез цитохром P4503A4 (CYP3A4) в чревната стена и черния дроб и е субстрат за транспортния белтък P-гликопротеин. Също така everolimus понижава клирънса на някои рецептурни медикаменти, когато се приема перорално заедно с циклоспорин (CsA). Следователно при перорално приложение everolimus може да взаимодейства с други медикаменти, които включват (но не се ограничават до) инхибитори и индуктори на изоензимите на CYP3A4; абсорбцията и последващото отделяне на everolimus могат да бъдат повлияни от медикаментите, които засягат тези пътища. Не са провеждани официални проучвания за лекарствени взаимодействия със стентовете XIENCE Sierra и XIENCE V поради ограниченото общосистемно въздействие на излъчвания от XIENCE V everolimus. Обаче, при вземането на решение за поставяне на стент XIENCE Sierra на пациент, който приема медикамент с известно взаимодействие с everolimus, трябва да се отчете рискът от системни и локални лекарствени взаимодействия в съдовата стена.

Everolimus, предписан като перорален медикамент, може да взаимодейства със следните медикаменти или храни[1]:

- Инхибитори на изоензима CYP3A4 / P-гликопротеин
  - Противогъбични агенти (напр. флуконазол, кетоконазол, итраконазол, посаконазол, вориконазол)
  - Макролидни антибиотици (напр. еритромицин, кларитромицин, телитромицин)
  - Блокери на калциевите канали (напр. верапамил, никардипин, дилтиазем)
  - Протеазни инхибитори (напр. ритонавир, атазанавир, саквинавир, дарунавир, индинавир, нелфинавир, ампренавир, фосампренавир)
  - Други (напр. циклоспорин, нефазодон, цизаприд, метоклопрамид, бромокриптин, циметидин, даназол, силденафил, терфенадин, астемизол, грейпфрут/сок от грейпфрут, дигоксин)
- Индуктори на изоензима CYP3A4 / P-гликопротеин
  - Антибиотици (напр. рифампин, рифабутин, ципрофлоксацин, офлоксацин)
  - Антиконвулсанти (напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин)
  - Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (напр. ефавиренц, невирапин)
  - Глюкокортикоиди (напр. дексаметазон, преднизон, преднизолон)
  - Инхибитори на HMGCoA редуктаза (симвастатин, ловастатин)
  - Други (напр. жълт кантарион)

За подробности относно лекарствените взаимодействия вижте актуалния етикет на медикамента everolimus[1].

6.2 Бременност

Бременност Категория C: Не са провеждани адекватни изпитвания, свързани с everolimus или XIENCE Sierra при бременни жени. Ефектите от подобен стент, XIENCE V, върху пренаталното и постнаталното развитие на плъхове не се различават от тези на контролите. Когато се прилага перорално при животни в дози 0,1 mg/kg или повече, everolimus показва ефекти на репродуктивна токсичност, включващи ембриотоксичност и фетотоксичност[1]. Препоръчва се започване на ефективна контрацепция преди имплантирането на стента XIENCE Sierra, която да продължи една година след имплантирането. Стентът XIENCE Sierra трябва да се използва при бременни жени само ако потенциалните ползи от стента са по-големи от потенциалните рискове.

Безопасността на стента XIENCE Sierra не е оценена при мъже, които планират създаване на поколение.

6.3 Кърмене

Не е известно дали everolimus се разпределя в кърмата. Освен това фармакокинетичният профил и профилът на безопасност на everolimus не са установени при кърмачета. Следователно майките трябва да бъдат информирани за потенциалните сериозни нежелани реакции от everolimus при кърмачетата. Преди имплантацията на стента XIENCE Sierra трябва да се реши дали да се прекрати кърменето или да се извърши алтернативна перкутанна коронарна интервенция.

7.0 ПОТЕНЦИАЛНИ СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ

Страничните ефекти, които могат да бъдат свързани с PCI, процедурите за лечение и използването на стент в нативни коронарни артерии, включват, но не се ограничават до следното:

- Алергична реакция или свръхчувствителност към латекс, контрастно вещество, анестезия, материали на устройството (кобалт, хром, никел, волфрам, акрил и флуерополимери) и лекарствени реакции към everolimus, антикоагуланти или антитромбоцитни медикаменти
- Усложнения на мястото на съдовия достъп, които могат да наложат кръвопреливане или съдово възстановяване, включително:
  - Реакции на мястото на катетъра
  - Кървене (екхимоза, сълзене, хематом, кръвоизлив, ретроперитонеален кръвоизлив)
  - Артериовенозна фистула, псевдоаневризма, аневризма, дисекация, перфорация/руптура
  - Емболия (въздух, тъкан, плака, тромботичен материал или устройство)
  - Увреждане на периферен нерв
  - Периферна исхемия
- Усложнения на коронарната артерия, които може да наложат допълнителна интервенция, включително:
  - Тотална оклузия или внезапно запушване
  - Артериовенозна фистула, псевдоаневризма, аневризма, дисекация, перфорация/руптура
  - Пролабиране на тъкан/изместване на плака
  - Емболия (въздух, тъкан, плака, тромботичен материал или устройство)
  - Коронарна тромбоза или тромбоза на стента (остра, подостра, късна, много късна)
  - Стеноза или рестеноза
- Перикардни усложнения, които може да наложат допълнителна интервенция, включително:
  - Сърдечна тампонада
  - Перикарден излив
  - Перикардит
- Сърдечни аритмии (вкл. проводни нарушения, неспецифични, предсърдни и камерни аритмии); сърдечни исхемични състояния (вкл. миокардна исхемия, инфаркт на миокарда (вкл. остър), спазъм на коронарната артерия и нестабилна или стабилна ангина пекторис)
- Инсулт/мозъчно-съдов инцидент (CVA) и преходна исхемична атака (TIA)
- Системна органна недостатъчност:
  - Кардиореспираторен арест
  - Сърдечна недостатъчност
  - Кардиопулмонална недостатъчност (вкл. белодробен оток)
  - Бъбречна недостатъчност
  - Шок
- Нарушения на кръвните клетки, (вкл. хепарин индуцирана тромбоцитопения [HIT])

[1] Certican® – етикет за Великобритания, март 2015 г., Afinitor® – кратка характеристика на продукта за ЕС, декември 2014 г., Votubia® – кратка характеристика на продукта за ЕС, септември 2014 г., Afinitor® – етикет за САЩ, януари 2015 г. и Zortress® – етикет за САЩ, септември 2015 г. Посетете www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu и www.fda.gov за актуалните версии на тези кратки характеристики на продуктите/етикети.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Хипотония/хипертония
- Инфекция
- Гадене и повръщане
- Сърцебиене, световъртеж и синкоп
- Болка в гърдите
- Треска
- Болка
- Смърт

Страничните ефекти, свързани с ежедневния перорален прием на everolimus в дози, варииращи от 1,5 mg до 10 mg на ден, са посочени в Кратката характеристика на продукта (SPC) и на етикетите на медикамента[1]. Рисковете, описани по-долу, включват очакваните странични ефекти, отнасящи се за популацията от пациенти със сърдечни заболявания, посочени в разделите с противопоказания, предупреждения и предпазни мерки от етикетите/кратките характеристики на медикамента everolimus, и/или наблюдаваните странични ефекти при честота на възникване ≥ 10% в клинични изпитвания с перорален прием на everolimus за различни показания. Вижте кратките характеристики и етикетите на медикамента за подробности и по-редки странични ефекти.

- Абдоминална болка
- Анемия
- Ангиоедем (повишен риск при едновременно приложение на ACE инхибитор)
- Артериални тромботични събития
- Кръвене и коагулопатия (вкл. хемолитично-уремичен синдром [HUS], тромботична тромбоцитопенична пурпура [TTP] и тромботична микроангиопатия) – повишен риск при едновременно приложение на циклоспорин)
- Констипация
- Кашлица
- Захарен диабет
- Диария
- Диспнея
- Ембрио-фетална токсичност
- Еритем
- Еритродерма
- Главоболие
- Тромбоза на чернодробната артерия (HAT)
- Чернодробни нарушения (вкл. хепатит и жълтеница)
- Свръхчувствителност към активната съставка everolimus или към други производни на рапамицин
- Хипертония
- Инфекция (бактериални, гъбични, вирусни или протозойни инфекции, вкл. инфекции с опортюнистични патогени). Нефропатия, свързана с полиомен вирус (PVAN), прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия (PML), свързана с JC вирус, фатални инфекции и сепсис се съобщават за пациенти, лекувани с перорален everolimus.
- Бъбречна артериална и венозна тромбоза
- Изменения в лабораторните изследвания (повишен серумен креатинин, протеинурия, хипокалиемия; хипергликемия, дислипидемия, в това число хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия; анормални резултати от изследвания на бъбречната функция; понижен хемоглобин, лимфоцити, неутрофили и тромбоцити)
- Лимфома и рак на кожата
- Гадене
- Нефротоксичност (в комбинация с циклоспорин)
- Неинфекциозен пневмонит (вкл. интерстициална белодробна болест)
- Орални язви
- Болка
- Панкреатит
- Перикарден излив
- Периферен оток
- Плеврален излив
- Пневмония
- Пирексия
- Обрив
- Бъбречна недостатъчност
- Инфекция на горните дихателни пътища
- Инфекция на пикочните пътища
- Венозен тромбоемболизъм
- Повръщане
- Трудно зарастващи рани (вкл. инфектиране на рани и лимфоцеле)

8.0 ИЗБОР НА ПАЦИЕНТ И ЛЕЧЕНИЕ

8.1 Индивидуален подход в лечението

Рисковете и ползите, описани по-горе, трябва да се имат предвид при всеки пациент преди използване на устройство от групата XIENCE EECSS. Факторите, които трябва да се преценяват при избора на пациент, включват оценка на риска от антитромбоцитна терапия. Особено внимание трябва да се обърне на пациентите със скорошен активен гастрит или пептична язвена болест.

Съгласно указанията на Американската колегия по кардиология (American College of Cardiology [ACC]), Американската кардиологична асоциация (American Heart Association [AHA]) и Дружеството по сърдечносъдова ангиография и интервенции (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions [SCAI]), както и указанията на Европейското кардиологично дружество (ESC), стентовете XIENCE EECSS трябва да се използват в комбинация с антитромбоцитни лекарства. При изготвянето на конкретна антитромбоцитна/антикоагулантна терапевтична схема в общата практика лекарите трябва да се ръководят от обширните клинични данни за стентовете XIENCE, съвременната литература за стентове, изхождащи медикамент, актуалните указания и специфичните нужди на отделните пациенти.

Необходимо и препоръчително е да се следват актуалните указания за прекратяване на двойната антитромбоцитна терапия (DAPT). Решението за прекъсване или прекратяване на DAPT е отговорност на лекуващия лекар, като се взема под внимание състоянието на отделния пациент. В случай че се наложи непредвидено прекъсване или прекратяване на DAPT в който и да е момент след изтичане на един месец от имплантацията на коронарен стент XIENCE, двугодишните данни от клиничните изпитвания XIENCE показват ниска честота на тромбоза на стента и не се наблюдава повишен риск от тромбоза на стента.

Много е важно пациентът да спазва препоръките за постпроцедурна антитромбоцитна терапия. Преждевременното прекратяване на предписаното антитромбоцитно лечение може да доведе до повишен риск от тромбоза, миокарден инфаркт или смърт. Преди перкутанната коронарна интервенция (PCI), ако се налага хирургична или стоматологична процедура, която изисква ранно прекратяване на антитромбоцитната терапия, лекарят и пациентът трябва внимателно да преценят дали стентът, излъчващ медикамент, и свързаната с него препоръчителна антитромбоцитна терапия са подходящият избор за PCI. След PCI, ако се налага хирургична или стоматологична процедура, рисковете и ползите от процедурата трябва да бъдат претеглени спрямо възможния риск, свързан с преждевременното прекратяване на антитромбоцитната терапия.

Пациентите, при които се налага преждевременно прекратяване на антитромбоцитната терапия поради значимо активно кървене, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за сърдечни събития и след стабилизирането им антитромбоцитната терапия трябва да се възобнови възможно най-скоро по преценка на лекуващите ги лекари.

9.0 ИНФОРМАЦИЯ ОТНОСНО КЛИНИЧНОТО ПРИЛОЖЕНИЕ

9.1 Проверка преди употреба

1. Преди отваряне огледайте внимателно стерилната опаковка и проверете за нарушение на стерилната бариера. Не използвайте, ако целостта на стерилната опаковка е нарушена.
2. Не използвайте след датата, отбелязана след „Годен до".
3. Разкъсайте фолиевия плик и извадете вътрешния плик.

Забележка: Външната страна на вътрешния плик НЕ е стерилна. Отворете вътрешния плик и прехвърлете или пуснете продукта върху стерилното поле, като използвате асептична техника.

4. Преди използване на системата XIENCE Sierra EECSS внимателно извадете системата от опаковката и я огледайте за пречупвания, усуквания и други повреди. Уверете се, че стентът не излиза извън рентгеноконтрастните маркери на балона. Не използвайте, ако забележите някакви дефекти. Не манипулирайте, не докосвайте и не хващайте стента, тъй като това може да повреди покритието, да доведе до замърсяване или разместване на стента от носещия балон.

Забележка: Ако в който и да е момент от използването на системата XIENCE Sierra EECSS проксималният шафт от неръждаема стомана се усуче или прегъне, не продължавайте да използвате този катетър.

9.2 Необходими материали

- Подходящо артериално дезиле
- Подходящ водещ катетър (катетри)
- 2 – 3 спринцовки (10 – 20 cc)
- 1000 u/500 cc хепаринизиран нормален физиологичен разтвор (HepNS)
- Въртяща се хемостатична клапа с подходящ минимален вътрешен диаметър (0,096 инча [2,44 mm])
- Водач 0,014 инча (0,36 mm) x 175 cm (минимална дължина)
- Интродюсер на водач
- Контрастно вещество, разтворено 1:1 с хепаринизиран нормален физиологичен разтвор
- Уред за раздуване
- Предилатационен балон за ангиопластика с подходящ размер
- Постдилатационен некомплиантен балон за ангиопластика с подходящ размер
- Трипътен спирателен кран
- Уред за въртене
- Подходящи антикоагулантни и антитромбоцитни лекарства

9.3 Подготовка

9.3.1 Разопаковане

Забележка: Фолиевата опаковка не е стерилна. Стерилна бариера се явява вътрешният плик (торбичка) във фолиевата опаковка. Само съдържанието на вътрешния плик следва да се счита за стерилно. Външната повърхност на вътрешния плик НЕ е стерилна.

1. Внимателно извадете системата за подаване от нейната защитна тръба, за да я подготвите. Когато използвате система за бърза смяна (RX), не прегъвайте и не пречупвайте хипотръбата при изваждането.
2. Премахнете мандрела и защитната обвивка на стента – с едната ръка хванете катетъра точно преди стента (в проксималния край на съединението на балона), а с другата ръка хванете протектора на стента и внимателно го издърпайте дистално. Ако усетите необичайно съпротивление при премахване на мандрела и защитната обвивка на стента, не използвайте този продукт и го заменете с друг. Следвайте процедурата за връщане на неизползвани устройства.

9.3.2 Промиване на лумена за водача

1. Промийте лумена за водача с хепаринизиран нормален физиологичен разтвор (HepNS), докато течността излезе от изхода за водача.

Забележка: Избягвайте манипулации със стента, докато промивате лумена за водача, тъй като това може да наруши позицията на стента върху балона.

9.3.3 Подготовка на системата за подаване

1. Подгответе уред за раздуване/спринцовка с разредено контрастно вещество.
2. Прикрепете уреда за раздуване/спринцовката към спирателния кран; прикрепете го към отвора за раздуване на продукта. Не огъвайте хипотръбата на продукта, докато я свързвате към уреда за раздуване/спринцовката.
3. С връх, насочен надолу, ориентирайте системата за подаване вертикално.
4. Отворете спирателния кран към системата за подаване; упражнете отрицателно налягане за 30 секунди; върнете до неутрално налягане, за да се изпълни с контрастно вещество.
5. Затворете спирателния кран към системата за подаване; обезвъздушете напълно уреда за раздуване/спринцовката.
6. Повторете стъпки 3 до 5, докато излезе всичкият въздух. Ако останат мехурчета, не използвайте продукта.
7. Ако сте използвали спринцовка, прикрепете подготвения уред за раздуване към спирателния кран.
8. Отворете спирателния кран към системата за подаване.
9. Оставете на неутрално налягане.

Забележка: Докато въвеждате системата за подаване в съда, не прилагайте отрицателно налягане върху нея. Това може да доведе до разместване на стента от балона.

Забележка: Ако в шафта се вижда въздух, повторете стъпките от 3 до 5 от *раздел 9.3.3 Подготовка на системата за подаване*, за да избегнете неравномерно разгъване на стента.

9.4 Процедура по подаване

1. Подгответе мястото за достъп до съда според стандартната практика.
2. Решението за предилатация на лезията с подходящ по размер балон трябва да се основава на характеристиките на пациента и на лезията. **Ако се прави предилатация**, използвайте балон за перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA) с подходяща дължина, за да ограничите дължината на предилатацията и да избегнете увреждане на съда извън границите на стента XIENCE Sierra.
3. За дълги лезии съобразете размера на стента с диаметъра на най-дисталната част на съда.

Забележка: Ако трябва да избирате между два диаметъра на стент за тесни лезии, изберете стента с по-малък диаметър и раздуйте. Вижте етикета на продукта относно разтегливостта на балона.

4. Поддържайте неутрално налягане в уреда за раздуване, прикрепен към системата за подаване. Отворете въртящата се хемостатична клапа възможно най-широко.
5. Наденете системата за подаване върху проксималната част на водача, като поддържате позицията на водача през прицелната лезия.
6. Внимателно въведете системата за подаване във водещия катетър и по водача до прицелната лезия. Когато използвате система за бърза смяна (RX), уверете се, че държите хипотръбата изправена. Осигурете стабилност на водещия катетър, преди да въведете стент системата в коронарната артерия.

Забележка: Ако усетите необичайно съпротивление, преди стентът да излезе от водещия катетър, не прилагайте сила. Съпротивлението може да показва проблем и прилагането на прекомерна сила може да доведе до увреждане или разместване на стента. Поддържайте позицията на водача през лезията и извадете системата за подаване и водещия катетър като едно цяло.

7. Въведете системата за подаване по водача до прицелната лезия под флуороскопски контрол. Използвайте рентгеноконтрастните маркери на балона, за да позиционирате стента в лезията. Направете ангиография, за да потвърдите позицията на стента. Ако позицията на стента не е оптимална, трябва внимателно да промените положението му или да го премахнете (вижте *раздел 9.6 Процедура по отстраняване*). Маркерите на балона показват както краищата на стента, така и рамената на балона. Не трябва да се предприема разгъване на стента, ако той не е правилно позициониран в прицелната лезия.

Забележка: Ако се налага да извадите системата за подаване преди разгръщането на стента, уверете се, че водещият катетър е коаксиално разположен спрямо системата за подаване и внимателно приберете системата за подаване във водещия катетър. Ако усетите необичайно съпротивление в който и да е момент по време на изтеглянето на стента към водещия катетър, системата за подаване и водещият катетър трябва да се извадят като едно цяло. Това трябва да се извърши при директна визуализация с флуороскопия.

8. Затегнете въртящата се хемостатична клапа. Сега стентът е готов за разгръщане.

9.5 Процедура по разгръщане

ВНИМАНИЕ: Вижте етикета на продукта относно вътрешния диаметър на стента *in vitro*, номиналното налягане и изчисленото налягане на спукване (RBP).

1. Преди разгръщането потвърдете правилната позиция на стента спрямо прицелната лезия, като използвате рентгеноконтрастните маркери на балона.
2. Разгънете стента бавно, като повишавате налягането в системата за подаване с 2 atm на всеки 5 секунди, докато стентът се разгъне напълно. Разгънете стента напълно, като раздувете минимум до номиналното налягане. Общоприетата практика е налягането за първоначалното разгръщане да осигури вътрешен диаметър на стента около 1,1 пъти диаметъра на референтния съд (вижте етикета на продукта относно вътрешния диаметър на стента *in vitro*, номиналното налягане и изчисленото налягане на спукване).
3. При дълги лезии съобразете размера на стента с диаметъра на най-дисталната част на съда и го разгънете минимум до номиналното налягане. Поддържайте налягането в продължение на 30 секунди. Ако е необходимо, системата за подаване може отново да се постави под налягане или да се нагнети допълнително, за да се осигури пълно прилягане на стента към артериалната стена.
4. Поддържайте налягането 30 секунди за пълно разгръщане на стента. Разгъването на стента трябва да стане под флуороскопски контрол, за да се прецени правилно оптималният диаметър на стента в сравнение с проксималния и дисталния диаметър на нативната коронарна артерия (диаметрите на референтния съд). За оптимално разгъване и правилно прилягане стентът трябва да е в пълен контакт с артериалната стена.

Забележка: Вижте *раздел 9.6 Процедура по отстраняване* за инструкции по изтегляне на системата за подаване.

5. Ако е необходимо, системата за подаване може отново да се постави под налягане или да се нагнети допълнително, за да се осигури пълно прилягане на стента към артериалната стена.

Забележка: Не надвишавайте посоченото на етикета изчислено налягане на спукване (RBP) от 16 atm (1621 kPa).

6. Покрийте напълно цялата лезия и третираното с балон място (вкл. дисекациите) със стента XIENCE Sierra, както и достатъчна част от здравата тъкан, проксимално и дистално на лезията.
7. Изпуснете балона, създавайки отрицателно налягане с уреда за раздуване в продължение на 30 секунди. Потвърдете пълното изпускане на балона, преди да опитате да преместите системата за подаване. Ако усетите необичайно съпротивление по време на изтегляне на системата за подаване, обърнете специално внимание на позицията на водещия катетър.

Забележка: Вижте *раздел 9.6 Процедура по отстраняване* за инструкции по изтегляне на системата за подаване.

8. Потвърдете позицията и разгръщането на стента, като използвате стандартни ангиографски техники. За оптимални резултати целият стенозирал артериален сегмент трябва да бъде покрит от стента. Разгъването на стента трябва да стане под флуороскопски контрол, за да се прецени правилно оптималният диаметър на разгънатия стент спрямо проксималния и дисталния диаметър на коронарната артерия. За оптимално разгъване стентът трябва да е в пълен контакт с артериалната стена. Контактът на стента с артериалната стена трябва да се потвърди чрез рутинна ангиография или вътресъдов ултразвук (IVUS).

[1] Certican® – етикет за Великобритания, март 2015 г., Afinitor® – кратка характеристика на продукта за ЕС, декември 2014 г., Votubia® – кратка характеристика на продукта за ЕС, септември 2014 г., Afinitor® – етикет за САЩ, януари 2015 г. и Zortress® – етикет за САЩ, септември 2015 г. Посетете www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu и www.fda.gov за актуалните версии на тези кратки характеристики на продуктите/етикети.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

9. Ако размерът на разгърнатия стент все още не отговаря на диаметъра на референтния съд, може да се използва по-голям балон за допълнително разгъване на стента. Ако първоначалното ангиографско изображение е субоптимално, стентът може да бъде разгънат още чрез некомплиантен балонен дилатационен катетър с нисък профил и високо налягане. Ако това е необходимо, стентираният сегмент трябва отново да бъде внимателно пресечен с пролабирал водач, за да се предотврати нарушаване на геометрията на стента. Разгънатите стентове не трябва да се оставят дилатирани под необходимата степен.

ВНИМАНИЕ: Не дилатирайте стента отвъд следните граници.

Номинален диаметър на стента	Ограничение на дилатацията
2,0 – 3,25 mm	**3,75 mm**
3,5 – 4,0 mm	**5,50 mm**

10. Ако е необходим повече от един стент XIENCE Sierra за покриване на лезията и третираното с балон място, е препоръчително стентовете да се препокрият адекватно, за да се избегне потенциална рестеноза. За да не остане разстояние между стентовете, преди разгъването на втория стент XIENCE Sierra неговите балонни маркери трябва да бъдат позиционирани в рамките на вече разгърнатия стент.
11. Потвърдете позицията на стента и ангиографските резултати. Повторете раздуването до оптимално разгръщане на стента.

9.6 Процедура по отстраняване

Изтегляне на катетъра за подаване на стента от разгърнатия стент:

1. Изпуснете балона, създавайки отрицателно налягане с уреда за раздуване. Изпускането на по-големи и по-дълги балони отнема повече време (до 30 секунди) от по-малките и по-къси балони. Потвърдете изпускането на балона чрез флуороскопия и изчакайте още 10 – 15 секунди.
2. Сложете уреда за раздуване на „отрицателно“ или „неутрално“ налягане.
3. Стабилизирайте позицията на водещия катетър непосредствено пред коронарния остиум и го застопорете на място. Поддържайте позицията на водача през сегмента на стента.
4. Внимателно изтеглете системата за подаване с бавно и равномерно усилие.
5. Затегнете въртящата се хемостатична клапа.

Ако по време на изтеглянето на катетъра за подаване на стента усетите съпротивление, следвайте стъпките по-долу, за да улесните сгъването на балона:

- Раздуйте отново балона до номинално налягане.
- Повторете стъпки от 1 до 5 по-горе.

Изтегляне на системата за подаване на стент след имплантация; потвърждаване на разгръщането на стента

1. Потвърдете позицията и разгръщането на стента, като използвате стандартни ангиографски техники. За оптимални резултати целият стенозирал артериален сегмент трябва да бъде покрит от стента. Разгъването на стента трябва да стане под флуороскопски контрол, за да се прецени правилно оптималният диаметър на разгърнатия стент спрямо проксималния и дисталния диаметър на коронарната артерия. За оптимално разгъване стентът трябва да е в пълен контакт с артериалната стена. Контактът на стента с артериалната стена трябва да се потвърди чрез рутинна ангиография или вътресъдов ултразвук (IVUS).
2. Ако е необходим повече от един стент XIENCE Sierra за покриване на лезията и третираното с балон място, е препоръчително стентовете да се препокрият адекватно, за да се избегне потенциална рестеноза.
3. За да не остане разстояние между стентовете, преди разгъването на втория стент XIENCE Sierra неговите балонни маркери трябва да бъдат позиционирани в рамките на вече разгърнатия стент.
4. Потвърдете позицията на стента и ангиографските резултати, за да оцените стентираната зона. Повторете раздуването до оптимално разгръщане на стента. Ако е необходима постдилатация, уверете се, че крайният диаметър на стента съответства на диаметъра на референтния съд. Уверете се, че стената на стента е в контакт със стената на артерията.

9.7 Дилатация на сегменти на стент след разгръщане

1. Трябва да направите всичко възможно, за да се уверите, че стентът е дилатиран до необходимата степен.
2. Ако размерът на разгърнатия стент все още не отговаря на диаметъра на съда или ако не е постигнат пълен контакт със съдовата стена, може да се използва по-голям балон за допълнително разгъване на стента. Стентът може да бъде допълнително раздут чрез некомплиантен балонен катетър с нисък профил и високо налягане. Ако това е необходимо, стентираният сегмент трябва отново да бъде внимателно пресечен с пролабирал водач, за да се избегне разместване на стента. Балонът трябва да се разположи в центъра на стента и да не излиза извън стентираната зона.

ВНИМАНИЕ: Не дилатирайте стента отвъд следните граници.

Номинален диаметър на стента	Ограничение на дилатацията
2,0 – 3,25 mm	**3,75 mm**
3,5 – 4,0 mm	**5,50 mm**

10.0 СЕРИИ КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ SPIRIT И XIENCE

XIENCE Sierra EECSS е създаден на основата на утвърдените устройства XIENCE V EECSS, XIENCE PRIME EECSS, XIENCE Xpedition EECSS и XIENCE Alpine EECSS.

При XIENCE Sierra EECSS е използвана подобна стентова платформа, идентична формула на лекарственото покритие, идентичен лекарствен праймер, подобно номинално общо съдържание на лекарството и идентични контактуващи със стента материали на балона, както при XIENCE PRIME EECSS, XIENCE Xpedition EECSS и XIENCE Alpine EECSS.

XIENCE Sierra EECSS се различава от XIENCE Alpine EECSS само по системата за подаване на стент. При системата за подаване на стент XIENCE Sierra се използва същият принцип на работа и материали, както при други стент системи за бърза смяна (RX) и катетри за коронарна дилатация на Abbott Vascular.

В сравнение с XIENCE V EECSS и XIENCE PRIME EECSS, устройството XIENCE Sierra EECSS има същите спецификации за безопасност на стента, същото разположение на стента върху балона между маркерите на балона, подобен входен профил на върха и подобна дължина на скосения участък за стентове XIENCE Sierra с дължина до 28 mm. На база сходния характер на стента XIENCE Sierra и стентовете XIENCE PRIME и XIENCE V може да се прогнозира, че XIENCE Sierra EECSS ще функционира аналогично на XIENCE V и XIENCE PRIME. Ето защо тук представяме обобщени данни от клиничните изпитвания върху XIENCE V и XIENCE PRIME.

10.1 Предпродажбени клинични изпитвания

Принципната безопасност и ефективност на стента XIENCE V са установени от серия предпродажбени клинични изпитвания. SPIRIT III RCT е основното рандомизирано клинично изпитване (RCT), което установи неинфериорност на стента XIENCE V спрямо стента TAXUS® Express® (стент TAXUS). SPIRIT IV е проспективно, рандомизирано, активно контролирано, едностранно сляпо, многоцентрово изпитване на стента XIENCE V в сравнение със стента TAXUS Express (стент TAXUS) при лечението на до три *de novo* лезии с дължина ≤ 28 mm в нативни коронарни артерии с диаметър на референтния съд ≥ 2,5 mm до ≤ 4,25 mm. Изпитването SPIRIT IV установи супериорност на стента XIENCE V в сравнение със стента TAXUS Express. Американският регистър за малки съдове SPIRIT SV е проспективно, едноранменно, открито, многоцентрово проучване, с което са установени безопасността и ефективността на стента XIENCE V с диаметър 2,25 mm. SPIRIT PRIME е проспективно, открито, многоцентрово, нерандомизирано клинично изпитване с две рамена върху стентове с основни размери XIENCE PRIME и XIENCE PRIME LL, с което са установени безопасността и ефективността на стентовете XIENCE PRIME и XIENCE PRIME LL. Таблици 10.1-1 до 10.1-4 представят дизайна на изпитванията, ангиографските резултати (за проучвания, които изискват ангиографско проследяване) и основните клинични резултати съответно след 1 година и при последното проследяване.

Таблица 10.1-1: Дизайн на серията клинични изпитвания SPIRIT върху XIENCE V (предпродажбени)

	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	Регистър за малки съдове SPIRIT	Клинично изпитване SPIRIT PRIME	
				Регистър за основен размер	Регистър за дълги лезии
Вид/дизайн на изпитването	• Многоцентрово • Рандомизирано • Едностранно сляпо • Активно контролирано	• Многоцентрово • Рандомизирано • Едностранно сляпо • Активно контролирано	• Многоцентрово • Открито • Едноранменно	• Многоцентрово • Открито • Едноранменно	• Многоцентрово • Открито • Едноранменно
Брой на записаните участници	Общо: 1002 XIENCE V: 668 Контролна група с TAXUS Express: 334	Общо: 3690 XIENCE V: 2460 Контролна група с TAXUS Express: 1230[1]	Общо: 150 2,25 mm XIENCE V	Общо: 400 XIENCE PRIME	Общо: 100 XIENCE PRIME
Лечение	До две *de novo* лезии в различни епикардиални съдове	До три *de novo* лезии, максимум две лезии на епикардиален съд	До две *de novo* лезии в различни епикардиални съдове	До две *de novo* лезии в различни епикардиални съдове	До две *de novo* лезии в различни епикардиални съдове
Размер на лезията	Диаметър на референтния съд: ≥ 2,5 ≤ 3,75 mm Дължина: ≤ 28 mm	Диаметър на референтния съд: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm[2] Дължина: ≤ 28 mm	Диаметър на референтния съд: ≥ 2,25 < 2,50 mm Дължина: ≤ 28 mm	Диаметър на референтния съд: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Дължина: ≤ 22 mm	XIENCE PRIME CS: Диаметър на референтния съд: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Дължина: ≤ 22 mm XIENCE PRIME LL: Диаметър на референтния съд: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm Дължина: > 22 mm и ≤ 32 mm
Първична крайна точка	Вътрешно-сегментна късна загуба след 240 дни	Исхемично обусловена недостатъчност на прицелна лезия след 1 година (комбинирана честота на сърдечна смърт, миокарден инфаркт на прицелен съд или исхемично обусловена реваскуларизация на прицелна лезия [TLR])	TLF (недостатъчност на прицелна лезия) след 1 година	TLF (недостатъчност на прицелна лезия) след 1 година	TLF (недостатъчност на прицелна лезия) след 1 година
Допълнителна първична крайна точка	Недостатъчност на прицелен съд (TVF) след 270 дни	Няма	Няма	Няма	Няма
Клинично проследяване	30, 180, 240, 270 дни, 1 до 5 години	30, 180, 270 дни, 1 до 3 години	30 дни, 240 дни, 1 до 3 години	30, 180 дни, 1 до 3 години	30, 180 дни, 1 до 3 години
Ангиографско проследяване	240 дни (N = 564)	Няма	240 дни (N = 69)	Няма	Няма

[1] В групата със стент TAXUS е имало 1 пациент, който е получил 1 стент TAXUS® Liberté®.

[2] В продажба са стентове TAXUS с размери от 3,5 mm до 4,0 mm за диаметри на референтния съд от ≥ 2,5 mm до ≤ 3,75 mm.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 10.1-2: Ангиографски резултати от серията клинични изпитвания SPIRIT (предпродажбени)

Ангиографски резултати	SPIRIT III RCT *240 дни*		SPIRIT за малки съдове *240 дни*
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	2,25 mm XIENCE V (N = 69) (M = 69)
Вътрешно-стентова късна загуба (mm)	0,16 ± 0,41 (342)	0,30 ± 0,53 (158)	0,20 ± 0,40 (52)
Вътрешно-сегментна късна загуба (mm)	0,14 ± 0,39 (343)	0,26 ± 0,46 (158)	0,16 ± 0,41 (52)
Вътрешно-стентова двустранна рестеноза	2,3% (8/343)	5,7% (9/158)	3,8% (2/52)
Вътрешно-сегментна двустранна рестеноза	4,7% (16/344)	8,9% (14/158)	9,6% (5/52)

Забележки:

– Данните са средни (mm) ± SD (стандартно отклонение) или % (n/N).

– N е общият брой пациенти. M е общият брой на лезиите.

– SPIRIT III и SV след 240 дни включва контролен прозорец (240 + 28 дни).

Таблица 10.1-3: Основни клинични резултати след 1 година от серията клинични изпитвания SPIRIT (предпродажбени)

	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT за малки съдове	Клинично изпитване SPIRIT PRIME	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Регистър за основен размер (N = 401)	Регистър за дълги лезии (N = 104)
TLF	4,0% (97/2416)	6,8% (81/1195)	5,3% (35/655)	9,7% (31/319)	8,1% (11/136)	4,5% (18/399)	7,7% (8/104)
TVF	5,5% (134/2416)	7,7% (92/1195)	8,5% (56/655)	11,6% (37/319)	11,0% (15/136)	неприложимо	неприложимо
MACE	4,1% (98/2416)	6,9% (82/1195)	6,0% (39/655)	10,3% (33/319)	8,1% (11/136)	4,5% (18/399)	7,7% (8/104)
Обща смъртност	1,0% (25/2416)	1,3% (15/1195)	1,2% (8/657)	1,3% (4/320)	1,5% (2/136)	0,8% (3/399)	1,0% (1/104)
Сърдечна смърт	0,4% (10/2416)	0,4% (5/1195)	0,8% (5/657)	0,9% (3/320)	1,5% (2/136)	0,3% (1/399)	0,0% (0/104)
Миокарден инфаркт	1,9% (45/2416)	3,1% (37/1195)	2,7% (18/655)	4,1% (13/319)	1,5% (2/136)	1,8% (7/399)	4,8% (5/104)
Сърдечна смърт или миокарден инфаркт	2,2% (54/2416)	3,3% (39/1195)	3,4% (22/655)	4,7% (15/319)	2,9% (4/136)	2,0% (8/399)	4,8% (5/104)
Исхемично обусловена TLR	2,3% (56/2416)	4,6% (55/1195)	3,4% (22/655)	5,6% (18/319)	5,1% (7/136)	2,5% (10/399)	2,9% (3/104)
Исхемично обусловена TVR, неприцелна лезия	2,2% (54/2416)	2,4% (29/1195)	3,2% (21/655)	4,7% (15/319)	5,9% (8/136)	2,8% (11/399)	2,9% (3/104)
Тромбоза на стента							
ARC (Потвърдена/ вероятна)	0,29% (7/2391)	1,10% (13/1181)	0,9% (6/650)	0,6% (2/316)	1,5% (2/136)	0,5% (2/399)	0,0% (0/104)
ARC (Потвърдена)	0,3% (6/2385)	0,8% (10/1183)	0,8% (5/650)	0,3% (1/317)	0,7% (1/138)	0,5% (2/399)	0,0% (0/104)

Забележки:

– Всички числа в тази таблица се отнасят за участниците. Участниците се броят само веднъж за всяко събитие за всеки период от време.

– 1 година включва контролния прозорец (365 + 28 дни) за всички изпитвания.

– Недостатъчност на прицелната лезия (TLF) включва сърдечна смърт, миокарден инфаркт, дължащ се на прицелен съд, и исхемично обусловена реваскуларизация на прицелна лезия (TLR). SPIRIT SV и PRIME използват дефиниция на TLR по клинични показания вместо исхемично обусловена TLR.

– Недостатъчност на прицелния съд (TVF) включва сърдечна смърт, миокарден инфаркт, исхемично обусловена реваскуларизация на прицелна лезия (TLR) и на прицелен съд (TVR), неприцелна лезия. SPIRIT SV и PRIME използват дефиниция на TLR и TVR по клинични показания вместо дефиницията за исхемично обусловена реваскуларизация на прицелна лезия (TLR) и на прицелен съд (TVR), която се използва за SPIRIT II, SPIRIT III и SPIRIT IV.

– Значими нежелани сърдечносъдови събития (MACE) включват сърдечна смърт, миокарден инфаркт и исхемично обусловена реваскуларизация на прицелна лезия (TLR).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 10.1-4: Основни клинични резултати от последното проследяване по серията клинични изпитвания SPIRIT (предпродажбени)

	SPIRIT IV *3 години*		**SPIRIT III RCT** *5 години*		**SPIRIT за малки съдове** *2 години*	**SPIRIT PRIME клинично изпитване** *1 година*	
	XIENCE V (N = 2458)	**TAXUS (N = 1229)**	**XIENCE V (N = 669)**	**TAXUS (N = 333)**	**2,25 mm XIENCE V (N = 144)**	**Регистър за основен размер (N = 401)**	**Регистър за дълги лезии (N = 104)**
TLF	9,5% (223/2348)	11,9% (138/1158)	13,4% (81/605)	20,6% (59/286)	8,3% (11/133)	4,5% (18/399)	7,7% (8/104)
TVF	13,3% (312/2348)	14,5% (168/1158)	20,3% (123/605)	26,6% (76/286)	12,0% (16/133)	неприложимо	неприложимо
MACE	9,8% (231/2348)	12,3% (142/1158)	14,4% (87/605)	22,0% (63/286)	8,3% (11/133)	4,5% (18/399)	7,7% (8/104)
Обща смъртност	3,4% (81/2348)	5,2% (60/1158)	6,0% (37/621)	10,3% (31/300)	1,5% (2/133)	0,8% (3/399)	1,0% (1/104)
Сърдечна смърт	1,4% (34/2348)	1,9% (22/1158)	2,7% (17/621)	4,3% (13/300)	1,5% (2/133)	0,3% (1/399)	0,0% (0/104)
Миокарден инфаркт	3,1% (73/2348)	4,7% (55/1158)	4,6% (28/605)	7,0% (20/286)	1,5% (2/133)	1,8% (7/399)	4,8% (5/104)
Сърдечна смърт или миокарден инфаркт	4,5% (105/2348)	6,0% (70/1158)	7,1% (43/605)	11,2% (32/286)	3,0% (4/133)	2,0% (8/399)	4,8% (5/104)
Исхемично обусловена TLR	6,3% (148/2348)	7,9% (92/1158)	8,9% (54/605)	12,9% (37/286)	5,3% (7/133)	2,5% (10/399)	2,9% (3/104)
Исхемично обусловена TVR, неприцелна лезия	5,6% (132/2348)	5,4% (63/1158)	8,8% (53/605)	11,9% (34/286)	6,8% (9/133)	2,8% (11/399)	2,9% (3/104)
Тромбоза на стента							
ARC (Потвърдена/вероятна)	0,62% (14/2263)	1,73% (19/1098)	1,5% (9/582)	1,9% (5/268)	1,5% (2/132)	0,5% (2/399)	0,0% (0/104)
ARC (Потвърдена)	0,49% (11/2263)	1,28% (14/1098)	1,2% (7/582)	0,7% (2/268)	0,8% (1/132)	0,5% (2/399)	0,0% (0/104)

Забележки:

– Всички числа в тази таблица се отнасят за участниците. Участниците се броят само веднъж за всяко събитие за всеки период от време.

– Данните включват контролния прозорец от + 28 дни за всички изпитвания.

– Недостатъчност на прицелната лезия (TLF) включва сърдечна смърт, миокарден инфаркт, дължащ се на прицелен съд, и исхемично обусловена реваскуларизация на прицелна лезия (TLR). SPIRIT SV и PRIME използват дефиниция на TLR по клинични показания вместо исхемично обусловена TLR.

– Недостатъчност на прицелния съд (TVF) включва сърдечна смърт, миокарден инфаркт, исхемично обусловена реваскуларизация на прицелна лезия (TLR) и на прицелен съд (TVR), неприцелна лезия.

– Значими нежелани сърдечносъдови събития (MACE) включват сърдечна смърт, миокарден инфаркт и исхемично обусловена реваскуларизация на прицелна лезия (TLR).

10.2 Следпродажбени клинични изпитвания

Проучването XIENCE V САЩ е проспективно, многоцентрово, следпродажбено проучване, назначено от Федералната агенция по храните и лекарствата (Food and Drug Administration [FDA]), за оценка на трайната безопасност и ефективност на XIENCE V EECSS в реални условия след пускането на пазара в САЩ, както и за подкрепа на инициативата за двойна антитромбоцитна терапия (DAPT) на FDA. Целта на едноракменното изпитване SPIRIT V (SAS) е последваща оценка на функционирането на XIENCE V EECSS при лечението на пациенти с *de novo* лезии на коронарна артерия. XIENCE V Индия е проспективен, открит, многоцентров, обсервационен, едноракменен регистър за оценка на трайната безопасност и ефективност на XIENCE V EECSS при реални условия в Индия. Таблици 10.2-1 и 10.2-2 представят дизайна на клиничните изпитвания и клиничния изход съответно след 1 година и при последното проследяване.

Резултатите от тези следпродажбени клинични изпитвания показват безопасността и ефективността на XIENCE V в реални условия. Освен това XIENCE V показва подобрение в крайните резултати, съобщени от пациенти (вкл. по-добро качество на живот, намалена честота на стенокардия, подобрена стабилност на стенокардията и спад в ограниченията на физическата активност) след 6 месеца, като подобренията са се запазили за период от 1 година при пациенти със заболявания на коронарните артерии.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 10.2-1: Дизайн на серите клинични изпитвания SPIRIT и XIENCE V (следпродажбени)

	XIENCE V САЩ Кохорта от Фаза I	XIENCE V САЩ Кохорта с дългосрочно проследяване	XIENCE V САЩ Кохорта с AV-DAPT	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V Индия
Вид/дизайн на изпитването	• Многоцентрово • Проспективно • Еднораменно	• Многоцентрово • Проспективно • Еднораменно	• Многоцентрово • Рандомизирано • Двойно сляпо • Плацебо-контролирано	• Многоцентрово • Проспективно • Еднораменно	• Многоцентрово • Проспективно • Еднораменно
Брой на записаните участници	8040	4663	868	2663	977
Лечение	Стандартно съгласно правилата на центъра	Стандартно съгласно правилата на центъра	Пациентите са рандомизирани да приемат или тиенопиридин, или плацебо за още 18 месеца наред с аспирин	Максимум една *de novo*, нативна прицелна лезия на главен епикардиален съд или страничен клон (без предишна имплантация на стент, без предишна брахитерапия); максимум 4 планирани стента, излъчващи everolimus	Стандартно съгласно правилата на центъра
Размер на лезията	Няма ангиографски ограничения			Диаметър на референтния съд = $\geq 2{,}25 \leq 4{,}0$ mm Дължина ≤ 28 mm по визуална преценка	Няма ангиографски ограничения
Първична крайна точка	Потвърдена и вероятна тромбоза на стент по дефиницията на ARC до 1 година	Потвърдена и вероятна тромбоза на стент по дефиницията на ARC след 1 до 5 години	MACE (комбинирана честота на обща смъртност, миокарден инфаркт и инсулт) 12 – 33 месеца	Комбинирана честота на обща смъртност, миокарден инфаркт, TVR след 30 дни	Тромбоза на стент по дефиницията на ARC (Потвърдена/вероятна) след 1 година и ежегодно до 3 години
Допълнителна първична крайна точка	Сърдечна смърт или всички видове миокарден инфаркт след 1 година	Сърдечна смърт или всички видове миокарден инфаркт след 1 до 5 години	Потвърдена и вероятна тромбоза на стент по дефиницията на ARC между 12 – 33 месеца	Няма	Сърдечна смърт и всички видове миокарден инфаркт след 1 година
Клинично проследяване	14, 30, 180 дни и 1 година	2, 3 и 4 години	15, 24, 30 и 33 месеца	30 дни, 1 и 2 години	14, 30, 180 дни и 1, 2 и 3 години
Ангиографско проследяване	Няма	Няма	Няма	Няма	Няма

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 10.2-2: Основни клинични резултати от сериите клинични изпитвания SPIRIT и XIENCE V (следпродажбени)

	XIENCE V САЩ Фаза I *1 година*	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V Индия	
		1 година	*2 години*	*1 година*	*2 години*
	XIENCE V (N = 8040)	**XIENCE V (N = 2663)**	**XIENCE V (N = 2663)**	**XIENCE V (N = 990)**	**XIENCE V (N = 990)**
TLF (по ARC)	9,4% (707/7522)	5,25% (138/2627)	7,49% (192/2562)	2,4% (24/986)	3,4% (32/942)
TLF	6,8% (513/7505)	неприложимо	неприложимо	неприложимо	неприложимо
Обща смъртност, миокарден инфаркт (по ARC) и TVR	неприложимо	7,04% (185/2627)	10,34% (265/2562)	неприложимо	неприложимо
Сърдечна смърт или миокарден инфаркт (по ARC)	7,2% (545/7522)	4,23% (111/2627)	5,74% (147/2562)	1,9% (19/986)	2,8% (26/942)
Сърдечна смърт или миокарден инфаркт	3,3% (249/7505)	неприложимо	неприложимо	неприложимо	неприложимо
Реваскуларизация на прицелна лезия (TLR)	4,6% (349/7522)	1,90% (50/2627)	3,04% (78/2562)	1,2% (12/986)	1,5% (14/942)
TVR, реваскуларизация на неприцелна лезия (non TLR)	2,3% (176/7522)	1,45% (38/2627)	2,26% (58/2562)	0,1% (1/986)	0,1% (1/942)
Обща смъртност	2,6% (194/7522)	1,71% (45/2627)	2,97% (76/2562)	0,9% (9/986)	1,7% (16/942)
Сърдечна смърт	1,4% (108/7522)	1,10% (29/2627)	1,87% (48/2562)	0,9% (9/986)	1,7% (16/942)
Общо миокардни инфаркти (по ARC)	6,3% (475/7522)	3,54% (93/2627)	4,45% (114/2562)	1,3% (13/986)	1,6% (15/942)
Общо миокардни инфаркти	2,2% (162/7505)	неприложимо	неприложимо	неприложимо	неприложимо
Тромбоза на стента					
ARC (Потвърдена/вероятна)	0,81% (60/7380)	0,65% (17/2607)	0,79% (20/2523)	0,51% (5/986)	0,53% (5/939)
ARC (Потвърдена)	0,54% (40/7380)	неприложимо	неприложимо	0,41% (4/986)	0,43% (4/939)

Забележки:

– Всички числа в тази таблица се отнасят за участниците. Участниците се броят само веднъж за всяко събитие за всеки период от време.

– Данните за 1-ата година на XIENCE V САЩ включват 42-дневен прозорец или до датата за рандомизация, ако са възникнали по-рано от 407 дни при втората фаза на записване. Данните за 1-ата година на XIENCE V Индия включват 47-дневен прозорец. Данните за 1-ата година на SPIRIT V включват 28-дневен прозорец.

– Данните за 2-рата година на SPIRIT V включват 28-дневен прозорец. Данните за 2-рата година на XIENCE V Индия включват 47-дневен прозорец.

– Недостатъчност на прицелната лезия (TLF) (по ARC) включва сърдечна смърт, миокарден инфаркт, дължащ се на прицелен съд (по ARC), TLR по клинични показания. TLF включва сърдечна смърт, миокарден инфаркт, дължащ се на прицелен съд (по дефиниция на протокола), TLR по клинични показания.

10.3 Сборен анализ на клиничните изпитвания за тромбоза на стента след прекъсване/прекратяване на двойна антитромбоцитна терапия (DAPT)

В множество изпитвания с реални пациенти в стандартен, нисък и висок риск стентовете от групата XIENCE показват безопасност, ефективност и ниска честота на тромбоза на стента.

Това включва пациенти, които са прекратили или прекъснали двойната антитромбоцитна терапия (DAPT) 1 месец след имплантация на коронарен стент. Клиничните изпитвания, описани по-долу и/или в публикуваната литература, са анализирани за тромбоза на стента, свързана с DAPT.

Данните (Таблица 10.3-1) са от сборен анализ на ниво пациент на следните пред- и следпродажбени изпитвания:

Предпродажбени: SPIRIT II, SPIRIT III, SPIRIT IV

Следпродажбени: SPIRIT V, SPIRIT Жени, XIENCE V САЩ, XIENCE V Индия

Таблица 10.3-1: Тромбоза на стента (потвърдена/вероятна по дефиницията на ARC) след прекъсване/прекратяване на DAPT през периода от 730 дни спрямо непрекъсване; сборни данни от 7 пред- и следпродажбени изпитвания

	Сборни данни от 7 изпитвания (2-годишни резултати) N = 11 219		
	Прекъсване на DAPT ≤ 30 дни	**Прекъсване на DAPT > 30 – 730 дни**	**Без прекъсване на DAPT**
Последваща тромбоза на стента (Потвърдена/ вероятна)	**2,51% (12/478)**	**0,38% (13/3445)**	**0,66% (44/6648)**

11.0 КАК СЕ ДОСТАВЯ

Стерилно – Това устройство е стерилизирано с етиленов оксид (газ). Непирогенно. Не използвайте, ако пакетът е отворен или повреден.

Това устройство за еднократна употреба не може да се използва повторно при друг пациент, тъй като не е проектирано да функционира по предназначение след първата употреба. Промени в механичните, физичните и/или химичните характеристики, настъпили в резултат на повторна употреба, почистване и/или повторна стерилизация, могат да нарушат целостта на конструкцията и/или материалите и да причинят замърсяване поради стеснени отвори и/или пространства, както и понижена безопасност и/или функционалност на устройството. Липсата на оригиналния етикет може да доведе до неправилна употреба и до невъзможност за проследяване на устройството. Липсата на оригиналната опаковка може да доведе до повреда на устройството, загуба на стерилност, риск за пациента и/или потребителя.

Съдържание – Една (1) система за коронарен стент XIENCE Sierra, изпълващ everolimus.

Съхранение – Съхранявайте на сухо, тъмно, хладно място. Пазете от светлина. Не изваждайте от картонената кутия, докато не е готово за употреба. Съхранявайте при 25 °C (77 °F); допустими са отклонения до 15 – 30 °C (59 – 86 °F).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

XIENCE Sierra

Sistem de stent coronarian impregnat cu Everolimus

INFORMAŢII PENTRU CLINICIENII PRESCRIPTORI
Cuprins

1.0 DESCRIEREA DISPOZITIVULUI
- Tabelul 1-1: Denumirea şi dimensiunile produsului
- Tabelul 1-2: Conţinutul medicamentos al stenturilor coronariene XIENCE Sierra impregnate cu Everolimus
- Tabelul 1-3: Specificaţiile *in vitro* ale dispozitivului

2.0 INDICAŢII
3.0 CONTRAINDICAŢII
4.0 AVERTIZĂRI
5.0 MĂSURI DE PRECAUŢIE
- 5.1 Manevrarea stentului
- 5.2 Amplasarea stentului
- 5.3 Utilizarea împreună cu alte proceduri
- 5.4 Extragerea stentului/sistemului
- 5.5 Post-implantare
- 5.6 Utilizarea pentru segmente speciale de populaţie
  - 5.6.1 Sarcină
  - 5.6.2 Alăptare
  - 5.6.3 Utilizare pediatrică
- 5.7 Informaţii privind siguranţa rezonanţei magnetice nucleare (RMN)
- 5.8 Interacţiuni medicamentoase
- 5.9 Potenţial de imunosupresie
- 5.10 Potenţial de creştere a lipidelor

6.0 INFORMAŢII DESPRE MEDICAMENT
- 6.1 Interacţiuni cu medicamente sau cu alte substanţe
- 6.2 Sarcină
- 6.3 Alăptare

7.0 EVENIMENTE ADVERSE POTENŢIALE
8.0 SELECŢIA ŞI TRATAMENTUL PACIENŢILOR
- 8.1 Individualizarea tratamentului

9.0 INFORMAŢII PENTRU UZUL CLINICIENILOR
- 9.1 Verificarea înainte de utilizare
- 9.2 Materiale necesare
- 9.3 Pregătire
  - 9.3.1 Îndepărtarea ambalajului
  - 9.3.2 Spălarea lumenului firului de ghidare
  - 9.3.3 Pregătirea sistemului de amplasare
- 9.4 Procedura de amplasare
- 9.5 Procedura de desfăşurare
- 9.6 Procedura de extragere
- 9.7 Dilatarea segmentelor stentate post-desfăşurare

10.0 FAMILIA SPIRIT ŞI XIENCE DE STUDII CLINICE
- 10.1 Studii clinice pre-comercializare
  - Tabelul 10.1-1: Structura familiei SPIRIT de studii clinice XIENCE V (pre-comercializare)
  - Tabelul 10.1-2: Rezultatele angiografice ale familiei SPIRIT de studii clinice (pre-comercializare)
  - Tabelul 10.1-3: Rezultatele clinice principale după o perioadă de 1 an ale familiei SPIRIT de studii clinice (pre-comercializare)
  - Tabelul 10.1-4: Rezultatele clinice principale ale celui mai recent consult de urmărire pentru familia de studii clinice SPIRIT (pre-comercializare)
- 10.2 Studii clinice post-comercializare
  - Tabelul 10.2-1: Structura studiilor clinice din familia SPIRIT şi XIENCE V (post-comercializare)
  - Tabelul 10.2-2: Familia de studii clinice SPIRIT şi XIENCE V Rezultatele clinice principale (post-comercializare)
- 10.3 Analiza grupului de studii clinice pentru tromboza de stent ulterioară întreruperii/necontinuării DAPT
  - Tabelul 10.3-1: Tromboza de stent (stabilită/probabilă ARC) ulterioară întreruperii/ necontinuării DAPT timp de 730 de zile faţă de neîntrerupere; date colectate din 7 studii clinice pre şi post-comercializare

11.0 MOD DE LIVRARE

1.0 DESCRIEREA DISPOZITIVULUI

Sistemul de stent coronarian XIENCE Sierra impregnat cu Everolimus (EECSS) include:

Un stent premontat XIENCE Sierra din aliaj cobalt-crom (CoCr) L-605 cu un înveliş compus dintr-un amestec de medicament antiproliferativ Everolimus şi polimeri. Familia de produse este formată din:

Tabelul 1-1: Denumirea şi dimensiunile produsului

Denumirea produsului	Diametrul stentului (mm)	Lungimea stentului (mm)
XIENCE Sierra	2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

Doza de Everolimus disponibilă pe stent variază în funcţie de dimensiune, după cum urmează:

Tabelul 1-2: Conţinutul medicamentos al stenturilor coronariene XIENCE Sierra impregnate cu Everolimus

Diametrul stentului (mm)	Lungimea stentului (mm)	Doza de medicament (µg)
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	8	39
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	12	58
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	15	72
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	18	85
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	23	111
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	28	131
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	33	157
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	38	177

Diametrul stentului (mm)	Lungimea stentului (mm)	Doza de medicament (µg)
3,5, 4,0	8	53
3,5, 4,0	12	72
3,5, 4,0	15	99
3,5, 4,0	18	117
3,5, 4,0	23	145
3,5, 4,0	28	181
3,5, 4,0	33	209
3,5, 4,0	38	236

- Două marcaje radioopace poziţionate sub balonaş marchează fluoroscopic lungimea utilă a balonaşului şi lungimea stentului expandat.
- Două marcaje proximale pe axul sistemului de amplasare (la 95 cm şi la 105 cm proximal faţă de extremitatea distală) indică poziţia relativă a sistemului de amplasare faţă de extremitatea cateterului de ghidare brahial sau femural. Lungimea utilă a cateterului este de 145 cm.
- O schimbare a culorii axului indică incizura de ieşire a firului de ghidare.

Tabelul 1-3: Specificaţiile *in vitro* ale dispozitivului

Diametrul stentului (mm)	Lungimea stentului (mm)	* Compatibilitatea cu dimensiunea minimă a cateterului de ghidare (DI)	** Presiunea nominală a stentului *in vitro*		Presiunea de spargere estimată (PSE)		Suprafaţa fără stent (%)
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056"/1,42 mm)	9	912	16	1621	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056"/1,42 mm)	9	912	16	1621	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056"/1,42 mm)	9	912	16	1621	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056"/1,42 mm)	12	1216	16	1621	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056"/1,42 mm)	12	1216	16	1621	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056"/1,42 mm)	12	1216	16	1621	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056"/1,42 mm)	12	1216	16	1621	84
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056"/1,42 mm)	12	1216	16	1621	86

* Consultaţi specificaţiile fiecărui producător în parte pentru valoarea echivalentă (F).

** Asiguraţi desfăşurarea completă a stentului (consultaţi *secţiunea 9.5 Procedura de desfăşurare*). Presiunile de desfăşurare vor fi stabilite în funcţie de caracteristicile leziunii.

2.0 INDICAŢII

Sistemul de stent coronarian XIENCE Sierra impregnat cu Everolimus este indicat pentru ameliorarea diametrului lumenului coronarian în următoarele situaţii:

- Pacienţi cu cardiopatie ischemică simptomatică provocată de leziuni discrete *de novo* ale arterelor coronare native.
- Refacerea fluxului coronarian la pacienţii cu infarct miocardic acut care se prezintă în primele 12 ore de la debutul simptomatologiei.
- Tratarea pacienţilor care prezintă concomitent diabet, sindrom coronarian acut, leziuni vasculare duble (două leziuni la nivelul a două vase epicardice diferite), leziuni localizate la nivelul vaselor coronare mici; leziuni a căror tratare duce la blocarea ramurilor laterale (leziuni cu ramură laterală <2 mm diametru sau stenoză ostială <50%); tratarea pacienţilor în vârstă (vârsta ≥65 de ani) şi tratarea atât a bărbaţilor, cât şi a femeilor.
- Tratarea pacienţilor ce prezintă restenozare intra-stent la nivelul leziunilor arterelor coronare; leziuni cu ocluziunea totală cronică a arterelor coronariene (definite ca leziuni coronariene cu flux TIMI 0 – tromboliză în infarct miocardic – şi prezente mai mult de 3 luni); şi leziuni ale bifurcaţiei arterelor coronare.

În toate cazurile, lungimea leziunii tratate ar trebui să fie mai mică decât lungimea nominală a stentului (8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm, 33 mm sau 38 mm), cu un diametru al vasului sanguin de referinţă ≥2,00 mm şi ≤4,25 mm.

3.0 CONTRAINDICAŢII

Sistemul de stent coronarian XIENCE Sierra impregnat cu Everolimus este contraindicat pentru:

- Pentru pacienţii care nu pot tolera regimul de tratament cu antiagregante plachetare de anticoagulare din timpul procedurii sau post-procedural, inclusiv pacienţii care prezintă alergii sau hipersensibilitate la acest regim.
- Pentru pacienţi cu hipersensibilitate sau cu contraindicaţii la Everolimus sau la compuşi asemănători structural sau cu hipersensibilitate cunoscută la componentele stentului (cobalt, crom, nichel, tungsten, polimeri acrilici, fluoropolimeri) sau cu sensibilitate la mediul de contrast.

4.0 AVERTIZĂRI

- Exclusiv de unică folosinţă. A nu se resteriliza sau reutiliza. Respectaţi data „Valabil până la" de pe ambalajul produsului.
- Nu se recomandă tratarea pacienţilor care au o leziune care împiedică umflarea completă a unui balonaş pentru angioplastie.
- După intervenţie, ar trebui să se administreze tratament cu antiagregante plachetare (consultaţi *secţiunea 8.1 Individualizarea tratamentului*).
- Acest produs nu trebuie utilizat la pacienţi care nu pot urma tratamentul recomandat cu antiagregante plachetare.
- Este necesară o selecţie atentă a pacienţilor, întrucât utilizarea acestui dispozitiv este asociată unui risc de tromboză de stent, complicaţii vasculare şi/sau incidente hemoragice.

5.0 MĂSURI DE PRECAUŢIE

5.1 Manevrarea stentului

- Implantarea stentului ar trebui să fie efectuată numai de medici cu pregătire adecvată.
- Amplasarea stentului trebuie efectuată numai în centre unde este disponibilă efectuarea grefei de bypass arterial coronarian (GBAC) de urgenţă.
- **Punga din folie nu este o barieră sterilă.** Punga cu antet din interiorul pungii din folie constituie bariera sterilă. **Numai conţinutul pungii interioare ar trebui să fie considerat steril. Suprafaţa exterioară a pungii interioare NU este sterilă.**
- Pentru a confirma menţinerea sterilităţii, asiguraţi-vă că bariera sterilă a ambalajului interior nu a fost deschisă sau deteriorată înainte de utilizare.
- Trebuie acordată atenţie, pentru a controla vârful cateterului de ghidare în timpul amplasării stentului, desfăşurării şi retragerii balonaşului. Înainte de a retrage sistemul de amplasare a stentului, confirmaţi vizual sub fluoroscopie dezumflarea completă a balonaşului, pentru a evita deplasarea cateterului de ghidare în vasul sanguin şi vătămarea ulterioară a arterei.
- Trebuie avut în mod special grijă să nu se manevreze sau să se modifice în vreun fel stentul de pe balonaş. Acest lucru este deosebit de important în special în timpul scoaterii cateterului din ambalaj, în timpul amplasării acestuia pe firul de ghidare şi în timpul înaintării prin adaptorul valvei hemostatice rotative şi prin butucul cateterului de ghidare.
- **Nu manipulaţi, atingeţi sau manevraţi stentul,** întrucât acest lucru poate să ducă la deteriorarea învelişului, la contaminarea sau dislocarea stentului din balonaşul de amplasare.
- Utilizaţi numai substanţele adecvate pentru umflarea balonaşului. A nu se utiliza aer sau orice alt gaz pentru a umfla balonaşul, deoarece acest lucru poate să determine o umflare inegală şi dificultăţi la desfăşurarea stentului. Dacă se utilizează gaz şi balonaşul se rupe, există riscul să se producă embolie gazoasă şi/sau leziuni vasculare.

5.2 Amplasarea stentului

- Utilizaţi catetere de ghidare cu lumene de dimensiuni compatibile cu sistemul de amplasare a stentului.
- Nu pregătiţi sau pre-umflaţi sistemul de amplasare înainte de desfăşurarea stentului în alt mod decât cel recomandat. Utilizaţi tehnica de golire a balonaşului descrisă în *secţiunea 9.3.3 Pregătirea sistemului de amplasare*.
- Când se realizează pre-dilatarea, ar trebui utilizat un balonaş de dimensiune corespunzătoare. În caz contrar, s-ar putea ca stentul să fie mai dificil de amplasat, ceea ce ar putea conduce la complicaţii procedurale.
- Decizia de a pre-dilata leziunea cu un balonaş de dimensiuni potrivite ar trebui să se bazeze pe caracteristicile pacientului şi ale leziunii. S-a dovedit că stentarea directă a leziunilor coronariene mai puţin complicate este la fel de eficientă şi sigură ca stentarea cu pre-dilatare, pentru o lungime a dispozitivului de până la 28 mm în condiţii reale. Dacă se efectuează pre-dilatarea, limitaţi lungimea pre-dilatării cu balonaşul ACTP (angioplastie coronariană transluminală percutanată) pentru a evita crearea unei zone de lezare vasculară aflată în afara graniţelor stentului implantat.
- La introducerea sistemului de amplasare în vasul sanguin, nu exercitaţi presiune negativă asupra sistemului de amplasare. Acest lucru poate să ducă la dislocarea stentului din balonaş.
- Nu răsuciţi cateterul mai mult de o (1) rotire completă.
- Implantarea unui stent poate provoca disecţia vasului distal şi/sau proximal faţă de stent şi poate produce o obstrucţie vasculară acută necesitând o intervenţie suplimentară (GBAC, dilatare suplimentară, amplasarea de stenturi suplimentare, sau altele).
- Un stent care nu a fost expandat poate să fie retras în cateterul de ghidare numai o singură dată. Nu se recomandă reintroducerea în arteră a unui stent care nu a fost expandat odată ce acesta a fost retras în cateterul de ghidare. Nu trebuie efectuate manevre ulterioare de avansare şi de retragere prin capătul distal al cateterului de ghidare, deoarece stentul poate fi deteriorat sau dislocat în cursul retragerii în cateterul de ghidare.
- În cazul în care se întâmpină rezistenţă în orice moment pe parcursul retragerii sistemului de stent coronarian nedesfăşurat, vă rugăm să consultaţi etapele de la *secţiunea 5.4 Extragerea stentului/sistemului*.
- Nu expandaţi stentul dacă acesta nu este poziţionat corect în vasul de sânge. (Consultaţi *secţiunea 5.4 Retragerea stentului/sistemului*)
- Diametrul balonaşului umflat al sistemului utilizat pentru desfăşurarea stentului ar trebui să fie aproximativ egal cu diametrul vasului sanguin. Supradimensionarea stentului poate să provoace ruptura vasului sanguin. Pentru a asigura expandarea completă a stentului, balonaşul ar trebui să fie umflat cel puţin la presiunea nominală.
- Nu depăşiţi presiunea de spargere estimată (PSE) indicată pe eticheta produsului. Monitorizaţi presiunile din balonaş pe parcursul umflării. Utilizarea presiunilor mai mari decât cele specificate pe eticheta produsului poate să provoace spargerea balonaşului, cu posibilitatea de lezare a intimei şi disecţie.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Atunci când se efectuează post-dilatarea, aceasta trebuie efectuată la presiune ridicată, cu un balonaş rigid.
- Expansiunea incompletă a stentului poate avea drept rezultat deplasarea acestuia. Trebuie acordată atenţie dimensionării corespunzătoare a stentului, pentru a asigura contactul complet al acestuia cu peretele arterial, la dezumflarea balonaşului. Trebuie să fie depuse toate eforturile pentru a asigura faptul că stentul nu este dilatat incomplet. Consultaţi *secţiunea 9.0 Informaţii pentru uzul clinicienilor*.
- Amplasarea unui stent prezintă riscul potenţial de compromitere a permeabilităţii ramurilor laterale.
- Metodele de recuperare a stentului (utilizarea de fire, anse şi/sau pense suplimentare) pot provoca leziuni suplimentare ale vaselor coronariene şi/sau ale zonei de acces vascular. Complicaţiile pot să includă hemoragii, hematoame sau pseudoanevrisme.
- Atunci când trataţi leziuni multiple din acelaşi vas, stentaţi mai întâi leziunea distală şi apoi pe cea proximală. Realizarea procedurii de stentare în această ordine elimină necesitatea de a traversa stentul proximal în cursul amplasării stentului distal şi reduce riscul de deteriorare sau dislocare a stentului proximal.
- În cazul în care sunt necesare mai multe stenturi impregnate medicamentos (DES), trebuie utilizate numai stenturi din materiale cu o compoziţie similară (de ex., stenturi coronariene din familia XIENCE impregnate cu Everolimus cu un substrat identic din cobalt-crom şi cu un înveliş identic din polimer impregnat medicamentos). Nu au fost evaluate şi trebuie evitate interacţiunile potenţiale cu alte stenturi impregnate medicamentos sau cu înveliş medicamentos. Contactul dintre mai multe stenturi realizate din metale diferite poate să ducă la creşterea potenţialului de coroziune *in vivo*, deşi testele de coroziune *in vitro* în care a fost utilizat un stent din aliaj CoCr L-605 în combinaţie cu un stent din aliaj de oţel inoxidabil 316L nu au demonstrat o creştere a coroziunii.
- Gradul de expunere a pacientului la medicament şi polimer este direct proporţional cu numărul de stenturi implantate. Unui pacient i se pot implanta până la patru stenturi coronariene XIENCE Sierra impregnate cu Everolimus sau alte stenturi coronariene impregnate cu Everolimus din familia XIENCE (adică XIENCE V, XIENCE PRIME, XIENCE Xpedition, XIENCE Alpine), în funcţie de numărul de vase sanguine tratate şi de lungimea leziunii. Pacienţii cărora li se efectuează o stentare de urgenţă vor primi stenturi suplimentare din familia XIENCE. Utilizarea mai multor stenturi din familia XIENCE va avea ca rezultat primirea de către pacient a unor doze mai mari de medicament şi de polimer.
- Nu au fost stabilite siguranţa şi eficacitatea stentului coronarian XIENCE Sierra impregnat cu Everolimus pentru pacienţii cărora li s-a efectuat anterior brahiterapie a leziunii ţintă sau ale utilizării brahiterapiei pentru restenozarea zonei tratate dintr-un stent coronarian din familia XIENCE Sierra impregnat cu Everolimus. Atât brahiterapia vasculară, cât şi stenturile coronariene din familia XIENCE Sierra impregnate cu Everolimus modifică remodelarea arterială. Nu se cunoaşte efectul combinat potenţial asupra remodelării arteriale prin aceste două tratamente.

5.3 Utilizarea împreună cu alte proceduri

- În timp ce, în cazul leziunilor complexe, pregătirea vaselor sanguine poate include utilizarea de diverse dispozitive pentru aterectomie mecanică, studiile clinice nu au stabilit siguranţa şi eficacitatea stenturilor XIENCE Sierra la utilizarea niciunuia dintre acestea (catetere pentru aterectomie direcţională, catetere pentru aterectomie rotaţională) sau a cateterelor pentru angioplastie cu laser.

5.4 Extragerea stentului/sistemului

- **Extragerea sistemului de amplasare a stentului înainte de desfăşurarea stentului:** Dacă se impune extragerea unui sistem de stent înainte de desfăşurarea stentului, asiguraţi-vă de poziţionarea coaxială a cateterului de ghidare faţă de sistemul de amplasare a stentului şi retrageţi cu grijă sistemul de amplasare a stentului în cateterul de ghidare. Dacă se întâmpină o rezistenţă neobişnuită în orice moment în timpul retragerii stentului în cateterul de ghidare, sistemul de amplasare a stentului şi cateterul de ghidare ar trebui să fie extrase în bloc. Acest lucru trebuie efectuat sub vizualizare fluoroscopică directă.
- **Retragerea sistemului de amplasare a stentului/balonaşului de post-dilatare din stentul desfăşurat:**

1. Dezumflaţi balonaşul prin aplicarea de presiune negativă asupra dispozitivului de umflare. Dezumflarea balonaşelor mai mari şi mai lungi va dura mai mult timp (până la 30 de secunde), comparativ cu balonaşele mai mici şi mai scurte. Confirmaţi fluoroscopic dezumflarea balonaşului şi aşteptaţi încă 10-15 secunde.
2. Setaţi dispozitivul de umflare pe presiune „negativă" sau „neutră".
3. Stabilizaţi cateterul de ghidare imediat în afara ostiumului sinusului coronar şi fixaţi-l pe poziţie. Menţineţi amplasarea firului de ghidare peste segmentul stentat.
4. Extrageţi uşor sistemul de amplasare a stentului/balonaşul post-dilatare prin aplicarea lentă a unei presiuni constante.
5. Închideţi strâns valva hemostatică rotativă.

Note:

1) În cazul în care se întâmpină rezistenţă pe parcursul retragerii cateterului din stentul desfăşurat, parcurgeţi următoarele etape pentru a îmbunătăţi replierea balonaşului:

o Umflaţi din nou balonaşul la presiunea nominală.
o Repetaţi etapele 1-5 de mai sus.

2) După retragerea cu succes a balonaşului din stentul desfăşurat, în cazul în care se întâmpină o rezistenţă în orice moment pe parcursul retragerii sistemului de amplasare a stentului sau a balonaşului de post-dilatare în cateterul de ghidare, retrageţi întregul sistem în bloc.

- Nerespectarea acestor etape şi/sau exercitarea unei forţe excesive asupra sistemului de amplasare este posibil să provoace pierderea sau deteriorarea stentului şi/sau a componentelor sistemului de amplasare.
- Dacă este necesară menţinerea pe poziţie a firului de ghidare pentru accesul ulterior la nivelul arterei/leziunii, lăsaţi pe loc firul de ghidare şi retrageţi toate celelalte componente ale sistemului.

5.5 Post-implantare

- Dacă este necesar să traversaţi un stent recent desfăşurat cu un fir de ghidare, cu un balonaş, cu un sistem de amplasare sau cu catetere de imagistică, aveţi grijă să evitaţi deteriorarea geometriei stentului.
- Restenozarea ulterioară poate necesita repetarea procedurii de dilatare a segmentului arterial care conţine stentul. În prezent nu se cunosc consecinţele pe termen lung ale repetării procedurii de dilatare a stenturilor.
- Dacă pacientul necesită o evaluare imagistică, consultaţi *secţiunea 5.7 Informaţii privind siguranţa rezonanţei magnetice nucleare (RMN)*.

5.6 Utilizarea pentru segmente speciale de populaţie

5.6.1 Sarcină

Sarcină Categoria C: consultaţi *secţiunea 6.2 Sarcină.* Acest produs nu a fost testat pentru femei însărcinate sau bărbaţii care intenţionează să aibă copii. Nu au fost studiate efectele asupra fătului în dezvoltare. Efectele unui stent XIENCE V asupra dezvoltării prenatale şi postnatale a şobolanului nu au fost deloc diferite de grupurile de control. La administrarea în doze orale de 0,1 mg/kg sau mai mari animalelor, Everolimus a manifestat efecte de toxicitate pentru reproducere, inclusiv efecte de toxicitate asupra embrionului şi asupra fătului[1]. Se recomandă iniţierea contraceptiei eficiente înainte de implantare şi continuarea acesteia timp de un an după implantare. Cu toate că nu există nicio contraindicaţie, în prezent nu se cunosc riscurile şi efectele asupra funcţiei de reproducere[1].

5.6.2 Alăptare

Consultaţi *secţiunea 6.3 Alăptare*. Nu se cunoaşte dacă Everolimus se distribuie în laptele uman. Trebuie luată o decizie dacă se întrerupe sau nu alăptarea înainte de implantarea stentului, ţinând cont de importanţa acestuia pentru mamă.

5.6.3 Utilizare pediatrică

Nu au fost stabilite siguranţa şi eficacitatea stentului XIENCE Sierra pentru subiecţii pediatrici.

5.7 Informaţii privind siguranţa rezonanţei magnetice nucleare (RMN)

Testele non-clinice au demonstrat că stentul XIENCE Sierra, utilizat atât individual cât şi în configuraţii suprapuse cu o lungime de până la 71 mm, este acceptabil pentru RMN. Un pacient cu acest dispozitiv poate fi scanat cu un sistem de RMN în următoarele condiţii:

- Câmp magnetic static de 1,5 sau 3 Tesla
- Câmp cu gradient spaţial maxim de 3000 gauss/cm
- Rată de absorbţie specifică (SAR) maximă a energiei medii pe întregul corp de 2,0 W/kg raportată de sistemul de RMN (modul normal de funcţionare)

În condiţiile de scanare definite mai sus, se preconizează ca stenturile XIENCE Sierra să producă o creştere a temperaturii maxime sub 4,5 ºC după 15 minute de scanare continuă.

În testele non-clinice, artefactul de imagine produs de dispozitiv se extinde la aproximativ 6 mm faţă de stentul XIENCE Sierra, când este reprezentat cu o secvenţă de gradient eco sau cu o secvenţă de puls spin eco şi un sistem RMN 3T.

5.8 Interacţiuni medicamentoase

Consultaţi *secţiunea 6.1 Interacţiuni cu medicamente sau cu alte substanţe*. Se cunosc mai multe medicamente care afectează metabolismul Everolimus şi pot apărea şi alte interacţiuni medicamentoase. Everolimus este cunoscut ca fiind un substrat atât pentru citocrom P4503A4 (CYP3A4), cât şi pentru glicoproteină P (PgP). Absorbţia şi eliminarea ulterioară a Everolimusului pot fi influenţate de medicamentele care afectează aceste căi metabolice. S-a demonstrat, de asemenea, că Everolimus reduce clearance-ul unor medicamente eliberate cu prescripţie medicală, atunci când a fost administrat pe cale orală împreună cu ciclosporina (CsA). Nu au fost realizate studii formale privind interacţiunile medicamentoase cu stentul XIENCE Sierra din cauza expunerii limitate la Everolimus extras din stent. Prin urmare, atunci când se ia decizia de montare a stentului XIENCE Sierra la un pacient căruia i se administrează un medicament cu interacţiune cunoscută cu Everolimus sau atunci când se decide iniţierea tratamentului cu un astfel de medicament la un pacient care a primit recent un stent XIENCE Sierra, trebuie avută în vedere posibilitatea producerii de interacţiuni medicamentoase atât sistemice, cât şi locale la nivelul peretelui vascular.

5.9 Potenţial de imunosupresie

Everolimus, ingredientul activ din stentul XIENCE Sierra, este agent imunosupresiv. Imunosupresia nu a fost observată în familia SPIRIT şi XIENCE de studii clinice. Cu toate acestea, pentru pacienţii care primesc simultan mai multe dispozitive XIENCE Sierra, concentraţiile sistemice de Everolimus se pot apropia temporar de nivelurile imunosupresive, în special la pacienţii care suferă şi de insuficienţă hepatică sau care iau medicamente care inhibă CYP3A4 sau glicoproteina P. Prin urmare, trebuie acordată atenţie pacienţilor care iau alţi agenţi imunosupresivi sau care prezintă risc de imunosupresie.

5.10 Potenţial de creştere a lipidelor

Utilizarea de Everolimus oral pentru pacienţii cu transplant renal şi cu carcinom avansat al celulelor renale a fost asociată cu niveluri crescute de colesterol seric şi de trigliceride, care au necesitat tratament în unele cazuri. Efectul s-a constatat la tratamentul oral prelungit atât cu doze scăzute, cât şi cu doze ridicate, într-un mod dependent de doză. La utilizarea în conformitate cu indicaţiile de utilizare, expunerea la concentraţii sistemice de Everolimus de la stentul XIENCE Sierra se preconizează a fi semnificativ mai scăzută decât expunerea la concentraţii obţinute de obicei la pacienţii cu transplant. Nivelurile crescute de colesterol seric şi de trigliceride nu au fost observate în familia SPIRIT şi XIENCE de studii clinice. Administrarea pe cale orală a Everolimus în asociere cu ciclosporină a fost asociată cu o creştere a nivelurilor colesterolului seric şi trigliceridelor.

6.0 INFORMAŢII DESPRE MEDICAMENT

6.1 Interacţiuni cu medicamente sau cu alte substanţe

Everolimus este metabolizat în mare măsură de citocromul P4503A4 (CYP3A4) la nivelul peretelui intestinal şi în ficat şi constituie un substrat pentru glicoproteina P transportoare. S-a demonstrat, de asemenea, că Everolimus reduce clearance-ul unor medicamente eliberate cu prescripţie medicală, în cazul administrării acestuia pe cale orală împreună cu ciclosporina (CsA). Prin urmare, Everolimus, atunci când este prescris ca medicament cu administrare orală, poate interacţiona cu alte medicamente care includ (dar nu se limitează la) inhibitori şi inductori ai izoenzimelor CYP3A4; absorbţia şi eliminarea ulterioară a Everolimus pot fi influenţate de medicamente care afectează aceste căi. Nu au fost realizate studii formale privind interacţiunile medicamentoase cu stenturile XIENCE Sierra sau XIENCE V din cauza expunerii sistemice limitate la Everolimus extras din XIENCE V. Cu toate acestea, atunci când se ia decizia de plasare a stentului XIENCE Sierra la un pacient căruia i se administrează un medicament cu interacţiune cunoscută cu Everolimus, trebuie să fie avută în vedere posibilitatea producerii de interacţiuni medicamentoase atât sistemice, cât şi locale la nivelul peretelui vascular.

Atunci când este prescris ca medicament cu administrare orală, Everolimus poate interacţiona cu următoarele medicamente sau alimente[1]:

- Inhibitori ai izoenzimei CYP3A4/glicoproteinei P
  - o Agenţi antimicotici (de exemplu, fluconazol, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol)
  - o Antibiotice macrolide (de exemplu, eritromicină, claritromicină, telitromicină)
  - o Blocante ale canalelor de calciu (de exemplu, verapamil, nicardipină, diltiazem)
  - o Inhibitori de proteaze (de exemplu, ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir)
  - o Altele (de exemplu, ciclosporină, nefazodonă, cisapridă, metoclopramidă, bromocriptină, cimetidină, danazol, sildenafil, terfenadină, astemizol, grepfrut/suc de grepfrut, digoxină)
- Inductori ai izoenzimei CYP3A4/glicoproteinei P
  - o Antibiotice (de exemplu, rifampicină, rifabutină, ciprofloxacină, ofloxacină)
  - o Anticonvulsivante (de exemplu, carbamazepină, fenobarbital, fenitoină)
  - o Inhibitori non-nucleozidici ai revers-transcriptazei (de exemplu, efavirenz, nevirapină)
  - o Glucocorticoizi (de exemplu, dexametazonă, prednison, prednisolon)
  - o Inhibitori ai HMGCoA reductazei (simvastatină, lovastatină)
  - o Altele (de exemplu, sunătoarea)

Pentru informaţii mai detaliate privind interacţiunile medicamentoase, vă rugăm să consultaţi cel mai recent prospect al medicamentului Everolimus[1].

6.2 Sarcină

Sarcină Categoria C: Nu există niciun studiu adecvat legat de Everolimus sau de stentul XIENCE Sierra la femeile însărcinate. Efectele unui stent similar, XIENCE V, asupra dezvoltării prenatale şi postnatale a şobolanului nu au fost deloc diferite de grupurile de control. La administrarea în doze orale de 0,1 mg/kg sau mai mari animalelor, Everolimus a manifestat efecte de toxicitate pentru reproducere, inclusiv efecte de toxicitate asupra embrionului şi asupra fătului[1]. Se recomandă iniţierea contraceptiei eficiente înainte de implantarea stentului XIENCE Sierra şi continuarea acesteia timp de un an după implantare. Stentul XIENCE Sierra trebuie utilizat la femei însărcinate numai dacă beneficiile potenţiale ale acestuia depăşesc riscurile potenţiale.

Siguranţa stentului XIENCE Sierra nu a fost evaluată pentru bărbaţii care intenţionează să aibă copii.

6.3 Alăptare

Nu se cunoaşte dacă Everolimus se distribuie în laptele uman. De asemenea, pentru copiii mici nu au fost determinate profilurile farmacocinetic şi de siguranţă pentru Everolimus. În consecinţă, mamele trebuie informate cu privire la potenţialele reacţii adverse grave la copiii mici alăptaţi. Înainte de implantarea stentului XIENCE Sierra, trebuie luate decizii privind întreruperea sau nu a alăptării sau realizarea unei proceduri alternative de intervenţie coronariană percutanată.

7.0 EVENIMENTE ADVERSE POTENŢIALE

Evenimentele adverse care pot fi asociate cu procedurile de tratament ICP şi utilizarea unui stent în arterele coronare native includ, dar nu se limitează la:

- Reacţie alergică sau hipersensibilitate la latex, la substanţa de contrast, la anestezie, la materialele dispozitivului (cobalt, crom, nichel, tungsten, polimeri acrilici şi fluoropolimeri) şi reacţii medicamentoase la Everolimus, medicamente de anticoagulare sau la antiagregante plachetare
- Complicaţii legate de accesul vascular, care pot să necesite transfuzie sau repararea vaselor, inclusiv:
  - o Reacţii în zona cateterului
  - o Sângerare (echimoze, exsudare, hematoame, hemoragie, hemoragie retroperitoneală)
  - o Fistulă arterio-venoasă, pseudoanevrism, anevrism, disecţie, perforare/ruptură
  - o Embolism (aer, ţesut, placă, material trombotic sau dispozitiv)
  - o Leziune a nervului periferic
  - o Ischemie periferică
- Complicaţii la nivelul arterei coronariene, care pot necesita intervenţie suplimentară, inclusiv:
  - o Ocluzie totală sau obstrucţie acută
  - o Fistulă arterio-venoasă, pseudoanevrism, anevrism, disecţie, perforare/ruptură
  - o Prolaps tisular/migrarea plăcii
  - o Embolism (aer, ţesut, placă, material trombotic sau dispozitiv)
  - o Tromboză coronariană sau de stent (acută, subacută, tardivă, foarte tardivă)
  - o Stenoză sau restenoză.
- Complicaţii pericardiace, care pot necesita intervenţie suplimentară, inclusiv:
  - o Tamponadă cardiacă
  - o Efuziune pericardică
  - o Pericardită
- Aritmii cardiace (inclusiv afecţiuni de transport, aritmii atriale şi ventriculare nespecifice) Stări ischemice cardiace (inclusiv ischemie miocardică, infarct miocardic [inclusiv acut], spasm al arterei coronare şi angină pectorală instabilă sau stabilă)
- Accident vascular cerebral/accident cerebrovascular (ACV) şi atac ischemic tranzitoriu (AIT)
- Afecţiuni ale organelor sistemului:
  - o Stop cardio-respirator
  - o Insuficienţă cardiacă
  - o Insuficienţă cardiopulmonară (inclusiv edem pulmonar)
  - o Disfuncţie/insuficienţă renală
  - o Şoc
- Afecţiuni ale celulelor sanguine (inclusiv trombocitopenie indusă de heparină [TIH])
- Hipotensiune/hipertensiune arterială
- Infecţie
- Greţuri şi vărsături
- Palpitaţii, ameţeală şi sincopă
- Dureri toracice
- Febră
- Dureri
- Deces

Evenimentele adverse asociate cu administrarea orală zilnică de Everolimus în doze variind de la 1,5 mg până la 10 mg pe zi se regăsesc în Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) şi pe etichetele pentru medicament[1]. Riscurile descrise mai jos includ evenimentele adverse anticipate relevante pentru populaţia cardiacă, prezentate în secţiunile privind contraindicaţiile, avertizările şi măsurile de precauţie ale prospectelor/RCP-urilor pentru Everolimus şi/sau observate la incidenţe ≥10% în cadrul studiilor clinice cu Everolimus administrat oral pentru diferite indicaţii. Vă rugăm să consultaţi RCP-urile şi prospectele medicamentului pentru informaţii mai detaliate şi pentru evenimente adverse mai puţin frecvente:

- Dureri abdominale
- Anemie
- Angioedem (risc crescut la utilizarea concomitentă cu inhibitori ACE)
- Evenimente trombotice arteriale

[1] Certican® etichetă Marea Britanie, martie 2015, Afinitor® autorizaţie UE RCP, decembrie 2014, Votubia® RCP UE, septembrie 2014, Afinitor® etichetă SUA, ianuarie 2015 şi Zortress® etichetă SUA, septembrie 2015. Consultaţi www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu şi www.fda.gov pentru cele mai recente versiuni ale acestor RCP-uri/etichete.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Hemoragie şi coagulopatie (inclusiv sindrom hemolitic uremic [HUS], purpură trombotică trombocitopenică [TTP] şi microangiopatie trombotică – risc crescut la utilizarea concomitentă cu ciclosporină)
- Constipaţie
- Tuse
- Diabet zaharat
- Diaree
- Dispnee
- Toxicitate embrio-fetală
- Eritem
- Eritrodermie
- Cefalee
- Tromboză arterială hepatică (HAT)
- Tulburări hepatice (inclusiv hepatită şi icter)
- Hipersensibilitate la substanţa activă Everolimus sau la alţi derivaţi de rapamicină
- Hipertensiune
- Infecţie (infecţii bacteriene, fungice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecţii cu patogeni oportunişti). La pacienţii trataţi cu Everolimus administrat oral au fost raportate nefropatie asociată cu Polyomavirus (PVAN), leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) asociată cu virusul JC, infecţii fatale şi septicemie.
- Tromboză venoasă şi tromboză arterială renală
- Modificări ale valorilor analizelor de laborator (niveluri ridicate ale creatininei serice, proteinurie, hipokaliemie, hiperglicemie, dislipidemie inclusiv hipercolesterolemie şi hipertrigliceridemie; teste anormale ale funcţiei hepatice; niveluri scăzute ale hemoglobinei, limfocitelor, neutrofilelor şi trombocitelor)
- Limfom şi cancer de piele
- Greaţă
- Nefrotoxicitate (în asociere cu ciclosporină)
- Pneumonită neinfecţioasă (inclusiv afecţiune pulmonară interstiţială)
- Ulceraţii bucale
- Dureri
- Pancreatită
- Efuziune pericardică
- Edem periferic
- Efuziune pleurală
- Pneumonie
- Pirexie
- Erupţie cutanată
- Insuficienţă renală
- Infecţie a căilor respiratorii superioare
- Infecţie a tractului urinar
- Tromboembolism venos
- Vărsături
- Complicaţii de vindecare a rănilor (inclusiv infecţii ale plăgilor şi limfocel)

8.0 SELECŢIA ŞI TRATAMENTUL PACIENŢILOR

8.1 Individualizarea tratamentului

Înainte de a utiliza un dispozitiv din familia XIENCE EECSS, riscurile şi beneficiile descrise mai sus ar trebui analizate pentru fiecare pacient în parte. Factorii de selecţie a pacienţilor, care trebuie evaluaţi, includ şi analiza riscului legat de tratamentul cu antiagregante plachetare. Trebuie acordată o atenţie deosebită pacienţilor diagnosticaţi recent cu gastrită activă sau ulcer peptic.

Antiagregantele plachetare ar trebui utilizate în combinaţie cu XIENCE EECSS, în conformitate cu ghidurile American College of Cardiology (Colegiul American de Cardiologie), American Heart Association (Asociaţia Americană a Inimii) şi Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (Societatea de Angiografie Cardiovasculară şi Intervenţională) (ACC/AHA/SCAI) şi cu ghidurile ESC. În practica curentă, medicii ar trebui să utilizeze informaţiile din marea masă de dovezi clinice pentru stenturile XIENCE, alături de literatura de specialitate actuală referitoare la stenturile impregnate medicamentos, liniile directoare actuale şi nevoile specifice ale fiecărui pacient în parte, pentru a stabili care este tratamentul antiagregant plachetar/anticoagulant specific care trebuie să fie urmat de pacienţii acestora.

Ar trebui urmate şi sunt recomandate liniile directoare actuale pentru întreruperea DAPT (tratament antiagregant plachetar dual). Decizia de a întrerupe sau de a nu mai continua DAPT este responsabilitatea medicului curant, luând în calcul starea individuală a pacientului. În cazul în care o întrerupere sau o necontinuare nepreväzută a DAPT este necesară în orice moment după minimum o lună de la implantarea stentului coronarian XIENCE, datele dintr-o perioadă de doi ani de teste clinice coronariene XIENCE indică rate reduse de tromboză de stent şi că nu s-a observat un risc crescut de tromboză de stent.

Este foarte important ca pacientul să respecte întocmai recomandările de tratament antiagregant plachetar post-procedural. Întreruperea prematură a medicaţiei antiagregante plachetare prescrise ar putea avea ca rezultat creşterea riscului de tromboză, infarct miocardic sau deces. Dacă înainte de intervenţia coronariană percutanată (ICP) se anticipează necesitatea efectuării unei proceduri chirurgicale sau dentare care necesită întreruperea prematură a tratamentului antiagregant plachetar, medicul care urmează să efectueze intervenţia ar trebui să analizeze cu atenţie împreună cu pacientul dacă stentul impregnat medicamentos şi tratamentul antiagregant plachetar asociat recomandat reprezintă opţiunea adecvată pentru intervenţia coronariană percutanată. În cazul în care după intervenţia coronariană percutanată este recomandată efectuarea unei proceduri chirurgicale sau dentare, riscurile şi beneficiile acestei proceduri ar trebui să fie analizate ţinându-se seama de riscurile posibile asociate întreruperii premature a tratamentului antiagregant plachetar.

Pacienţii care necesită întreruperea prematură a tratamentului antiagregant plachetar ca urmare a unei hemoragii active semnificative ar trebui să fie monitorizaţi atent pentru depistarea evenimentelor cardiace, iar după stabilizare ar trebui reînceput cât mai curând cu putinţă tratamentul antiagregant plachetar, decizia aparţinând în întregime medicilor curanţi ai acestora.

9.0 INFORMAŢII PENTRU UZUL CLINICIENILOR

9.1 Verificarea înainte de utilizare

1. Inspectaţi cu atenţie ambalajul steril înainte de a-l deschide şi verificaţi dacă bariera sterilă nu este deteriorată. A nu se utiliza dacă integritatea ambalajului steril a fost compromisă.
2. A nu se utiliza după data „Valabil până la".
3. Rupeţi punga din folie şi scoateţi punga din interior.

Notă: exteriorul pungii interioare NU este steril. Deschideţi punga interioară şi înmânaţi sau aduceţi produsul în câmpul steril folosind o tehnică aseptică.

4. Înainte de a utiliza sistemul XIENCE Sierra EECSS, scoateţi cu grijă sistemul din ambalaj şi verificaţi dacă prezintă îndoiri, răsuciri şi alte semne de deteriorare. Verificaţi ca stentul să nu fie poziţionat în afara marcajelor radioopace ale balonaşului. A nu se utiliza în cazul în care se observă defecte. Totuşi, nu manipulaţi, atingeţi sau manevraţi stentul, întrucât acest lucru poate să ducă la deteriorarea învelişului, la contaminarea sau dislocarea stentului din balonaşul de amplasare.

Notă: dacă, în orice moment pe durata utilizării sistemului XIENCE Sierra EECSS, axul proximal din oţel inoxidabil a fost îndoit sau răsucit, nu mai utilizaţi cateterul.

9.2 Materiale necesare

- Teacă arterială corespunzătoare
- Cateter(e) de ghidare adecvat(e)
- 2-3 seringi (10-20 cc)
- 1.000 u/500 cc de ser fiziologic heparinizat (SFHep)
- Valvă hemostatică rotativă cu un diametru interior minim corespunzător (0,096 in [2,44 mm])
- Fir de ghidare de 0,014 in (0,36 mm) x 175 cm (lungimea minimă)
- Dispozitiv de introducere a firului de ghidare
- Substanţă de contrast diluată 1:1 cu ser fiziologic heparinizat
- Dispozitiv de umflare
- Balonaş de angioplastie pentru pre-dilatare de dimensiune corespunzătoare
- Balonaş de angioplastie rigid pentru post-dilatare de dimensiune corespunzătoare
- Robinet cu trei căi
- Dispozitiv de rotire
- Medicamente anticoagulante şi antiagregante plachetare corespunzătoare

9.3 Pregătire

9.3.1 Îndepărtarea ambalajului

Notă: punga din folie nu este o barieră sterilă. Punga cu antet din interiorul pungii din folie constituie bariera sterilă. Numai conţinutul pungii interioare ar trebui să fie considerat steril. Suprafaţa exterioară a pungii interioare NU este sterilă.

1. Scoateţi cu atenţie sistemul de amplasare din tubul de protecţie în vederea pregătirii acestuia. Atunci când utilizaţi un sistem de schimbare rapidă (RX), nu răsuciţi şi nu îndoiţi hipotubul în timpul extragerii.
2. Extrageţi mandrinul produsului şi teaca de protecţie a stentului prin prinderea cateterului imediat proximal de stent (la nivelul zonei proximale de fixare a balonaşului), iar cu cealaltă mână prindeţi protecţia stentului şi extrageţi uşor în sens distal. Dacă se întâmpină o rezistenţă neobişnuită în timpul extragerii mandrinului şi a tecii stentului, a nu se utiliza acest produs şi a se înlocui cu un altul. Pentru dispozitivele neutilizate, urmaţi procedura de returnare a produsului.

9.3.2 Spălarea lumenului firului de ghidare

1. Irigaţi lumenul pentru firul de ghidare cu SFHep până când lichidul iese prin incizura de ieşire a firului de ghidare.

Notă: evitaţi manevrarea stentului în timpul spălării lumenului firului de ghidare, aceasta putând să modifice amplasarea stentului pe balonaş.

9.3.3 Pregătirea sistemului de amplasare

1. Pregătiţi un dispozitiv de umflare/o seringă cu substanţă de contrast diluată.
2. Ataşaţi un dispozitiv de umflare/o seringă la robinet; ataşaţi-l/ataşaţi-o la orificiul de umflare al produsului. Nu îndoiţi hipotubul produsului când faceţi conexiunea la dispozitivul de umflare/seringă.
3. Cu vârful îndreptat în jos, orientaţi sistemul de amplasare în poziţie verticală.
4. Deschideţi robinetul către sistemul de amplasare; aplicaţi presiune negativă timp de 30 de secunde; reveniţi la presiune neutră pentru umplerea cu substanţă de contrast.
5. Închideţi robinetul către sistemul de amplasare; evacuaţi tot aerul din dispozitivul de umflare/seringă.
6. Repetaţi paşii de la 3 la 5 până când este eliminat tot aerul. Nu utilizaţi produsul dacă bulele de aer persistă.
7. Dacă a fost utilizată o seringă, ataşaţi la robinet un dispozitiv de umflare pregătit.
8. Deschideţi robinetul către sistemul de amplasare.
9. Lăsaţi-l în poziţie neutră.

Notă: în timpul introducerii sistemului de amplasare în vasul sanguin, nu exercitaţi presiune negativă asupra sistemului de amplasare. Acest lucru poate să ducă la dislocarea stentului din balonaş.

Notă: dacă se observă aer în interiorul axului, repetaţi paşii de la 3 până la 5 din *secţiunea 9.3.3 Pregătirea sistemului de amplasare* pentru a preveni o desfăşurare neuniformă a stentului.

9.4 Procedura de amplasare

1. Pregătiţi zona de acces vascular în conformitate cu practica standard.
2. Decizia de a pre-dilata leziunea cu un balonaş de dimensiuni potrivite ar trebui să se bazeze pe caracteristicile pacientului şi ale leziunii. **Dacă se efectuează pre-dilatarea**, limitaţi lungimea pre-dilatării cu balonaşul ACTP (angioplastie coronariană transluminală percutanată) pentru a evita crearea unei zone de lezare vasculară aflată în afara graniţelor stentului XIENCE Sierra.
3. Pentru leziunile lungi, dimensionaţi stentul în funcţie de diametrul celei mai distale porţiuni a vasului.

Notă: dacă trebuie să alegeţi între două diametre de stent pentru leziuni strânse, optaţi pentru stentul cu cel mai mic diametru şi umflaţi. Pentru informaţii privind conformitatea, consultaţi eticheta produsului.

4. Menţineţi o presiune neutră la nivelul dispozitivului de umflare ataşat sistemului de amplasare. Deschideţi la maximum valva hemostatică rotativă.
5. Introduceţi retrograd sistemul de amplasare peste porţiunea proximală a firului de ghidare, menţinând poziţia firului de ghidare pe toată lungimea leziunii ţintă.
6. Înaintaţi cu grijă sistemul de amplasare în cateterul de ghidare şi peste firul de ghidare până la leziunea ţintă. Atunci când utilizaţi un sistem de schimbare rapidă (RX), aveţi grijă să menţineţi hipotubul drept. Asiguraţi stabilitatea cateterului de ghidare înainte de avansarea sistemului de stent în artera coronară.

Notă: dacă întâmpinaţi o rezistenţă neobişnuită înainte ca stentul să iasă din cateterul de ghidare, nu forţaţi trecerea. Rezistenţa poate să indice o problemă, iar aplicarea unei forţe excesive poate să provoace deteriorarea sau dislocarea stentului. Menţineţi plasarea firului de ghidare de-a lungul leziunii şi extrageţi în bloc sistemul de amplasare şi cateterul de ghidare.

7. Înaintaţi sistemul de amplasare peste firul de ghidare până la leziunea ţintă sub vizualizare fluoroscopică directă. Utilizaţi marcajele radioopace ale balonaşului pentru a poziţiona stentul peste leziune. Efectuaţi angiografia pentru a confirma poziţia stentului. Dacă poziţia stentului nu este cea optimă, acesta ar trebui să fie repoziţionat sau extras cu grijă (consultaţi *secţiunea 9.6 Procedura de extragere*). Marcajele balonaşului indică atât marginile stentului, cât şi umerii balonaşului. Nu expandaţi stentul dacă acesta nu este poziţionat în mod corespunzător la nivelul leziunii ţintă.

Notă: dacă se impune extragerea unui sistem de stent înainte de desfăşurarea stentului, asiguraţi-vă de poziţionarea coaxială a cateterului de ghidare faţă de sistemul de amplasare a stentului şi retrageţi cu grijă sistemul de amplasare a stentului în cateterul de ghidare. Dacă se întâmpină o rezistenţă neobişnuită în orice moment în timpul retragerii stentului către cateterul de ghidare, sistemul de amplasare a stentului şi cateterul de ghidare ar trebui să fie extrase în bloc. Acest lucru trebuie efectuat sub vizualizare fluoroscopică directă.

8. Închideţi strâns valva hemostatică rotativă. Stentul este acum pregătit pentru a fi desfăşurat.

9.5 Procedura de desfăşurare

ATENŢIE: consultaţi eticheta produsului pentru diametrul interior al stentului *in vitro*, presiunea nominală şi PSE.

1. Înainte de desfăşurare, reconfirmaţi poziţia corectă a stentului faţă de leziunea ţintă cu ajutorul marcajelor radioopace ale balonaşului.
2. Desfăşuraţi lent stentul prin creşterea treptată a presiunii din sistemul de amplasare, în incremente de 2 atmosfere la fiecare 5 secunde, până când stentul este complet expandat. Expandaţi complet stentul prin umflare cel puţin până la presiunea nominală. În general, practica acceptată vizează o presiune iniţială de desfăşurare care ar duce la realizarea unui raport al diametrului interior al stentului de 1,1 ori diametrul vasului sanguin de referinţă (consultaţi eticheta produsului pentru diametrul interior al stentului *in vitro*, presiunea nominală şi PSE).
3. Pentru leziunile lungi, dimensionaţi stentul în funcţie de diametrul celei mai distale porţiuni a vasului şi expandaţi-l cel puţin până la presiunea nominală. Menţineţi presiunea timp de 30 de secunde. Dacă este necesar, sistemul de amplasare poate să fie represurizat sau presurizat suplimentar pentru a se asigura aplicarea completă a stentului pe peretele arterial.
4. Menţineţi presiunea timp de 30 de secunde pentru expandarea completă a stentului. Ar trebui să fie folosită vizualizarea fluoroscopică pe parcursul expandării stentului pentru a evalua în mod corespunzător diametrul optim al stentului în comparaţie cu diametrele porţiunilor proximale şi distale ale arterei coronare native (diametre vase sanguine de referinţă). Expandarea optimă a stentului şi aplicarea sa corespunzătoare presupun ca stentul să se afle în contact integral cu peretele arterial.

Notă: pentru instrucţiuni privind retragerea sistemului de amplasare a stentului, consultaţi *secţiunea 9.6 Procedura de extragere*.

5. Dacă este necesar, sistemul de amplasare poate să fie represurizat sau presurizat suplimentar pentru a se asigura aplicarea completă a stentului pe peretele arterial.

Notă: nu depăşiţi presiunea de spargere estimată (PSE) de pe etichetă, de 16 atmosfere (1621 kPa).

6. Acoperiţi complet întreaga leziune şi suprafaţa tratată cu balonaş (inclusiv disecţiile) cu stentul XIENCE Sierra, asigurând acoperirea corespunzătoare cu stent a ţesutului sănătos proximal şi distal faţă de leziune.
7. Dezumflaţi balonaşul prin aplicarea de presiune negativă asupra dispozitivului de umflare timp de 30 de secunde. Verificaţi dezumflarea completă a balonaşului înainte de a încerca să deplasaţi sistemul de amplasare. Dacă întâmpinaţi o rezistenţă neobişnuită în timpul retragerii sistemului de amplasare a stentului, acordaţi o atenţie specială poziţiei cateterului de ghidare.

Notă: pentru instrucţiuni privind retragerea sistemului de amplasare a stentului, consultaţi *secţiunea 9.6 Procedura de extragere*.

8. Confirmaţi amplasarea şi desfăşurarea stentului cu ajutorul tehnicilor angiografice standard. Pentru rezultate optime, întregul segment arterial stenozat ar trebui să fie acoperit de stent. Utilizaţi controlul fluoroscopic în timpul expandării stentului pentru a evalua în mod corespunzător diametrul optim al stentului expandat în comparaţie cu diametrele porţiunilor proximale şi distale ale arterei coronare. O expandare optimă presupune ca stentul să se afle în contact integral cu peretele arterial. Contactul stentului cu peretele ar trebui să fie verificat printr-o procedură de angiografie sau ecografie intravasculară (IVUS) de rutină.
9. Dacă mărimea stentului amplasat continuă să fie neadecvată în raport cu diametrul vasului sanguin de referinţă, se poate utiliza un balonaş mai mare pentru desfăşurarea suplimentară a stentului. În cazul în care aspectul angiografic iniţial este suboptim, stentul poate să fie expandat suplimentar prin utilizarea unui cateter de dilatare cu balonaş rigid, de dimensiuni reduse şi presiune înaltă. Dacă este necesar, segmentul stentat ar trebui să fie retraversat cu grijă cu un fir de ghidare prolapsat pentru a se evita modificarea geometriei stentului. Stenturile desfăşurate nu ar trebui să fie lăsate dilatate incomplet.

ATENŢIE: nu dilataţi stentul peste limitele prezentate mai jos.

Diametrul nominal al stentului	Limita de dilatare
2,0-3,25 mm	3,75 mm
3,5-4,0 mm	5,50 mm

10. Dacă pentru acoperirea leziunii şi a suprafeţei tratate cu balonaş este nevoie de mai mult de un stent XIENCE Sierra, se recomandă ca, pentru a evita potenţialele restenozări ale spaţiilor intermediare, stenturile să fie suprapuse în mod corespunzător. Pentru a vă asigura că nu există spaţii intermediare între stenturi, benzile de marcare ale balonaşului celui de-al doilea stent XIENCE Sierra ar trebui să fie poziţionate în interiorul stentului desfăşurat înainte de expandare.
11. Reconfirmaţi poziţia stentului şi rezultatele angiografice. Repetaţi umflările până la desfăşurarea optimă a stentului.

9.6 Procedura de extragere

Retragerea cateterului de amplasare a stentului din stentul desfăşurat:

1. Dezumflaţi balonaşul prin aplicarea de presiune negativă asupra dispozitivului de umflare. Dezumflarea balonaşelor mai mari şi mai lungi va dura mai mult timp (până la 30 de secunde), comparativ cu balonaşele mai mici şi mai scurte. Confirmaţi fluoroscopic dezumflarea balonaşului şi aşteptaţi încă 10-15 secunde.
2. Setaţi dispozitivul de umflare la o presiune „negativă" sau „neutră".

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

3. Stabilizaţi cateterul de ghidare imediat în afara ostiumului sinusului coronar şi fixaţi-l pe poziţie. Menţineţi amplasarea firului de ghidare peste segmentul stentat.
4. Extrageţi uşor sistemul de amplasare a stentului prin aplicarea lentă a unei presiuni constante.
5. Închideţi strâns valva hemostatică rotativă.

Dacă se întâmpină rezistenţă în timpul procedurii de retragere a cateterului de amplasare a stentului, utilizaţi paşii de mai jos pentru îmbunătăţirea reînfăşurării balonaşului:

- Umflaţi din nou balonaşul la presiunea nominală.
- Repetaţi etapele 1-5 de mai sus.

După retragerea sistemului de amplasare a stentului; confirmarea desfăşurării stentului

1. Confirmaţi amplasarea şi desfăşurarea stentului cu ajutorul tehnicilor angiografice standard. Pentru rezultate optime, întregul segment arterial stenozat ar trebui să fie acoperit de stent. Utilizaţi controlul fluoroscopic în timpul expandării stentului pentru a evalua în mod corespunzător diametrul optim al stentului expandat în comparaţie cu diametrele porţiunilor proximale şi distale ale arterei coronare. O expandare optimă presupune ca stentul să se afle în contact integral cu peretele arterial. Contactul stentului cu peretele ar trebui să fie verificat printr-o procedură de angiografie sau ecografie intravasculară (IVUS) de rutină.
2. Dacă pentru acoperirea leziunii şi a suprafeţei tratate cu balonaş este nevoie de mai mult de un stent XIENCE Sierra, se recomandă ca, pentru a evita potenţialele restenozări ale spaţiilor intermediare, stenturile să fie suprapuse în mod corespunzător.
3. Pentru a vă asigura că nu există spaţii intermediare între stenturi, benzile de marcare ale balonaşului celui de-al doilea stent XIENCE Sierra ar trebui să fie poziţionate în interiorul stentului desfăşurat înainte de expandare.
4. Reconfirmaţi poziţia stentului şi rezultatele angiografice în vederea evaluării zonei stentate. Repetaţi umflările până la desfăşurarea optimă a stentului. Dacă este necesară o dilatare suplimentară, asiguraţi-vă de faptul că diametrul final al stentului corespunde cu diametrul vasului sanguin de referinţă. Asiguraţi-vă că peretele stentului se află în contact cu peretele arterei.

9.7 Dilatarea segmentelor stentate post-desfăşurare

1. Ar trebui să fie depuse toate eforturile pentru a asigura faptul că stentul nu este dilatat incomplet.
2. Dacă mărimea stentului desfăşurat continuă să fie inadecvată în raport cu diametrul vasului sanguin sau dacă nu se obţine un contact complet cu peretele vasului, se poate utiliza un balonaş mai mare pentru expandarea suplimentară a stentului. Stentul poate să fie expandat suplimentar prin utilizarea unui cateter cu balonaş rigid, de dimensiuni reduse şi presiune înaltă. Dacă este necesar, segmentul stentat ar trebui să fie retraversat cu grijă cu un fir de ghidare prolapsat, pentru a se evita dislocarea stentului. Balonaşul ar trebui să fie centrat în interiorul stentului şi nu ar trebui să se extindă în afara regiunii stentate.

ATENŢIE: nu dilataţi stentul peste limitele prezentate mai jos.

Diametrul nominal al stentului	Limita de dilatare
2,0-3,25 mm	**3,75 mm**
3,5-4,0 mm	**5,50 mm**

10.0 FAMILIA SPIRIT ŞI XIENCE DE STUDII CLINICE

Sistemul XIENCE Sierra EECSS se bazează pe dispozitivele omologate XIENCE V EECSS, XIENCE PRIME EECSS, XIENCE Xpedition EECSS şi XIENCE Alpine EECSS.

Sistemul XIENCE Sierra EECSS utilizează o platformă de stent similară, aceeaşi formulă de impregnare medicamentoasă, aceeaşi bază medicamentoasă, un conţinut medicamentos nominal total similar şi aceleaşi materiale din care este confecţionat balonaşul care intră în contact cu stentul ca şi XIENCE PRIME EECSS, XIENCE Xpedition EECSS şi XIENCE Alpine EECSS.

XIENCE Sierra EECSS diferă de XIENCE Alpine EECSS în ceea ce priveşte sistemul de amplasare a stentului. Sistemul de amplasare a stentului XIENCE Sierra utilizează acelaşi principiu de operare şi aceleaşi materiale ca alte sisteme de stent şi catetere de dilatare coronariană Abbott Vascular cu schimbare rapidă (RX).

Comparativ cu XIENCE V EECSS şi XIENCE PRIME EECSS, sistemul XIENCE Sierra EECSS are aceleaşi specificaţii privind siguranţa stentului, aceeaşi poziţie de amplasare a stentului pe balonaş între marcajele balonaşului, un profil similar de introducere a vârfului şi o lungime conică similară pentru dimensiuni ale stentului XIENCE Sierra de până la 28 mm lungime. Pe baza similarităţii stentului XIENCE Sierra cu stenturile XIENCE PRIME şi XIENCE V, se poate presupune că performanţa XIENCE Sierra EECSS va fi similară cu cea a XIENCE V şi XIENCE PRIME. De aceea, datele provenite din studiile clinice pentru XIENCE V şi XIENCE PRIME sunt prezentate pe scurt în această secţiune.

10.1 Studii clinice pre-comercializare

Siguranţa şi eficacitatea principale ale stentului XIENCE V au fost stabilite în urma unei serii de studii clinice pre-comercializare. SPIRIT III RCT a fost studiul clinic randomizat (RCT) pivot ce a stabilit non-inferioritatea stentului XIENCE V în raport cu stentul TAXUS® Express® (stentul TAXUS). Studiul SPIRIT IV reprezintă o evaluare prospectivă, randomizată, controlată activ, simplu orb, multicentrică a stentului XIENCE V comparativ cu stentul TAXUS Express (stentul TAXUS) în tratarea a până la trei leziuni *de novo* cu o lungime ≤28 mm în arterele coronare native cu diametru al vasului de referinţă RVD ≥2,5 mm şi ≤4,25 mm. Studiul SPIRIT IV a stabilit superioritatea stentului XIENCE V faţă de stentul TAXUS Express. Registrul SPIRIT pentru vase sanguine mici (SV) este un studiu multicentric de înregistrare în SUA, prospectiv, în regim deschis, cu un singur grup ce a stabilit siguranţa şi eficacitatea stentului XIENCE V cu diametrul de 2,25 mm. SPIRIT PRIME este un studiu clinic multicentric nerandomizat, prospectiv, în regim deschis, cu două grupuri de studiu, ce a utilizat dimensiunea de bază a sistemelor de stent XIENCE PRIME şi XIENCE PRIME LL şi a stabilit siguranţa şi eficacitatea stenturilor XIENCE PRIME şi XIENCE PRIME LL. Tabelele 10.1-1-10.1-4 prezintă planul studiilor, rezultatele angiografice (pentru studiile ce au necesitat monitorizare angiografică) şi rezultatele clinice principale la 1 an şi respectiv de la cel mai recent consult de urmărire.

Tabelul 10.1-1: Structura familiei SPIRIT de studii clinice XIENCE V (pre-comercializare)

	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	Registru SPIRIT pentru vase mici	Studiu clinic SPIRIT PRIME	
				Registru pentru dimensiuni de bază	Registru pentru leziuni lungi
Tip/plan de studiu	• Multicentric • Randomizat • Simplu orb • Cu comparator activ	• Multicentric • Randomizat • Simplu orb • Cu comparator activ	• Multicentric • În regim deschis • Cu un singur grup	• Multicentric • În regim deschis • Cu un singur grup	• Multicentric • În regim deschis • Cu un singur grup
Număr de subiecţi înscrişi	Total: 1.002 XIENCE V: 668 TAXUS Express - grup de control: 334	Total: 3.690 XIENCE V: 2.460 TAXUS Express - grup de control: 1.230[1]	Total: 150 XIENCE V 2,25 mm	Total: 400 XIENCE PRIME	Total: 100 XIENCE PRIME
Tratament	Până la două leziuni *de novo* în vase epicardice diferite	Până la trei leziuni *de novo*, maximum două leziuni pentru un vas epicardic	Până la două leziuni *de novo* în vase epicardice diferite	Până la două leziuni *de novo* în vase epicardice diferite	Până la două leziuni *de novo* în vase epicardice diferite
Dimensiuni ale leziunii	RVD: ≥2,5 ≤3,75 mm Lungime: ≤28 mm	RVD: ≥2,5 ≤4,25 mm[2] Lungime: ≤28 mm	RVD: ≥2,25 <2,50 mm Lungime: ≤28 mm	RVD: ≥2,25 ≤4,25 mm Lungime: ≤22 mm	XIENCE PRIME CS: RVD: ≥2,25 ≤4,25 mm Lungime: ≤22 mm XIENCE PRIME LL: RVD: ≥2,5 ≤4,25 mm Lungime: >22 mm şi ≤32 mm
Criteriu principal	Pierdere tardivă intra-segmentară la 240 de zile	Insuficienţă la nivelul leziunii ţintă determinată de ischemie la 1 an (rata compozită a deceselor de origine cardiacă, IM al vasului ţintă sau TLR determinată de ischemie)	TLF (insuficienţă la nivelul leziunii ţintă) la 1 an	TLF (insuficienţă la nivelul leziunii ţintă) la 1 an	TLF (insuficienţă la nivelul leziunii ţintă) la 1 an
Criteriu co-primar	TVF la 270 de zile	Nu există	Nu există	Nu există	Nu există
Urmărire clinică	30, 180, 240, 270 de zile, 1 până la 5 ani	30, 180, 270 de zile, 1 până la 3 ani	30 de zile, 240 de zile, 1 până la 3 ani	30, 180 de zile, 1 până la 3 ani	30, 180 de zile, 1 până la 3 ani
Urmărire angiografică	240 de zile (N = 564)	Nu există	240 de zile (N = 69)	Nu există	Nu există

[1] În grupul aferent stentului TAXUS, a existat 1 subiect căruia i s-a administrat 1 stent TAXUS® Liberté®.

[2] TAXUS cu RVD ≥2,5 mm şi ≤3,75 mm şi dimensiuni ale stentului de la 3,5 mm până la 4,0 mm este disponibil în comerţ.

Tabelul 10.1-2: Rezultatele angiografice ale familiei SPIRIT de studii clinice (pre-comercializare)

Rezultate angiografice	SPIRIT III RCT *240 de zile*		SPIRIT pentru vase mici *240 de zile*
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	XIENCE V 2,25 mm (N = 69) (M = 69)
Pierdere tardivă intra-stent (mm)	0,16 ± 0,41 (342)	0,30 ± 0,53 (158)	0,20 ± 0,40 (52)
Pierdere tardivă intra-segment (mm)	0,14 ± 0,39 (343)	0,26 ± 0,46 (158)	0,16 ± 0,41 (52)
Restenozare binară intra-stent	2,3% (8/343)	5,7% (9/158)	3,8% (2/52)
Restenozare binară intra-segment	4,7% (16/344)	8,9% (14/158)	9,6% (5/52)

Note:

– Datele prezentate sunt valori medii (mm) ± SD sau% (n/N).
– N reprezintă numărul total de pacienţi. M reprezintă numărul total de leziuni.
– SPIRIT III şi SV 240 de zile includ perioada de urmărire (240 + 28 de zile).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Tabelul 10.1-3: Rezultatele clinice principale după o perioadă de 1 an ale familiei SPIRIT de studii clinice (pre-comercializare)

	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT pentru vase mici	Studiu clinic SPIRIT PRIME	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Registru pentru dimensiuni de bază (N = 401)	Registru pentru leziuni lungi (N = 104)
TLF	4,0% (97/2416)	6,8% (81/1195)	5,3% (35/655)	9,7% (31/319)	8,1% (11/136)	4,5% (18/399)	7,7% (8/104)
TVF	5,5% (134/2416)	7,7% (92/1195)	8,5% (56/655)	11,6% (37/319)	11,0% (15/136)	NU SE APLICĂ	NU SE APLICĂ
EACM	4,1% (98/2416)	6,9% (82/1195)	6,0% (39/655)	10,3% (33/319)	8,1% (11/136)	4,5% (18/399)	7,7% (8/104)
Total decese	1,0% (25/2416)	1,3% (15/1195)	1,2% (8/657)	1,3% (4/320)	1,5% (2/136)	0,8% (3/399)	1,0% (1/104)
Deces cardiac	0,4% (10/2416)	0,4% (5/1195)	0,8% (5/657)	0,9% (3/320)	1,5% (2/136)	0,3% (1/399)	0,0% (0/104)
IM	1,9% (45/2416)	3,1% (37/1195)	2,7% (18/655)	4,1% (13/319)	1,5% (2/136)	1,8% (7/399)	4,8% (5/104)
Deces cardiac sau IM	2,2% (54/2416)	3,3% (39/1195)	3,4% (22/655)	4,7% (15/319)	2,9% (4/136)	2,0% (8/399)	4,8% (5/104)
TLR determinată de ischemie	2,3% (56/2416)	4,6% (55/1195)	3,4% (22/655)	5,6% (18/319)	5,1% (7/136)	2,5% (10/399)	2,9% (3/104)
TVR determinată de ischemie, non TL	2,2% (54/2416)	2,4% (29/1195)	3,2% (21/655)	4,7% (15/319)	5,9% (8/136)	2,8% (11/399)	2,9% (3/104)
Tromboză de stent							
ARC (stabilită/probabilă)	0,29% (7/2391)	1,10% (13/1181)	0,9% (6/650)	0,6% (2/316)	1,5% (2/136)	0,5% (2/399)	0,0% (0/104)
ARC (stabilită)	0,3% (6/2385)	0,8% (10/1183)	0,8% (5/650)	0,3% (1/317)	0,7% (1/138)	0,5% (2/399)	0,0% (0/104)

Note:

– Toate numerele din tabel reprezintă numere de subiecţi. Subiecţii sunt luaţi în calcul numai o singură dată pentru fiecare eveniment şi perioadă de timp.

– Perioada de 1 an include perioada de monitorizare (365 + 28 de zile) pentru toate studiile.

– TLF include decesele de origine cardiacă, IM atribuite vaselor ţintă şi TLR determinate de ischemie. SPIRIT SV şi PRIME au utilizat definiţia TLR diagnosticate clinic în defavoarea TLR determinate de ischemie.

– TVF (insuficienţa vasului ţintă) include decesele de origine cardiacă, IM, TLR şi TVR determinate de ischemie, leziuni non-ţintă. SPIRIT SV şi PRIME au utilizat definiţia TLR şi TVR diagnosticate clinic în defavoarea definiţiei TLR şi TVR determinate de ischemie, ce a fost utilizată la SPIRIT II, SPIRIT III şi SPIRIT IV.

– EACM (evenimente adverse cardiace majore) include decesele de origine cardiacă, IM şi TLR determinate de ischemie.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Tabelul 10.1-4: Rezultatele clinice principale ale celui mai recent consult de urmărire pentru familia de studii clinice SPIRIT (pre-comercializare)

	SPIRIT IV *3 ani*		SPIRIT III RCT *5 ani*		SPIRIT pentru vase mici *2 ani*	Studiu clinic SPIRIT PRIME *1 an*	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	XIENCE V 2,25 mm (N = 144)	Registru pentru dimensiuni de bază (N = 401)	Registru pentru leziuni lungi (N = 104)
TLF	9,5% (223/2348)	11,9% (138/1158)	13,4% (81/605)	20,6% (59/286)	8,3% (11/133)	4,5% (18/399)	7,7% (8/104)
TVF	13,3% (312/2348)	14,5% (168/1158)	20,3% (123/605)	26,6% (76/286)	12,0% (16/133)	NU SE APLICĂ	NU SE APLICĂ
EACM	9,8% (231/2348)	12,3% (142/1158)	14,4% (87/605)	22,0% (63/286)	8,3% (11/133)	4,5% (18/399)	7,7% (8/104)
Total decese	3,4% (81/2348)	5,2% (60/1158)	6,0% (37/621)	10,3% (31/300)	1,5% (2/133)	0,8% (3/399)	1,0% (1/104)
Deces cardiac	1,4% (34/2348)	1,9% (22/1158)	2,7% (17/621)	4,3% (13/300)	1,5% (2/133)	0,3% (1/399)	0,0% (0/104)
IM	3,1% (73/2348)	4,7% (55/1158)	4,6% (28/605)	7,0% (20/286)	1,5% (2/133)	1,8% (7/399)	4,8% (5/104)
Deces cardiac sau IM	4,5% (105/2348)	6,0% (70/1158)	7,1% (43/605)	11,2% (32/286)	3,0% (4/133)	2,0% (8/399)	4,8% (5/104)
TLR determinată de ischemie	6,3% (148/2348)	7,9% (92/1158)	8,9% (54/605)	12,9% (37/286)	5,3% (7/133)	2,5% (10/399)	2,9% (3/104)
TVR determinată de ischemie, non TL	5,6% (132/2348)	5,4% (63/1158)	8,8% (53/605)	11,9% (34/286)	6,8% (9/133)	2,8% (11/399)	2,9% (3/104)
Tromboză de stent							
ARC (stabilită/probabilă)	0,62% (14/2263)	1,73% (19/1098)	1,5% (9/582)	1,9% (5/268)	1,5% (2/132)	0,5% (2/399)	0,0% (0/104)
ARC (stabilită)	0,49% (11/2263)	1,28% (14/1098)	1,2% (7/582)	0,7% (2/268)	0,8% (1/132)	0,5% (2/399)	0,0% (0/104)

Note:

– Toate numerele din tabel reprezintă numere de subiecţi. Subiecţii sunt luaţi în calcul numai o singură dată pentru fiecare eveniment şi perioadă de timp.

– Datele includ perioada de monitorizare + 28 de zile pentru toate studiile.

– TLF include decesele de origine cardiacă, IM atribuite vaselor ţintă şi TLR determinate de ischemie. SPIRIT SV şi PRIME au utilizat definiţia TLR diagnosticate clinic în defavoarea TLR determinate de ischemie.

– TVF (insuficienţa vasului ţintă) include decesele de origine cardiacă, IM, TLR şi TVR determinate de ischemie, leziuni non-ţintă.

– EACM (evenimente adverse cardiace majore) include decesele de origine cardiacă, IM şi TLR determinate de ischemie.

10.2 Studii clinice post-comercializare

Studiul XIENCE V USA a fost un studiu prospectiv, multicentric, solicitat de către FDA, desfăşurat post-comercializare, în vederea evaluării siguranţei şi eficienţei continue a XIENCE V EECSS în circumstanţe reale după comercializarea în SUA, precum şi pentru sprijinirea iniţiativei FDA în ceea ce priveşte tratamentul antiagregant plachetar dual (DAPT). Obiectivul studiului cu un singur grup (SAS) SPIRIT V a fost acela de a continua evaluarea performanţelor XIENCE V EECSS în tratarea pacienţilor cu leziuni *de novo* ale arterelor coronare. XIENCE V India este un registru prospectiv, deschis, multicentric, observaţional, cu un singur grup, desfăşurat în vederea evaluării siguranţei şi eficienţei continue a XIENCE V EECSS pe parcursul utilizării comerciale în circumstanţe reale în India. Tabelele 10.2-1-10.2-2 prezintă structura studiilor clinice, rezultatele clinice principale la 1 an şi, respectiv, de la cel mai recent consult de urmărire.

Rezultatele acestor studii clinice post-comercializare demonstrează siguranţa şi eficacitatea XIENCE V în condiţii reale. În plus, XIENCE V a îmbunătăţit parametrii raportaţi de pacienţi (inclusiv o mai bună calitate a vieţii, frecvenţa redusă a crizelor de angină, stabilitatea îmbunătăţită a anginei şi diminuarea limitării fizice) la 6 luni, iar îmbunătăţirile au persistat timp de 1 an în cazul pacienţilor cu afecţiuni coronariene.

Tabelul 10.2-1: Structura studiilor clinice din familia SPIRIT şi XIENCE V (post-comercializare)

	Cohorta XIENCE V SUA faza I	Cohorta XIENCE V SUA monitorizare pe termen lung	Cohorta XIENCE V SUA AV-DAPT	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India
Tip/plan de studiu	• Multicentric • Prospectiv • Cu un singur grup	• Multicentric • Prospectiv • Cu un singur grup	• Multicentric • Randomizat • Dublu orb • Comparator placebo	• Multicentric • Prospectiv • Cu un singur grup	• Multicentric • Prospectiv • Cu un singur grup
Număr de subiecţi înscrişi	8040	4663	868	2663	977
Tratament	Îngrijire standard per centru	Îngrijire standard per centru	Pacienţii au primit în mod randomizat tienopiridină sau tratament placebo timp de încă 18 luni împreună cu aspirină	Maximum o leziune ţintă nativă *de novo* per vas epicardic major sau ramură laterală (fără implant anterior de stent, fără brahiterapie anterioară), maximum 4 EES planificate	Îngrijire standard per centru
Dimensiuni ale leziunii	Fără restricţii angiografice			RVD = ≥2,25 ≤4,0 mm Lungime ≤28 mm la o estimare vizuală	Fără restricţii angiografice
Criteriu principal	Tromboză de stent stabilită şi probabilă (ARC) până la 1 an	Tromboză de stent stabilită şi probabilă (ARC) de la 1 an la 5 ani	EACM (rata compozită a tuturor deceselor, IM şi AVC) 12-33 de luni	Rata compozită a tuturor deceselor, IM, TVR la 30 de zile	ARC ST (stabilită/ probabilă) 1 an şi ulterior anual timp de 3 ani
Criteriu co-primar	Deces de origine cardiacă sau orice IM la 1 an	Deces de origine cardiacă sau orice IM de la 1 an la 5 ani	Tromboză de stent stabilită şi probabilă (ARC) 12-33 de luni	Nu există	Deces de origine cardiacă şi orice IM la 1 an
Urmărire clinică	14, 30, 180 de zile şi 1 an	2, 3 şi 4 ani	15, 24, 30 şi 33 de luni	30 de zile, 1 şi 2 ani	14, 30, 180 de zile şi 1, 2 şi 3 ani
Urmărire angiografică	Nu există	Nu există	Nu există	Nu există	Nu există

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Tabelul 10.2-2: Familia de studii clinice SPIRIT şi XIENCE V
Rezultatele clinice principale (post-comercializare)

	XIENCE V SUA faza I *1 an*	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V India	
		1 an	*2 ani*	*1 an*	*2 ani*
	XIENCE V (N = 8040)	**XIENCE V (N = 2663)**	**XIENCE V (N = 2663)**	**XIENCE V (N = 990)**	**XIENCE V (N = 990)**
TLF (ARC)	9,4% (707/7522)	5,25% (138/2627)	7,49% (192/2562)	2,4% (24/986)	3,4% (32/942)
TLF	6,8% (513/7505)	NU SE APLICĂ	NU SE APLICĂ	NU SE APLICĂ	NU SE APLICĂ
Toate decesele, IM (ARC) şi TVR	NU SE APLICĂ	7,04% (185/2627)	10,34% (265/2562)	NU SE APLICĂ	NU SE APLICĂ
Decese de origine cardiacă sau IM (ARC)	7,2% (545/7522)	4,23% (111/2627)	5,74% (147/2562)	1,9% (19/986)	2,8% (26/942)
Deces cardiac sau IM	3,3% (249/7505)	NU SE APLICĂ	NU SE APLICĂ	NU SE APLICĂ	NU SE APLICĂ
TLR	4,6% (349/7522)	1,90% (50/2627)	3,04% (78/2562)	1,2% (12/986)	1,5% (14/942)
TVR, non TLR	2,3% (176/7522)	1,45% (38/2627)	2,26% (58/2562)	0,1% (1/986)	0,1% (1/942)
Total decese	2,6% (194/7522)	1,71% (45/2627)	2,97% (76/2562)	0,9% (9/986)	1,7% (16/942)
Deces cardiac	1,4% (108/7522)	1,10% (29/2627)	1,87% (48/2562)	0,9% (9/986)	1,7% (16/942)
Toate IM (ARC)	6,3% (475/7522)	3,54% (93/2627)	4,45% (114/2562)	1,3% (13/986)	1,6% (15/942)
Toate IM	2,2% (162/7505)	NU SE APLICĂ	NU SE APLICĂ	NU SE APLICĂ	NU SE APLICĂ
Tromboză de stent					
ARC (stabilită/probabilă)	0,81% (60/7380)	0,65% (17/2607)	0,79% (20/2523)	0,51% (5/986)	0,53% (5/939)
ARC (stabilită)	0,54% (40/7380)	NU SE APLICĂ	NU SE APLICĂ	0,41% (4/986)	0,43% (4/939)

Note:

– Toate numerele din tabel reprezintă numere de subiecţi. Subiecţii sunt luaţi în calcul numai o singură dată pentru fiecare eveniment şi perioadă de timp.

– Datele XIENCE V SUA la 1 an includ perioada de 42 de zile sau până la data randomizării, dacă aceasta a survenit mai devreme de 407 zile pentru a doua fază de înscriere. Datele XIENCE V India la 1 an includ perioada de 47 de zile. Datele SPIRIT V la 1 an includ perioada de 28 de zile.

– Datele SPIRIT V la 2 ani includ perioada de 28 de zile. Datele XIENCE V India la 2 ani includ perioada de 47 de zile.

– TLF (ARC) include decesele de origine cardiacă, IM atribuite vaselor ţintă (conform definiţiei ARC), TLR diagnosticate clinic. TLF include decesele de origine cardiacă, IM atribuite vaselor ţintă (conform definiţiei din protocol), TLR diagnosticate clinic.

10.3 Analiza grupului de studii clinice pentru tromboza de stent ulterioară întreruperii/necontinuării DAPT

Familia de stenturi XIENCE a demonstrat siguranţă şi eficacitate în multiple studii clinice cu pacienţi reali cu riscuri standard/scăzute şi extinse şi a demonstrat rate de tromboză de stent (ST) scăzute.

Aceasta include pacienţi care nu au mai continuat sau au întrerupt tratamentul antiagregant plachetar dual (DAPT) la 1 lună de la implantarea stentului coronarian. Studiile clinice descrise mai jos şi/sau în literatura de specialitate publicată au analizat tromboza de stent corelată cu DAPT.

Datele (tabelul 10.3-1) provin din analiza colectată la nivel de pacient din următoarele studii clinice pre şi post-comercializare:

Pre-comercializare: SPIRIT II, SPIRIT III, SPIRIT IV

Post-comercializare: SPIRIT V, SPIRIT femei, XIENCE V SUA, XIENCE V India

Tabelul 10.3-1: Tromboza de stent (stabilită/probabilă ARC) ulterioară întreruperii/necontinuării DAPT timp de 730 de zile faţă de neîntrerupere; date colectate din 7 studii clinice pre şi post-comercializare

	Grup de 7 studii clinice (rezultate pe 2 ani) N = 11.219		
	DAPT întrerupt ≤30 de zile	**DAPT întrerupt >30-730 de zile**	**Fără întreruperea DAPT**
ST ulterioară (stab./prob.)	**2,51% (12/478)**	**0,38% (13/3445)**	**0,66% (44/6648)**

11.0 MOD DE LIVRARE

Steril – Acest dispozitiv este sterilizat cu gaz etilen-oxid. Apirogen. Nu utilizaţi dacă ambalajul este deschis sau deteriorat.

Acest dispozitiv de unică folosinţă nu poate fi reutilizat la un alt pacient, deoarece nu a fost proiectat pentru a mai funcţiona corect după o primă utilizare. Modificările caracteristicilor mecanice, fizice şi/sau chimice survenite ca urmare a utilizării, curăţării şi/sau resterilizării repetate pot compromite integritatea construcţiei şi/sau a materialelor, conducând la contaminare din cauza deschiderilor şi/sau spaţiilor înguste şi la reducerea gradului de siguranţă şi/sau a performanţelor dispozitivului. Lipsa etichetelor originale poate determina o utilizare incorectă şi imposibilitatea trasabilităţii dispozitivului. Lipsa ambalajului original poate conduce la deteriorarea dispozitivului, la pierderea sterilităţii şi la posibile răniri grave ale pacientului şi/sau ale utilizatorului.

Conţinut – un (1) sistem de stent coronarian XIENCE Sierra impregnat cu Everolimus.

Depozitare – depozitaţi la adăpost de lumină, într-un loc răcoros şi uscat. A se proteja de lumină. A nu se scoate din cutie până înainte de utilizare. A se păstra la o temperatură de 25 °C (77 °F); deviaţii permise până la 15-30 °C (59-86 °F).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

XIENCE Sierra

Набор для установки коронарного стента, выделяющего эверолимус

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
Содержание

1.0 ОПИСАНИЕ УСТРОЙСТВА
Таблица 1-1. Наименование и размеры изделия
Таблица 1-2. Содержание эверолимуса в коронарных стентах XIENCE Sierra
Таблица 1-3. Спецификации устройства *in vitro*
2.0 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
3.0 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
4.0 ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ
5.0 МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ
5.1 Работа со стентом
5.2 Установка стента
5.3 Использование в сочетании с другими процедурами
5.4 Извлечение стента/системы
5.5 После имплантации
5.6 Применение у особых категорий пациентов
5.6.1 Беременность
5.6.2 Лактация
5.6.3 Применение у детей
5.7 Информация о безопасном применении магнитно-резонансной томографии (МРТ)
5.8 Взаимодействие с лекарственными препаратами
5.9 Потенциальное подавление иммунной системы
5.10 Потенциальное повышение уровня содержания липидов
6.0 ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ
6.1 Взаимодействие с лекарственными препаратами или иными веществами
6.2 Беременность
6.3 Лактация
7.0 ВОЗМОЖНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ
8.0 ОТБОР И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ
8.1 Определение лечебной тактики
9.0 ИНФОРМАЦИЯ О КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ
9.1 Осмотр перед использованием
9.2 Необходимые материалы
9.3 Подготовка
9.3.1 Извлечение из упаковки
9.3.2 Промывание просвета для проводника
9.3.3 Подготовка системы доставки
9.4 Процедура доставки
9.5 Процедура раскрытия
9.6 Процедура извлечения
9.7 Дилатация стентированных сегментов после раскрытия стента
10.0 КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ СЕРИЙ SPIRIT И XIENCE
10.1 Клинические испытания до выпуска изделия на рынок
Таблица 10.1-1. Дизайн клинических испытаний стентов XIENCE V серии SPIRIT (до выпуска на рынок)
Таблица 10.1-2. Результаты ангиографии, полученные в рамках клинических испытаний серии SPIRIT (до выпуска на рынок)
Таблица 10.1-3. Основные клинические результаты, полученные через 1 год после начала клинических испытаний серии SPIRIT (до выпуска на рынок)
Таблица 10.1-4. Основные клинические результаты: последние данные периода послеоперационного наблюдения в рамках серии клинических испытаний SPIRIT (до выпуска на рынок)
10.2 Клинические испытания после выпуска изделия на рынок
Таблица 10.2-1. Дизайн клинических испытаний серий SPIRIT и XIENCE V (после выпуска на рынок)
Таблица 10.2-2. Основные результаты клинических испытаний серий SPIRIT и XIENCE V (после выпуска на рынок)
10.3 Сводный анализ данных клинических испытаний о случаях тромбоза стента, возникшего после прерывания/отмены двойной антитромбоцитарной терапии (DAPT)
Таблица 10.3-1. Частота тромбоза стента (количество подтвержденных/вероятных случаев по ARC) после прерывания/отмены DAPT через 730 дней от начала приема и при непрерывном приеме; сводные данные по 7 испытаниям до и после выпуска на рынок
11.0 ФОРМА ВЫПУСКА И КОМПЛЕКТАЦИЯ

1.0 ОПИСАНИЕ УСТРОЙСТВА

В набор для установки выделяющего эверолимус коронарного стента XIENCE Sierra входит:

Стент XIENCE Sierra из кобальто-хромового сплава L-605 (CoCr), покрытый смесью антипролиферативного препарата эверолимус и полимеров и установленный на систему доставки. Серия данных изделий включает:

Таблица 1-1. Наименование и размеры изделия

Наименование изделия	Диаметр стента (мм)	Длина стента (мм)
XIENCE Sierra	2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

Доступная доза эверолимуса, содержащаяся в покрытии стента, зависит от размера стента:

Таблица 1-2. Содержание эверолимуса в коронарных стентах XIENCE Sierra

Диаметр стента (мм)	Длина стента (мм)	Доза препарата (мкг)
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	8	39
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	12	58
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	15	72
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	18	85
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	23	111
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	28	131
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	33	157
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	38	177

Диаметр стента (мм)	Длина стента (мм)	Доза препарата (мкг)
3,5, 4,0	8	53
3,5, 4,0	12	72
3,5, 4,0	15	99
3,5, 4,0	18	117
3,5, 4,0	23	145
3,5, 4,0	28	181
3,5, 4,0	33	209
3,5, 4,0	38	236

- Две рентгеноконтрастные метки в нижней части баллона позволяют отслеживать рабочую длину баллона и длину раскрытого стента во время рентгеноскопии.
- Две проксимальные метки на катетере системы доставки (расположенные на 95 и 105 см проксимальнее дистального конца) указывают на положение системы доставки относительно конца проводникового катетера при использовании плечевого или бедренного доступа. Рабочая длина катетера составляет 145 см.
- Место изменения цвета тела катетера указывает на расположение выходного отверстия для проводника.

Таблица 1-3. Спецификации устройства *in vitro*

Диаметр стента (мм)	Длина стента (мм)	*Минимальный размер проводникового катетера (внутренний диаметр)	**Номинальное давление для раскрытия стента *in vitro*		Давление разрыва баллона (RBP)		Соотношение площади ячеек стента к общей площади стента (%)
			(атм)	кПа	(атм)	кПа	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056 дюйма/1,42 мм)	9	912	16	1621	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056 дюйма/1,42 мм)	9	912	16	1621	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056 дюйма/1,42 мм)	9	912	16	1621	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056 дюйма/1,42 мм)	12	1216	16	1621	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056 дюйма/1,42 мм)	12	1216	16	1621	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056 дюйма/1,42 мм)	12	1216	16	1621	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056 дюйма/1,42 мм)	12	1216	16	1621	84
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056 дюйма/1,42 мм)	12	1216	16	1621	86

* См. эквивалент по шкале French (F) в индивидуальных спецификациях устройства от производителя.

* Убедитесь в полном раскрытии стента (см. *раздел 9.5 «Процедура раскрытия»*). Давление для раскрытия должно рассчитываться исходя из характеристик пораженного участка.

2.0 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Набор для установки выделяющего эверолимус коронарного стента XIENCE Sierra предназначен для расширения диаметра просвета коронарных сосудов в следующих случаях:

- у пациентов с симптоматической ишемической болезнью сердца, возникшей вследствие отдельных поражений *de novo* нативной коронарной артерии;
- для восстановления кровотока в коронарных артериях у пациентов с острым инфарктом миокарда в течение первых 12 часов после появления симптомов;
- Для лечения пациентов (мужчин и женщин) с сопутствующим сахарным диабетом, острым коронарным синдромом, поражением двух сосудов (с поражениями в двух разных эпикардиальных сосудах), поражениями в мелких коронарных сосудах; при наличии поражений, вмешательство в которые приведет к блокированию кровотока в боковых ветвях (поражения в месте отхождения боковых ветвей диаметром <2 мм или стенозом в области устья <50%); для лечения пожилых пациентов (≥65 лет);
- для лечения пациентов с рестенозом стентированных участков коронарных артерий; с поражениями коронарной артерии с хронической полной окклюзией (определяемые как поражения коронарной артерии с 0 степенью кровотока по шкале TIMI продолжительностью более 3 месяцев); с поражениями коронарной артерии в области бифуркации.

Во всех случаях длина поражения, подлежащего лечению, не должна превышать номинальную длину стента (8 мм, 12 мм, 15 мм, 18 мм, 23 мм, 28 мм, 33 мм или 38 мм) при должном диаметре просвета сосуда от ≥2,00 мм до ≤4,25 мм.

3.0 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Применение набора для установки выделяющего эверолимус коронарного стента XIENCE Sierra противопоказано в следующих случаях:

- у пациентов с непереносимостью, аллергией или гиперчувствительностью к антикоагулянтам, используемым в ходе процедуры, или к антитромбоцитарной терапии, применяемой после ее проведения;
- у пациентов с гиперчувствительностью или противопоказаниями к эверолимусу или родственным в структурном отношении веществам либо с известной гиперчувствительностью к компонентам стента (кобальт, хром, никель, вольфрам, акриловые соединения и фторполимеры), а также у пациентов с непереносимостью контрастного вещества.

4.0 ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ

- Только для одноразового использования. Не подлежит повторной стерилизации. Обратите внимание на дату истечения срока годности на упаковке продукта.
- Не рекомендуется установка устройства у пациентов с поражением сосуда, при котором невозможно полное раздувание ангиопластического баллона.
- После выполнения процедуры следует провести антитромбоцитарную терапию (см. *п. 8.1 «Определение лечебной тактики»*).
- Данный продукт не следует применять у пациентов, которые с большой вероятностью не будут соблюдать режим проведения рекомендуемой антитромбоцитарной терапии.
- Вмешательство должно проводиться только по строгим показаниям, поскольку при использовании данного устройства существует риск развития тромбоза стента, сосудистых осложнений и (или) кровотечений.

5.0 МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

5.1 Работа со стентом

- Имплантация стента должна проводиться только врачами, прошедшими специальную подготовку.
- Установка стента должна проводиться только в тех медицинских учреждениях, где возможно выполнение экстренного аортокоронарного шунтирования (АКШ).
- **Пакет из фольги не обеспечивает стерильность.** Стерильность обеспечивает только внутренний конверт (пакет), вложенный в пакет из фольги. **Стерильно только содержимое внутреннего конверта. Наружная поверхность внутреннего конверта НЕСТЕРИЛЬНА.**
- Перед использованием системы необходимо убедиться в отсутствии повреждений внутренней упаковки и нарушения стерильности.
- Необходимо отслеживать положение кончика проводникового катетера в процессе доставки, раскрытия стента и извлечения баллона. Перед извлечением системы доставки стента визуально — с помощью рентгеноскопии — убедитесь, что баллон полностью сдут, во избежание продвижения проводникового катетера в сосуд и последующего повреждения артерии.
- При обращении соблюдайте предельную осторожность, чтобы избежать какого-либо смещения или повреждения стента на баллоне. Это особенно важно при извлечении катетера из упаковки, насаживании на проводник, а также продвижении через переходник вращающегося гемостатического клапана и через разъем проводникового катетера.
- **Не выполняйте какие-либо манипуляции со стентом и не дотрагивайтесь до него,** поскольку это может повредить его покрытие, привести к загрязнению или смещению стента относительно баллона системы доставки.
- Для раздувания баллона следует использовать только специально предназначенные растворы. Не используйте воздух или другие газовые смеси для раздувания баллона, поскольку это может привести к его неравномерному расширению и затруднить раскрытие стента. В случае использования газовой смеси при разрыве баллона существует риск воздушной эмболии и (или) травмирования сосуда.

5.2 Установка стента

- Используйте проводниковые катетеры с размерами просвета, подходящими для системы доставки стента.
- Операции по подготовке системы доставки к установке стента и раздуванию баллона следует выполнять только в строгом соответствии с приведенными указаниями. Для промывки баллона используйте методику, описанную в *разделе 9.3.3 «Подготовка системы доставки»*.
- Если проводится предварительная дилатация, следует использовать баллон соответствующего размера. Иначе могут возникнуть трудности с установкой стента и осложнения в ходе проведения процедуры.
- Решение о выполнении предварительной дилатации поражения с помощью баллона соответствующего размера принимается исходя из характеристик пациента и пораженного участка. В реальных условиях было доказано, что при использовании устройств длиной до 28 мм прямое стентирование в менее сложных поражениях коронарных артерий является таким же эффективным и безопасным, как и стентирование с предварительной дилатацией. При проведении предварительной дилатации ограничьте длину предварительного расширения с помощью баллона ЧТКА, чтобы предотвратить повреждение сосуда за пределами участка установки стента.
- При вводе системы доставки в сосуд не создавайте в ней отрицательное давление. В противном случае это может привести к смещению стента относительно баллона.
- Запрещается поворачивать катетер вокруг его оси более чем на один (1) полный оборот.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Имплантация стента может привести к расслоению стенки сосуда проксимальнее и (или) дистальнее стента и вызвать внезапное закрытие просвета сосуда, требующее дополнительного вмешательства (например, выполнения коронарного шунтирования, дальнейшей дилатации, установки дополнительных стентов и др.).
- Нерасширенный стент можно втянуть обратно в проводниковый катетер только один раз. После втягивания нерасширенного стента в проводниковый катетер его повторное введение в артерию недопустимо. Последующее продвижение стента внутрь или наружу через дистальный конец проводникового катетера недопустимо, поскольку втягивание стента в проводниковый катетер может привести к повреждению или смещению стента.
- В случае возникновения сопротивления в процессе извлечения нераскрытой системы для имплантации коронарного стента необходимо придерживаться инструкций, приведенных в *п. 5.4 «Извлечение стента/системы»*.
- Не расширяйте стент до тех пор, пока он не будет правильно расположен в сосуде (см. *раздел 5.4 «Извлечение стента/системы»*).
- Для установки стента следует выбрать баллон, диаметр которого в раздутом состоянии соответствует диаметру сосуда. Установка стента с диаметром, превышающим диаметр сосуда, может привести к разрыву сосуда. Для того чтобы обеспечить полное расширение стента, в баллоне необходимо создать давление не ниже номинального.
- Не следует превышать давление разрыва баллона (RBP), указанное на этикетке продукта. Необходимо следить за давлением в баллоне в процессе его раздувания. Раздувание баллона под давлением, превышающим указанную на этикетке изделия величину, может привести к разрыву баллона и повреждению интимы с расслоением стенки сосуда.
- В случае проведения постдилатации ее необходимо выполнять при высоком давлении с использованием неэластичного баллона.
- Недостаточное расширение стента может привести к его смещению. Необходимо использовать стент подходящего размера, чтобы обеспечить его полное прилегание к стенке артерии после сдувания баллона. Следует принять все меры во избежание неполной дилатации стента. См. *п. 9.0 «Информация о клиническом применении»*.
- Установка стента может нарушить проходимость боковых ветвей.
- Извлечение стента с использованием дополнительных средств (проводников, петель и (или) зажимов) может вызвать дополнительное повреждение коронарного русла и (или) сосуда, через который вводились интервенционные инструменты. Могут возникнуть такие осложнения, как кровотечение, гематома и формирование ложной аневризмы.
- При необходимости обработки нескольких поражений в одном сосуде сначала устанавливают стенты в дистальное поражение, а затем в проксимальное поражение. Данный порядок стентирования позволяет избежать проведения дистального стента через проксимальный стент и таким образом снизить вероятность повреждения или смещения проксимального стента.
- Если необходимо установить несколько стентов, выделяющих лекарственный препарат, следует использовать только стенты с аналогичным составом материала (например, выделяющие эверолимус коронарные стенты XIENCE из идентичного кобальто-хромового сплава с аналогичным выделяющим полимерным покрытием). Исследования возможного взаимодействия с другими выделяющими лекарственные вещества стентами или стентами с лекарственным покрытием не проводились. Такого взаимодействия следует избегать. Установка нескольких контактирующих друг с другом стентов, изготовленных из разных металлов, может повышать риск коррозии *in vivo*, несмотря на то что, по результатам тестов на коррозию *in vitro*, использование стентов, изготовленных из сплава CoCr L-605, в сочетании со стентами из нержавеющей стали 316L не повышает риск коррозии.
- Степень воздействия лекарственного препарата и полимера на организм пациента находится в прямой зависимости от количества имплантированных стентов. В зависимости от числа стентируемых сосудов и длины пораженного участка пациенту можно устанавливать до четырех выделяющих эверолимус стентов XIENCE Sierra или других выделяющих эверолимус коронарных стентов серии XIENCE (например, XIENCE V, XIENCE PRIME, XIENCE Xpedition и XIENCE Alpine). При неотложном стентировании пациентам могут быть установлены дополнительные стенты серии XIENCE. Установка нескольких стентов серии XIENCE приведет к тому, что пациент получит большее количество препарата и полимера.
- Испытания безопасности и эффективности выделяющего эверолимус коронарного стента XIENCE Sierra у пациентов, которым ранее проводилась брахитерапия целевого поражения или брахитерапия рестеноза участка сосуда, стентированного изделием из серии выделяющих эверолимус коронарных стентов XIENCE Sierra, не проводились. Как сосудистая брахитерапия, так и установка выделяющих эверолимус коронарных стентов XIENCE Sierra изменяют артериальное ремоделирование. Потенциальный комбинированный эффект на артериальное ремоделирование этих двух видов лечения неизвестен.

5.3 Использование в сочетании с другими процедурами

- Подготовка сосуда в случае сложных поражений может включать в себя применение различных инструментов для механической атерэктомии, однако безопасность и эффективность использования в стентов XIENCE Sierra с такими инструментами (например, с катетерами для направленной атерэктомии, катетерами для ротационной атерэктомии) или с катетерами для лазерной ангиопластики официально в клинических испытаниях не установлена.

5.4 Извлечение стента/системы

- **Извлечение системы доставки стента до его раскрытия:**
  Если требуется извлечь систему для установки стента до его раскрытия, необходимо убедиться, что проводниковый катетер расположен коаксиально по отношению к системе доставки стента, и осторожно втянуть систему доставки стента в проводниковый катетер. Если в какой-либо момент при извлечении стента в проводниковый катетер возникает необычное сопротивление, систему доставки стента и проводниковый катетер необходимо извлечь как единое целое. Данную процедуру следует выполнять непосредственно под рентгеноскопическим контролем.
- **Извлечение системы доставки стента/баллона для постдилатации из раскрытого стента:**

1. Откачайте жидкость из баллона, создав отрицательное давление в устройстве для раздувания. Для сдувания баллонов большей длины и объема потребуется больше времени (до 30 секунд), чем для сдувания баллонов меньшей длины и объема. Под контролем рентгеноскопии убедитесь в том, что баллон сдут, и подождите еще 10–15 секунд.
2. Необходимо установить отрицательное или нейтральное давление на устройстве для раздувания.
3. Стабилизируйте проводниковый катетер в непосредственной близости от устья коронарных артерий и зафиксируйте его на месте. Удерживайте проводник в стентированном сегменте.
4. Осторожно извлеките систему доставки/баллон для постдилатации, медленно прикладывая равномерное усилие.
5. Плотно затяните вращающийся гемостатический клапан.

Примечания.

1) В случае возникновения сопротивления в процессе извлечения катетера из раскрытого стента необходимо выполнить следующие действия для оптимального сворачивания баллона:

- o Повторно раздуйте баллон до номинального давления.
- o Повторите вышеперечисленные действия 1–5.

2) Если в какой-либо момент после успешного извлечения баллона из раскрытого стента возникает необычное сопротивление при извлечении стента или баллона для постдилатации в проводниковый катетер, необходимо извлечь всю систему как единое целое.

- Невыполнение указанных действий и (или) приложение чрезмерной силы к системе доставки может привести к отсоединению или повреждению стента и (или) компонентов системы доставки.
- Если необходимо сохранить местоположение проводника неизменным для последующего доступа к артерии/пораженному участку, следует оставить проводник на месте и извлечь все остальные компоненты системы.

5.5 После имплантации

- Если необходимо провести проводник, баллонный катетер, систему доставки или катетеры для визуализации через недавно установленный стент, следует соблюдать осторожность во избежание деформации стента.
- При развитии рестеноза может потребоваться повторная дилатация стентированного сегмента артерии. В настоящее время отдаленные результаты повторной дилатации стентов неизвестны.
- Если пациенту требуется проведение томографии, см. *раздел 5.7 «Информация о безопасном проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ)»*.

5.6 Применение у особых категорий пациентов

5.6.1 Беременность

Беременность – категория C: см. *раздел 6.2 «Беременность»*. Исследования о применении данного изделия у беременных женщин или у мужчин, планирующих зачать ребенка, не проводились. Воздействие на развитие плода не изучалось. Влияние стента XIENCE V на пренатальное и постнатальное развитие крыс не отличалось от данных, полученных для контрольных групп. При пероральном применении у животных в дозах 0,1 мг/кг или выше эверолимус обладал репродуктивной токсичностью, в том числе эмбрио- и фетотоксичностью[1]. Перед имплантацией и в течение одного года после имплантации рекомендуется применять эффективные меры контрацепции. Несмотря на отсутствие противопоказаний, риски и влияние на репродуктивную функцию на данный момент неизвестны[1].

5.6.2 Лактация

См. *п. 6.3 «Лактация»*. Информация об экскреции эверолимуса в грудное молоко отсутствует. Исходя из пользы для матери от установки стента необходимо принять решение по прекращению или продолжению грудного вскармливания перед установкой стента.

5.6.3 Применение у детей

Безопасность и эффективность стентов XIENCE Sierra у пациентов детского возраста к настоящему времени не изучены.

5.7 Информация о безопасном применении магнитно-резонансной томографии (МРТ)

Доклинические испытания показали, что установка как одного стента XIENCE Sierra, так и систем из нескольких перекрывающихся стентов общей длиной до 71 мм не является противопоказанием к проведению МРТ. Исследования МРТ у пациентов с данным устройством можно проводить при соблюдении следующих условий:

- статическое магнитное поле: 1,5 или 3 тесла;
- максимальное пространственное градиентное поле: 3000 гаусс/см;
- максимальная удельная поглощаемая мощность (SAR), усредненная для всего тела, по данным установки МРТ: 2,0 Вт/кг (обычный рабочий режим).

При вышеуказанных условиях сканирования ожидается, что стенты XIENCE Sierra приведут к максимальному повышению температуры менее чем на 4,5°C после 15 минут непрерывного сканирования.

В ходе доклинических испытаний артефакты на изображении, вызванные данным устройством, выходили примерно на 6 мм за контуры стента XIENCE Sierra при сканировании с последовательностью градиент-эхо и спин-эхо в МРТ-системе и при индукции магнитного поля 3 тесла.

5.8 Взаимодействие с лекарственными препаратами

См. *раздел 6.1 «Взаимодействие с лекарственными препаратами или иными веществами»*. Известно о нескольких препаратах, оказывающих влияние на метаболизм эверолимуса; возможны и другие лекарственные взаимодействия. Известно, что эверолимус является субстратом как цитохрома P4503A4 (CYP3A4), так и P-гликопротеина (PgP). По этой причине всасывание и последующее выведение эверолимуса может зависеть от препаратов, которые влияют на эти пути. Кроме того, было продемонстрировано, что эверолимус способен снижать клиренс некоторых рецептурных препаратов при пероральном применении вместе с циклоспорином A (ЦсА). Официальные исследования лекарственных взаимодействий с стентами XIENCE Sierra не проводились в силу ограниченной концентрации эверолимуса, выделяемого такими стентами. Следовательно, при планировании установки стентов XIENCE Sierra у пациента, принимающего лекарственный препарат, который взаимодействует с эверолимусом, или при планировании лечения таким препаратом пациента, которому недавно был установлен стент XIENCE Sierra, следует учесть вероятность как системного, так и местного (в стенке сосуда) взаимодействия этих лекарственных препаратов.

[1] Сертификат Certican® в Великобритании, март 2015 г.; разрешение Afinitor®, характеристика лекарственного средства в ЕС, декабрь 2014 г.; Votubia®, характеристика лекарственного средства в ЕС, сентябрь 2014 г.; сертификат Afinitor® в США, январь 2015г.; сертификат Zortress® в США, сентябрь 2015 г. См последние версии инструкций и кратких характеристик продукта на сайтах www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu и www.fda.gov.

5.9 Потенциальное подавление иммунной системы

Эверолимус, активный ингредиент стента XIENCE Sierra, является иммуносупрессантом. В клинических исследованиях о применении стентов серии SPIRIT и XIENCE подавление иммунной системы не наблюдалось. Однако у пациентов, которым одновременно установлено несколько стентов XIENCE Sierra, возможно временное приближение системных концентраций эверолимуса к иммуносупрессивным уровням, в особенности у пациентов с печеночной недостаточностью или у пациентов, принимающих препараты, ингибирующие CYP3A4 или P-гликопротеин. Поэтому при назначении пациентам, принимающим другие иммуносупрессанты, или пациентам с риском подавления иммунной системы необходимо проявлять осторожность.

5.10 Потенциальное повышение уровня содержания липидов

Применение перорального эверолимуса у пациентов с пересаженной почкой или распространенной почечно-клеточной карциномой ассоциировалось с повышением уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, которое в некоторых случаях требовало лечения. Эффект наблюдался при длительной пероральной терапии как низкими, так и высокими дозами и был дозозависимым. При применении в соответствии с показаниями ожидаемое влияние системных концентраций эверолимуса, выделенных из стентов XIENCE Sierra с лекарственным покрытием, значительно ниже, чем у пациентов после трансплантации. В клинических исследованиях о применении стентов SPIRIT и XIENCE повышение уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке крови не наблюдалось. Пероральное введение эверолимуса в сочетании с циклоспорином приводит к повышению уровня сывороточного холестерина и триглицеридов.

6.0 ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ

6.1 Взаимодействие с лекарственными препаратами или иными веществами

Эверолимус в значительной степени метаболизируется цитохромом P4503A4 (CYP3A4) в стенках кишечника и печени; он также является субстратом для белка-переносчика P-гликопротеина. Эверолимус также продемонстрировал способность снижать клиренс некоторых рецептурных препаратов при пероральном применении вместе с циклоспорином A (ЦсА). Следовательно, при пероральном приеме эверолимус может взаимодействовать с другими лекарственными веществами, в том числе (среди прочего) с ингибиторами и индукторами изоферментов CYP3A4; всасывание и последующее выведение эверолимуса может зависеть от препаратов, которые влияют на указанные выше пути метаболизма. Официальные исследования лекарственных взаимодействий с выделяющими лекарственные вещества стентами XIENCE Sierra или XIENCE V не проводились в силу ограниченной концентрации эверолимуса, выделяемого стентами XIENCE V. Однако при планировании установки выделяющих лекарственные вещества стентов XIENCE Sierra у пациента, принимающего лекарственный препарат, который взаимодействует с эверолимусом, следует учесть вероятность как системного, так и местного (в стенке сосуда) взаимодействия этих лекарственных препаратов.

При пероральном приеме эверолимус может взаимодействовать с нижеперечисленными лекарственными препаратами или пищевыми продуктами[1]:

- Ингибиторы изофермента CYP3A4/P-гликопротеина:
  - o противогрибковые препараты (например, флуконазол, кетоконазол, итраконазол, посаконазол, вориконазол);
  - o макролидные антибиотики (например, эритромицин, кларитромицин, телитромицин);
  - o блокаторы кальциевых каналов (например, верапамил, никардипин, дилтиазем);
  - o ингибиторы протеазы (например, ритонавир, атазанавир, саквинавир, дарунавир, индинавир, нелфинавир, ампренавир, фосампренавир);
  - o другие (например, циклоспорин, нефазодон, цизаприд, метоклопрамид, бромокриптин, циметидин, даназол, силденафил, терфенадин, астемизол, грейпфрут/грейпфрутовый сок, дигоксин).
- Индукторы изофермента CYP3A4/P-гликопротеина:
  - o антибиотики (например, рифампин, рифабутин, ципрофлоксацин, офлоксацин);
  - o антиконвульсанты (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин);
  - o ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, эфавиренз, невирапин);
  - o глюкокортикоиды (например, дексаметазон, преднизон, преднизолон);
  - o ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (симвастатин, ловастатин);
  - o другие вещества (например, зверобой).

Для получения более подробной информации о взаимодействии лекарственных препаратов см. новейшую версию инструкции по применению эверолимуса[1].

6.2 Беременность

Беременность – категория C: надлежащие исследования применения эверолимуса или стентов XIENCE Sierra у беременных женщин не проводились. Влияние аналогичного стента XIENCE V на пренатальное и постнатальное развитие крыс не отличалось от данных, полученных для контрольных групп. При пероральном применении у животных в дозах 0,1 мг/кг или выше эверолимус обладал репродуктивной токсичностью, в том числе эмбрио- и фетотоксичностью[1]. Перед имплантацией и в течение одного года после имплантации стента XIENCE Sierra рекомендуется применять эффективные меры контрацепции. Стент XIENCE Sierra следует применять у беременных женщин только в том случае, если потенциальная польза от установки стента превышает потенциальные риски.

Исследования безопасности стента XIENCE Sierra у мужчин, планирующих зачать ребенка, не проводились.

6.3 Лактация

Информация об экскреции эверолимуса в грудное молоко отсутствует. Кроме того, оценка фармакокинетики и безопасности применения эверолимуса у младенцев не проводилась. Соответственно, необходимо проинформировать мать о потенциальной опасности развития серьезных нежелательных реакций на эверолимус при вскармливании ребенка. Перед имплантацией стента XIENCE Sierra необходимо принять решение о необходимости прекращения грудного вскармливания или применения альтернативной процедуры чрескожного коронарного вмешательства.

7.0 ВОЗМОЖНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Нежелательные последствия, которые могут быть связаны с ЧКВ и установкой коронарного стента в нативных коронарных артериях, включают в себя, помимо прочего, следующие:

- аллергическую реакцию на латекс, контрастное вещество, анестетики или материал устройства (кобальт, хром, никель, вольфрам, акриловые соединения и фторполимеры) или гиперчувствительность к вышеуказанным веществам, а также медикаментозные реакции на эверолимус, антикоагулянт или антитромбоцитарный препарат;

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- осложнения в месте сосудистого доступа, которые могут потребовать трансфузии или реконструкции просвета сосудов, включая:
  - реакции в месте введения катетера;
  - кровотечение (экхимоз, подтекание крови, гематома, кровоизлияние, забрюшинное кровотечение);
  - артериовенозную фистулу, ложную аневризму, формирование аневризмы, расслоение стенки сосуда, перфорацию/разрыв;
  - эмболию (воздух, ткань, бляшка, тромботический материал, устройство);
  - поражение периферического нерва;
  - ишемию периферических сосудов;
- осложнения со стороны коронарных артерий, которые могут потребовать дополнительного вмешательства, в том числе:
  - тотальную окклюзию или внезапное закрытие;
  - артериовенозную фистулу, псевдоаневризму, аневризму, расслоение, перфорацию/разрыв;
  - тканевой пролапс/сдвиг бляшки;
  - эмболию (воздух, ткань, бляшка, тромботический материал или устройство);
  - коронарный тромбоз или тромбоз стента (острый, подострый, поздний, очень поздний);
  - стеноз или рестеноз;
- осложнения со стороны перикарда, которые могут потребовать дополнительного вмешательства, в том числе:
  - тампонаду сердца;
  - экссудативный перикардит;
  - перикардит;
- сердечные аритмии (включая нарушения проводимости, специфические, предсердные и желудочковые аритмии); ишемические заболевания сердца (включая ишемию миокарда, инфаркт миокарда [в том числе острый], спазм коронарных артерий и нестабильную или стабильную стенокардию);
- инсульт или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и преходящее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК);
- недостаточность со стороны систем органов:
  - остановку сердечно-легочной деятельности;
  - сердечную недостаточность;
  - сердечно-легочную недостаточность (включая отек легких);
  - почечную недостаточность;
  - шок;
- нарушения со стороны форменных элементов крови (включая индуцированную гепарином тромбоцитопению [HIT]);
- гипотензию/гипертензию;
- инфицирование;
- тошноту и рвоту;
- пальпитации, головокружение, обморок;
- боль в грудной клетке;
- повышение температуры тела;
- боль;
- смерть.

Описание нежелательных последствий ежедневного перорального приема эверолимуса, доза которого лежит в диапазоне от 1,5 до 10 мг, приведено в инструкции по применению (ИП) и кратком описании данного препарата[1]. Нижеуказанные риски включают возможные нежелательные последствия, связанные с кардиальными осложнениями, перечисленными в разделах противопоказаний, предупреждений и предостережений в ИП и кратком описании эверолимуса, а также (или) те нежелательные последствия, коэффициент возникновения которых составил ≥10% на момент проведения клинических исследований о пероральном применении эверолимуса по разным показаниям. Для получения более подробной информации о реже встречающихся нежелательных последствиях см. ИП и краткое описание лекарственного препарата:

- боль в животе;
- анемия;
- отек легких (повышенный риск при сопутствующем приеме ингибиторов АПФ);
- тромбоз артерий;
- кровотечение и коагулопатия (включая гемолитический уремический синдром (ГУС), тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) и тромботическую микроангиопатию) – повышенный риск при сопутствующем приеме циклоспорина;
- запор;
- кашель;
- сахарный диабет;
- диарея;
- одышка;
- эмбриофетотоксичность;
- эритема;
- эритродермия;
- головная боль;
- тромбоз печеночной артерии (ТНА);
- заболевания печени (включая гепатит и желтуху);
- гиперчувствительность к действующему веществу эверолимуса или другим производным рапамицина;
- гипертензия;
- инфекционное заболевание (сообщалось о бактериальных, вирусных или протозойных инфекциях, в том числе с участием условно-патогенных микроорганизмов; полиомавирусная нефропатия (ПВН), полиомавирусная прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМП), смертельные инфекции и сепсис у пациентов, которые принимали эверолимус перорально)
- тромбоз вен и артерий почек;
- изменения в лабораторных анализах (превышение сывороточного креатинина, протеинурия, гипокалемия; гипергликемия, дислипидемия, в том числе гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия; отклонения показателей функциональных проб печени; снижение уровня гемоглобина и числа лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов);
- лимфома и рак кожи;
- тошнота;
- нефротоксичность (в комбинации с циклоспорином);
- неинфекционный пневмонит (в том числе интерстициальное заболевание легких);
- изъязвления в ротовой полости;
- боль;
- панкреатит;
- экссудативный перикардит;
- периферические отеки;
- плевральный выпот;
- пневмония;
- пирексия;
- сыпь;
- почечная недостаточность;
- инфекция верхних дыхательных путей;
- инфекция мочевых путей;
- венозная тромбоэмболия;
- рвота;
- осложнения при заживлении ран (в том числе возникновение раневых инфекций и лимфокисты).

[1] Сертификат Certican® в Великобритании, март 2015 г.; разрешение Afinitor®, характеристика лекарственного средства в ЕС, декабрь 2014 г.; Votubia®, характеристика лекарственного средства в ЕС, сентябрь 2014 г.; сертификат Afinitor® в США, январь 2015г.; сертификат Zortress® в США, сентябрь 2015 г. См последние версии инструкций и кратких характеристик продукта на сайтах www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu и www.fda.gov.

8.0 ОТБОР И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

8.1 Определение лечебной тактики

Перед использованием устройства из ассортимента наборов для установки коронарного стента серии XIENCE, выделяющего эверолимус, следует рассмотреть вышеперечисленные риски и преимущества для каждого пациента. Помимо прочих факторов отбора пациентов, необходимо учитывать риск проведения антитромбоцитарной терапии. С особой осторожностью следует рассматривать вопрос об установке стента у пациентов, недавно перенесших обострение гастрита или язвенной болезни желудка.

В сочетании с выделяющими эверолимус коронарными стентами XIENCE необходимо назначать антитромбоцитарные препараты в соответствии с рекомендациями Американской кардиологической коллегии (American College of Cardiology, ACC), Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association, AHA), Общества сердечно-сосудистой ангиографии и интервенционных вмешательств (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, SCAI) и Европейского общества кардиологов (ESC). Для определения конкретной схемы антитромбоцитарной/антикоагулянтной терапии врач должен руководствоваться обширными данными, полученными в клинических испытаниях стентов XIENCE, современными данными о выделяющих лекарственные препараты стентах, действующими инструкциями, а также конкретными потребностями каждого пациента.

Необходимо следовать текущим инструкциям по отмене DAPT. Ответственность за решение об отмене DAPT, принимаемое исходя из состояния конкретного пациента, лежит на лечащем враче. Данные клинических испытаний стентов XIENCE свидетельствуют о низком показателе частоты тромбоза стента и об отсутствии повышенного риска тромбоза стента в случае непредвиденного прерывания или отмены DAPT в любое время по истечении одного месяца после имплантации коронарного стента XIENCE.

Очень важно, чтобы пациент соблюдал рекомендации по антитромбоцитарной терапии после проведения процедуры. Преждевременное прекращение приема назначенного антитромбоцитарного препарата может повышать риск тромбоза, инфаркта миокарда или летального исхода. Если до проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) пациенту планируется проведение хирургической операции или стоматологической процедуры, которые могут потребовать преждевременного прекращения антитромбоцитарной терапии, врач и пациент должны обсудить, является ли установка стента, выделяющего лекарственный препарат, и связанная с этим рекомендованная антитромбоцитарная терапия подходящим выбором для ЧКВ. Если после ЧКВ пациенту будет рекомендовано проведение хирургического вмешательства или стоматологической процедуры, следует взвесить риски и преимущества такой процедуры в сравнении с возможным риском, связанным с преждевременным прекращением антитромбоцитарной терапии.

Пациенты, которым требуется прекращение антитромбоцитарной терапии на фоне выраженного кровотечения, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением для выявления сердечно-сосудистых осложнений; после стабилизации состояния следует возобновить антитромбоцитарную терапию как можно раньше. Решение о возобновлении антитромбоцитарной терапии принимает лечащий врач.

9.0 ИНФОРМАЦИЯ О КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ

9.1 Осмотр перед использованием

1. Внимательно осмотрите стерильную упаковку перед открытием и проверьте ее на предмет отсутствия повреждений стерильного барьера. Не использовать в случае наличия повреждений стерильной упаковки.
2. Не использовать после истечения срока годности.
3. Вскройте пакет из фольги и извлеките из него внутренний конверт.

Примечание. Наружная поверхность внутреннего конверта НЕСТЕРИЛЬНА. Вскройте внутренний конверт и переместите содержащееся в нем изделие в стерильное поле, придерживаясь асептических методов.

4. Перед применением системы для установки выделяющего эверолимус коронарного стента XIENCE Sierra следует аккуратно извлечь ее из упаковки и осмотреть на наличие перегибов, перекручивания и других повреждений. Убедитесь в том, что стент не выходит за пределы, обозначенные рентгеноконтрастными метками баллона. Не используйте устройство, если обнаружены какие-либо дефекты и повреждения. Не дотрагивайтесь до стента руками и не выполняйте с ним какие-либо манипуляции, поскольку это может повредить его покрытие, а также привести к загрязнению или смещению стента относительно баллона системы доставки.

Примечание. Если в процессе работы с набором для установки выделяющего эверолимус коронарного стента XIENCE Sierra проксимальный стержень катетера из нержавеющей стали оказался изогнут или перекручен, не используйте такой катетер.

9.2 Необходимые материалы

- соответствующая гильза для артерии;
- подходящий проводниковый катетер(-ы);
- 2–3 шприца (10–20 куб. см);
- гепаринизированный физиологический раствор (HepNS), 1000 ЕД/500 куб. см;
- вращающийся гемостатический клапан с минимальным внутренним диаметром 0,096 дюйма (2,44 мм);
- проводник диаметром 0,014 дюйма (0,36 мм) и длиной минимум 175 см;
- интродьюсер для проводника;
- контрастное вещество, разведенное физиологическим раствором в соотношении 1:1;
- устройство для раздувания;
- ангиопластический баллон соответствующего размера для предварительной дилатации;
- неэластичный ангиопластический баллон соответствующего размера для постдилатации;
- трехходовой запорный кран;
- поворотное устройство;
- соответствующие антикоагулянтные и антитромбоцитарные препараты.

9.3 Подготовка

9.3.1 Извлечение из упаковки

Примечание. Пакет из фольги не обеспечивает стерильность. Стерильность обеспечивает только внутренний конверт (пакет), вложенный в пакет из фольги. Стерильно только содержимое внутреннего конверта. Наружная поверхность внутреннего конверта НЕСТЕРИЛЬНА.

1. Для подготовки системы доставки следует осторожно вынуть систему из защитной трубки. При использовании системы быстрой замены (RX) не перекручивайте и не сгибайте гипотрубку в процессе извлечения.
2. Снимите оправку изделия и защитную гильзу стента, захватив одной рукой катетер проксимальнее стента (в проксимальном участке соединения баллона), а второй — предохранитель стента, осторожно потянув его дистально. Если при снятии оправки изделия и защитной гильзы стента возникает необычное сопротивление, не используйте данное изделие и замените его новым. Для возврата неиспользованного устройства следуйте одноименной процедуре.

9.3.2 Промывка просвета для проводника

1. Промывайте просвет проводника гепаринизированным физиологическим раствором до тех пор, пока жидкость не появится из выходного отверстия для проводника.

Примечание. Избегайте манипуляций со стентом в процессе промывания просвета для проводника во избежание нарушения расположения стента на баллоне.

9.3.3 Подготовка системы доставки

1. Подготовьте устройство для раздувания/шприц с разбавленным раствором контрастного вещества.
2. Подсоедините устройство для раздувания/шприц к запорному крану; подсоедините его к порту для раздувания изделия. Не сгибайте гипотрубку устройства при подключении к устройству для раздувания/шприцу.
3. Расположите систему доставки вертикально наконечником вниз.
4. Откройте запорный кран на системе доставки. Создайте отрицательное давление на 30 секунд, затем установите нейтральное давление для заполнения системы контрастным веществом.
5. Закройте запорный кран на системе доставки. Выпустите весь воздух из устройства для раздувания/шприца.
6. Повторяйте шаги 3–5 до тех пор, пока весь воздух не будет удален. Не используйте устройство при наличии пузырьков.
7. Если использовался шприц, подсоедините подготовленное устройство для раздувания к запорному крану.
8. Откройте запорный кран на системе доставки.
9. Давление должно оставаться нейтральным.

Примечание. При вводе системы доставки в сосуд не создавайте в системе доставки отрицательное давление. В противном случае это может привести к смещению стента относительно баллона.

Примечание. Если в катетере виден воздух, повторите действия 3–5 процедуры, описанной в разделе *9.3.3 «Подготовка системы доставки»*, во избежание неравномерного расширения стента.

9.4 Процедура доставки

1. Подготовьте сосуд, через который будут введены интервенционные инструменты, в соответствии со стандартной процедурой.
2. Решение о выполнении предварительной дилатации поражения с помощью баллона соответствующего размера принимается исходя из характеристик пациента и пораженного участка. **При проведении предварительной дилатации** ограничьте длину предварительного расширения с помощью баллона ЧТКА, чтобы предотвратить повреждение сосуда за пределами участка установки стента XIENCE Sierra.
3. При стентировании длинных поражений необходимо выбрать диаметр стента в соответствии с диаметром наиболее дистального участка сосуда.

Примечание. При выборе между двумя диаметрами стента для узких поражений следует выбрать и расширить стент меньшего диаметра. См. соответствующую информацию на этикетке изделия.

4. Поддерживайте нейтральное давление в устройстве для раздувания, присоединенном к системе доставки. Откройте вращающийся гемостатический клапан как можно шире.
5. Наденьте систему доставки на проксимальную часть проводника, удерживая положение проводника в пораженном участке.
6. Осторожно продвиньте систему доставки в проводниковый катетер и через проводник до пораженного участка. При использовании системы быстрой замены (RX) гипотрубка должна быть полностью распрямлена. Убедитесь в стабильности положения проводникового катетера перед продвижением системы стента в коронарную артерию.

Примечание. Если до выхода стента из проводникового катетера возникает необычное сопротивление, не прикладывайте усилия для его продвижения. Сопротивление может указывать на наличие проблемы, а приложение избыточного усилия может привести к повреждению или смещению стента. Не меняя положения проводника в пораженном участке, извлеките систему доставки и проводниковый катетер как единое целое.

7. Продвиньте систему доставки по проводнику до пораженного участка под рентгеноскопическим контролем. Для установки стента в пораженном участке используйте рентгеноконтрастные метки на баллоне. Для подтверждения правильности положения стента выполните ангиографию. Если стент расположен неоптимально, следует осторожно изменить его положение или извлечь (см. *раздел 9.6 «Процедура извлечения»*). Метками на баллоне обозначены как края стента, так и выступы баллона. Не следует выполнять расширение стента, если он неправильно расположен в целевом поражении.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Примечание. Если требуется извлечь систему для установки стента до его раскрытия, необходимо убедиться, что проводниковый катетер расположен коаксиально по отношению к системе доставки стента, и осторожно втяните систему доставки стента в проводниковый катетер. Если в какой-либо момент при извлечении стента в сторону проводникового катетера возникает необычное сопротивление, систему доставки стента и проводниковый катетер необходимо извлечь как единое целое. Данную процедуру следует выполнять непосредственно под рентгеноскопическим контролем.

8. Плотно затяните вращающийся гемостатический клапан. Теперь стент можно раскрывать.

9.5 Процедура раскрытия

ВНИМАНИЕ! Внутренний диаметр стента *in vitro*, номинальное давление и давление разрыва баллона указаны на этикетке изделия.

1. Перед раскрытием стента убедитесь в правильности расположения стента относительно целевого поражения, используя рентгеноконтрастные метки баллона.
2. Медленно раскройте стент, увеличивая каждые 5 секунд давление в системе доставки с шагом в 2 атм до тех пор, пока стент не будет полностью расширен. Полностью расширьте стент, раздув до уровня давления не ниже номинального. В соответствии с принятой практикой начальное давление для раскрытия стента должно расширить стент до внутреннего диаметра, в 1,1 раза превышающего должный диаметр просвета сосуда (внутренний диаметр стента *in vitro*, номинальное давление и давление разрыва баллона указаны на этикетке изделия).
3. При стентировании длинных поражений необходимо выбрать диаметр стента в соответствии с диаметром наиболее дистального участка сосуда и расширить стент до давления не ниже номинального. Поддерживайте текущее давление в течение 30 с. При необходимости можно подкачать систему доставки или повторно надуть баллон, чтобы добиться полного прилегания стента к стенке артерии.
4. Поддерживайте давление в течение 30 секунд, чтобы обеспечить полное расширение стента. При расширении стента следует использовать рентгеноскопическую визуализацию для надлежащей оценки оптимального диаметра стента относительно диаметров проксимального и дистального участков нативной коронарной артерии (должные диаметры просвета сосуда). Для оптимального расширения и надлежащего размещения стента он должен контактировать с артериальной стенкой всей поверхностью.

Примечание. Инструкции по извлечению системы доставки стента см. в *разделе 9.6 «Процедура извлечения»*.

5. При необходимости можно подкачать систему доставки или повторно надуть баллон, чтобы добиться полного прилегания стента к стенке артерии.

Примечание. Не превышайте указанное на этикетке давление разрыва баллона (RBP), равное 16 атм (1621 кПа).

6. Полностью накройте стентом XIENCE Sierra весь пораженный участок и область воздействия баллона (включая расслоения), надлежащим образом перекрыв стентом здоровые ткани проксимальнее и дистальнее пораженного участка.
7. Сдуйте баллон, поддерживая отрицательное давление в устройстве для раздувания в течение 30 секунд. Перед началом перемещения системы доставки убедитесь, что баллон полностью сдут. Если при извлечении системы доставки стента возникает необычное сопротивление, необходимо внимательно проверить положение проводникового катетера.

Примечание. Инструкции по извлечению системы доставки стента см. в *разделе 9.6 «Процедура извлечения»*.

8. Убедитесь в правильном положении и раскрытии стента с помощью стандартных методов ангиографии. Для достижения оптимальных результатов стент должен покрывать весь стенозированный сегмент артерии. При расширении стента следует использовать рентгеноскопическую визуализацию для надлежащей оценки оптимального диаметра раскрытого стента относительно диаметров проксимального и дистального участков коронарной(-ых) артерии(-й). Для оптимального расширения стент должен контактировать с артериальной стенкой всей поверхностью. Необходимо убедиться в полном прилегании стента к стенке сосуда с помощью классических методов ангиографии или внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ).
9. Если диаметр раскрытого стента все же недостаточен относительно должного диаметра просвета сосуда, для его дальнейшего расширения можно использовать баллон большего размера. Если полученные результаты ангиографии неоптимальны, можно дополнительно расширить стент с помощью другого низкопрофильного катетера высокого давления большего размера для баллонной дилатации. В этом случае через стентированный сегмент следует снова провести проводник с J-образной формой кончика, чтобы не допустить нарушения геометрии стента. Раскрытые стенты должны быть полностью дилатированы.

ВНИМАНИЕ! Дилатация стента свыше указанных ниже пределов запрещена.

Номинальный диаметр стента	Предел дилатации
2,0–3,25 мм	**3,75 мм**
3,5–4,0 мм	**5,50 мм**

10. Если для покрытия пораженного участка и области воздействия баллона необходимо более одного стента XIENCE Sierra, во избежание возможного рестеноза зазоров между стентами необходимо обеспечить надлежащее перекрывание стентов. Для того чтобы убедиться в отсутствии зазоров между стентами, необходимо разместить метки баллона второго стента XIENCE Sierra внутри уже раскрытого первого стента перед расширением.
11. Повторно проверьте правильность размещения стента и результаты ангиографии. Повторяйте процедуру раздувания до оптимального раскрытия стента.

9.6 Процедура извлечения

Извлечение доставляющего катетера из раскрытого стента:

1. Сдуйте баллон, создав отрицательное давление в устройстве для раздувания. Для сдувания баллонов большей длины и объема потребуется больше времени (до 30 секунд), чем для сдувания баллонов меньшей длины и объема. Под контролем рентгеноскопии убедитесь в том, что баллон сдут, и подождите еще 10–15 секунд.
2. Установите на устройстве для раздувания отрицательное (negative) или нейтральное (neutral) давление.
3. Стабилизируйте проводниковый катетер в непосредственной близости от устья коронарных артерий и зафиксируйте его на месте. Удерживайте проводник в стентированном сегменте.
4. Осторожно извлеките систему доставки, медленно прикладывая равномерное усилие.
5. Плотно затяните вращающийся гемостатический клапан.

Если в процессе извлечения доставляющего катетера возникает сопротивление, для обеспечения оптимального сворачивания баллона выполните действия, перечисленные ниже.

- Повторно раздуйте баллон до номинального давления.
- Повторите вышеперечисленные действия 1–5.

Извлечение системы доставки стента после раскрытия; проверка раскрытия стента

1. Убедитесь в правильном положении и раскрытии стента с помощью стандартных методов ангиографии. Для достижения оптимальных результатов стент должен покрывать весь стенозированный сегмент артерии. При расширении стента следует использовать рентгеноскопическую визуализацию для надлежащей оценки оптимального диаметра раскрытого стента относительно диаметров проксимального и дистального участков коронарной(-ых) артерии(-й). Для оптимального расширения стент должен контактировать с артериальной стенкой всей поверхностью. Необходимо убедиться в полном прилегании стента к стенке сосуда с помощью классических методов ангиографии или внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ).
2. Если для покрытия поражения и области воздействия баллона необходимо более одного стента XIENCE Sierra, во избежание возможного рестеноза зазоров между стентами необходимо обеспечить надлежащее перекрывание стентов.
3. Для того чтобы убедиться в отсутствии зазоров между стентами, необходимо разместить метки баллона второго стента XIENCE Sierra внутри уже раскрытого первого стента перед расширением.
4. Повторно проверьте правильность размещения стента и результаты ангиографии для оценки стентированного участка. Повторяйте процедуру раздувания до оптимального раскрытия стента. При необходимости последующей дилатации убедитесь в том, что конечный диаметр стента соответствует должному диаметру просвета сосуда. Убедитесь в полном прилегании стента к артериальной стенке.

9.7 Дилатация стентированных сегментов после раскрытия стента

1. Необходимо приложить все усилия для обеспечения полной дилатации стента.
2. Если диаметр раскрытого стента все же недостаточен (в сравнении с диаметром сосуда) или не удалось обеспечить полный контакт стента со стенкой сосуда, для его дальнейшего расширения можно использовать баллон большего размера. Стент можно дополнительно расширить с помощью другого низкопрофильного катетера высокого давления большего размера для баллонной дилатации. В этом случае через стентированный сегмент следует с осторожностью повторно провести проводник с J-образной формой кончика, чтобы не допустить смещения стента. Баллон должен быть расположен в центре стента и не должен выходить за пределы стентированного участка.

ВНИМАНИЕ! Дилатация стента свыше указанных ниже пределов запрещена.

Номинальный диаметр стента	Предел дилатации
2,0–3,25 мм	**3,75 мм**
3,5–4,0 мм	**5,50 мм**

10.0 КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ СЕРИЙ SPIRIT И XIENCE

Набор для установки выделяющего эверолимус коронарного стента XIENCE Sierra создан на основе аналогичных устройств XIENCE V, XIENCE PRIME, XIENCE Xpedition и XIENCE Alpine.

В наборе XIENCE Sierra используются аналогичная с XIENCE PRIME, XIENCE Xpedition и XIENCE Alpine платформа стента, идентичная формула лекарственного покрытия, идентичная лекарственная основа, аналогичное номинальное общее содержание лекарственного препарата и идентичные материалы баллона, контактирующие со стентом.

Набор XIENCE Sierra отличается от XIENCE Alpine системой доставки стента. В системе доставки стента XIENCE Sierra использованы те же принципы работы и материалы, что и в других быстросменных (RX) системах для установки стентов и дилатационных катетерах для коронарных артерий производства компании Abbott Vascular.

В сравнении с наборами XIENCE V и XIENCE PRIME, набор XIENCE Sierra имеет аналогичные характеристики безопасности стента, идентичное расположение стента на баллоне между баллонными маркерами, аналогичную форму кончика катетера и длину конического участка для стентов XIENCE Sierra длиной до 28 мм. На основании аналогичных характеристик стентов XIENCE Sierra, XIENCE PRIME и XIENCE V можно предположить, что стент XIENCE Sierra будет иметь эффективность, аналогичную соответствующему показателю XIENCE V и XIENCE PRIME. Следовательно, в этом разделе кратко обобщены данные клинических испытаний для XIENCE V и XIENCE PRIME.

10.1 Клинические испытания до выпуска изделия на рынок

Основные характеристики безопасности и эффективности стента XIENCE V были установлены в серии клинических испытаний до выпуска изделия на рынок. В рамках опорного рандомизированного клинического испытания (RCT) SPIRIT III было установлено, что показатели эффективности и безопасности стента XIENCE V не ниже показателей стента TAXUS® Express® (стент TAXUS). SPIRIT IV является проспективным, рандомизированным, активно контролируемым, простым слепым, многоцентровым исследованием по сравнительной оценке стента XIENCE V и стента TAXUS Express (стент TAXUS) при лечении до трех поражений *de novo* длиной ≤28 мм в нативных коронарных артериях с должным диаметром сосуда ≥2,5 мм и ≤4,25 мм. В ходе исследования SPIRIT IV было выявлено превосходство стента XIENCE V над стентом TAXUS Express по ряду показателей. В рамках проспективного, несравнительного, открытого, многоцентрового регистрового исследования SPIRIT Small Vessel (SV) Registry (реестр SPIRIT для сосудов малого диаметра), проведенного в США, была установлена безопасность и эффективность применения стента XIENCE V диаметром 2,25 мм. В рамках проспективного, открытого, многоцентрового, нерандомизированного, сравнительного клинического испытания SPIRIT PRIME с использованием систем стентов XIENCE PRIME и XIENCE PRIME LL основных размеров были оценены безопасность и эффективность применения стентов XIENCE PRIME и XIENCE PRIME LL. В таблицах 10.1-1–10.1-4 представлен дизайн испытаний, результаты ангиографии (для исследований, которые требовали наблюдения методами ангиографии), а также основные клинические результаты через 1 год и по последним данным периода послеоперационного наблюдения соответственно.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 10.1-1. Дизайн клинических испытаний стентов XIENCE V серии SPIRIT (до выпуска на рынок)

	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	SPIRIT Small Vessel Registry	Клиническое исследование SPIRIT PRIME	
				Данные для основных размеров	Данные для длинных поражений
Тип/дизайн исследования	• Многоцентровое • Рандомизированное • Простое слепое • Активно контролируемое	• Многоцентровое • Рандомизированное • Простое слепое • Активно контролируемое	• Многоцентровое • Открытое • Несравнительное	• Многоцентровое • Открытое • Несравнительное	• Многоцентровое • Открытое • Несравнительное
Количество привлеченных субъектов	Всего: 1002 XIENCE V: 668 TAXUS Express Контроль: 334	Всего: 3690 XIENCE V: 2460 TAXUS Express, контроль: 1230[1]	Всего: 150 2,25 мм XIENCE V	Всего: 400 XIENCE PRIME	Всего: 100 XIENCE PRIME
Лечение	До двух *поражений de novo* в разных эпикардиальных сосудах	До трех *поражений de novo*, не более двух поражений в одном эпикардиальном сосуде	До двух *поражений de novo* в разных эпикардиальных сосудах	До двух *поражений de novo* в разных эпикардиальных сосудах	До двух *поражений de novo* в разных эпикардиальных сосудах
Размер поражения	RVD: ≥2,5 ≤3,75 мм Длина: ≤28 мм	RVD: ≥2,5 ≤4,25 мм[2] Длина: ≤28 мм	RVD: ≥2,25 <2,50 мм Длина: ≤28 мм	RVD: ≥2,25 ≤4,25 мм Длина: ≤22 мм	XIENCE PRIME CS: RVD: ≥2,25 ≤4,25 мм Длина: ≤22 мм XIENCE PRIME LL: RVD: ≥2,5 ≤4,25 мм Длина: >22 мм и ≤32 мм
Первичный критерий	Поздняя потеря просвета в сегменте через 240 суток	Неудачный исход лечения целевого поражения вследствие ишемии через 1 год (общее количество случаев остановки сердца, инфаркта миокарда (ИМ), связанного с целевым сосудом, или реваскуляризации целевого поражения (TLR) вследствие ишемии)	Неудачный исход лечения целевого поражения (TLF) через 1 год	Неудачный исход лечения целевого поражения (TLF) через 1 год	Неудачный исход лечения целевого поражения (TLF) через 1 год
Сопутствующий первичный критерий	Неудачный исход лечения целевого сосуда (TVF) через 270 суток	нет	нет	нет	нет
Клиническое наблюдение	30, 180, 240, 270 суток, 1–5 лет	30, 180, 270 суток, 1–3 года	30 суток, 240 суток, 1–3 года	30, 180 суток, 1–3 года	30, 180 суток, 1–3 года
Ангиографическое наблюдение	240 суток (N = 564)	нет	240 суток (N = 69)	нет	нет

[1] В группе стента TAXUS 1 субъекту установили 1 стент TAXUS® Liberté®.

[2] RVD ≥2,5 мм ≤3,75 мм; размеры стентов до 3,5 мм вплоть до поступления в продажу стентов TAXUS диаметром 4,0 мм.

Таблица 10.1-2. Результаты ангиографии, полученные в рамках клинических испытаний серии SPIRIT (до выпуска на рынок)

Результаты ангиографии	SPIRIT III RCT *240 суток*		SPIRIT Small Vessel *240 суток*
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	2,25 мм XIENCE V (N = 69) (M = 69)
Поздняя потеря просвета в стенте (мм)	0,16 ± 0,41 (342)	0,30 ± 0,53 (158)	0,20 ± 0,40 (52)
Поздняя потеря просвета в сегменте (мм)	0,14 ± 0,39 (343)	0,26 ± 0,46 (158)	0,16 ± 0,41 (52)
Бинарный рестеноз стента	2,3% (8/343)	5,7% (9/158)	3,8% (2/52)
Бинарный рестеноз сегмента	4,7% (16/344)	8,9% (14/158)	9,6% (5/52)

Примечания.

- Данные представлены в виде среднего значения (мм) ± СО или как% (n/N).
- N – общее количество пациентов. M – общее количество поражений.
- Продолжительность исследований SPIRIT III и SV составила 240 дней, помимо периода наблюдения (240 + 28 дней).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 10.1-3. Основные клинические результаты, полученные через 1 год после начала клинических испытаний серии SPIRIT (до выпуска на рынок)

	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT Small Vessel	Клиническое исследование SPIRIT PRIME	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 мм XIENCE V (N = 144)	Данные для основных размеров (N = 401)	Данные для длинных поражений (N = 104)
TLF	4,0% (97/2416)	6,8% (81/1195)	5,3% (35/655)	9,7% (31/319)	8,1% (11/136)	4,5% (18/399)	7,7% (8/104)
TVF	5,5% (134/2416)	7,7% (92/1195)	8,5% (56/655)	11,6% (37/319)	11,0% (15/136)	Не применимо	Не применимо
MACE	4,1% (98/2416)	6,9% (82/1195)	6,0% (39/655)	10,3% (33/319)	8,1% (11/136)	4,5% (18/399)	7,7% (8/104)
Всего летальных исходов	1,0% (25/2416)	1,3% (15/1195)	1,2% (8/657)	1,3% (4/320)	1,5% (2/136)	0,8% (3/399)	1,0% (1/104)
Остановка сердца	0,4% (10/2416)	0,4% (5/1195)	0,8% (5/657)	0,9% (3/320)	1,5% (2/136)	0,3% (1/399)	0,0% (0/104)
ИМ	1,9% (45/2416)	3,1% (37/1195)	2,7% (18/655)	4,1% (13/319)	1,5% (2/136)	1,8% (7/399)	4,8% (5/104)
Остановка сердца или ИМ	2,2% (54/2416)	3,3% (39/1195)	3,4% (22/655)	4,7% (15/319)	2,9% (4/136)	2,0% (8/399)	4,8% (5/104)
TLR вследствие ишемии	2,3% (56/2416)	4,6% (55/1195)	3,4% (22/655)	5,6% (18/319)	5,1% (7/136)	2,5% (10/399)	2,9% (3/104)
Реваскуляризация целевого сосуда (TVR) вследствие ишемии, нецелевое поражение	2,2% (54/2416)	2,4% (29/1195)	3,2% (21/655)	4,7% (15/319)	5,9% (8/136)	2,8% (11/399)	2,9% (3/104)
Тромбоз стента							
Подтвержденные/ вероятные случаи по ARC	0,29% (7/2391)	1,10% (13/1181)	0,9% (6/650)	0,6% (2/316)	1,5% (2/136)	0,5% (2/399)	0,0% (0/104)
Подтвержденные случаи по ARC	0,3% (6/2385)	0,8% (10/1183)	0,8% (5/650)	0,3% (1/317)	0,7% (1/138)	0,5% (2/399)	0,0% (0/104)

Примечания.

– Все значения, приведенные в данной таблице, отражают количество субъектов. Субъектов учитывали только один раз для каждого события в рамках каждого периода времени.

– Срок 1 год включает период наблюдения (365 + 28 суток) для всех испытаний.

– TLF включает остановку сердца, связанный с целевым сосудом ИМ и TLR вследствие ишемии. В испытаниях SPIRIT SV и PRIME использовались данные о случаях TLR по клиническим показаниям, а не вследствие ишемии.

– TVF включает остановку сердца, ИМ, TLR и TVR вследствие ишемии, нецелевое поражение. В испытаниях SPIRIT для SV и PRIME использовались данные о случаях TLR и TVR по клиническим показаниям, а не вследствие ишемии, как в испытаниях SPIRIT II, SPIRIT III и SPIRIT IV.

– Серьезные кардиальные осложнения (MACE) включают остановку сердца, ИМ и TLR вследствие ишемии.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 10.1-4. Основные клинические результаты: последние данные периода послеоперационного наблюдения в рамках серии клинических испытаний SPIRIT (до выпуска на рынок)

	SPIRIT IV *3 года*		**SPIRIT III RCT** *5 года*		**SPIRIT Small Vessel** *2 года*	**SPIRIT PRIME Клиническое исследование** *1 год*	
	XIENCE V (N = 2458)	**TAXUS (N = 1229)**	**XIENCE V (N = 669)**	**TAXUS (N = 333)**	**2,25 мм XIENCE V (N = 144)**	**Данные для основных размеров (N = 401)**	**Данные для длинных поражений (N = 104)**
TLF	9,5% (223/2348)	11,9% (138/1158)	13,4% (81/605)	20,6% (59/286)	8,3% (11/133)	4,5% (18/399)	7,7% (8/104)
TVF	13,3% (312/2348)	14,5% (168/1158)	20,3% (123/605)	26,6% (76/286)	12,0% (16/133)	Не применимо	Не применимо
MACE	9,8% (231/2348)	12,3% (142/1158)	14,4% (87/605)	22,0% (63/286)	8,3% (11/133)	4,5% (18/399)	7,7% (8/104)
Всего летальных исходов	3,4% (81/2348)	5,2% (60/1158)	6,0% (37/621)	10,3% (31/300)	1,5% (2/133)	0,8% (3/399)	1,0% (1/104)
Остановка сердца	1,4% (34/2348)	1,9% (22/1158)	2,7% (17/621)	4,3% (13/300)	1,5% (2/133)	0,3% (1/399)	0,0% (0/104)
ИМ	3,1% (73/2348)	4,7% (55/1158)	4,6% (28/605)	7,0% (20/286)	1,5% (2/133)	1,8% (7/399)	4,8% (5/104)
Остановка сердца или ИМ	4,5% (105/2348)	6,0% (70/1158)	7,1% (43/605)	11,2% (32/286)	3,0% (4/133)	2,0% (8/399)	4,8% (5/104)
TLR вследствие ишемии	6,3% (148/2348)	7,9% (92/1158)	8,9% (54/605)	12,9% (37/286)	5,3% (7/133)	2,5% (10/399)	2,9% (3/104)
Реваскуляризация целевого сосуда (TVR) вследствие ишемии, нецелевое поражение	5,6% (132/2348)	5,4% (63/1158)	8,8% (53/605)	11,9% (34/286)	6,8% (9/133)	2,8% (11/399)	2,9% (3/104)
Тромбоз стента							
Подтвержденные/вероятные случаи по ARC	0,62% (14/2263)	1,73% (19/1098)	1,5% (9/582)	1,9% (5/268)	1,5% (2/132)	0,5% (2/399)	0,0% (0/104)
Подтвержденные случаи по ARC	0,49% (11/2263)	1,28% (14/1098)	1,2% (7/582)	0,7% (2/268)	0,8% (1/132)	0,5% (2/399)	0,0% (0/104)

Примечания.

– Все значения, приведенные в данной таблице, отражают количество субъектов. Субъектов учитывали только один раз для каждого события в рамках каждого периода времени.

– Данные включают результаты за период наблюдений + 28 суток для всех испытаний.

– TLF включает остановку сердца, связанный с целевым сосудом ИМ и TLR вследствие ишемии. В испытаниях SPIRIT SV и PRIME использовались данные о случаях TLR по клиническим показаниям, а не вследствие ишемии.

– TVF включает остановку сердца, ИМ, TLR и TVR вследствие ишемии, нецелевое поражение.

– Серьезные кардиальные осложнения (MACE) включают остановку сердца, ИМ и TLR вследствие ишемии.

10.2 Клинические испытания после выпуска изделия на рынок

В США по требованию FDA было проведено проспективное, многоцентровое клиническое испытание XIENCE V после выпуска изделия на рынок, направленное на оценку долгосрочной безопасности и эффективности применения набора для установки выделяющего эверолимус коронарного стента XIENCE V в реальных условиях после его выпуска в продажу в США, а также с целью поддержки инициативы FDA по применению DAPT. Целью несравнительного клинического исследования стента SPIRIT V Single Arm Study (SAS) было продолжить оценку эффективности применения XIENCE V при лечении пациентов с возникшими поражениями *de novo* коронарной артерии. В Индии было проведено проспективное, открытое, многоцентровое несравнительное исследование XIENCE V India по данным наблюдений, направленное на оценку долгосрочной безопасности и эффективности применения набора для установки выделяющего эверолимус коронарного стента XIENCE V в ходе его коммерческого применения в реальных условиях на территории Индии. В таблицах с 10.2-1 по 10.2-2 представлен дизайн испытаний, основные клинические результаты через 1 год и по последним данным периода послеоперационного наблюдения соответственно.

Результаты этих клинических испытаний после выпуска изделия на рынок продемонстрировали безопасность и эффективность применения стента XIENCE V в реальных условиях. Кроме того, XIENCE V показал более высокие результаты по оценке пациентов (включая повышение качества жизни, снижение частоты приступов стенокардии, повышение стабильности стенокардии и снижение ограничений физической активности) после 6 месяцев, а также сохранение положительных результатов в течение 1 года у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 10.2-1. Дизайн клинических испытаний серий SPIRIT и XIENCE V (после выпуска на рынок)

	XIENCE V USA, когорта фазы I	XIENCE V USA, когорта долгосрочного наблюдения	XIENCE V USA, когорта AV-DAPT	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India
Тип/дизайн исследования	• Многоцентровое • Проспективное • Несравнительное	• Многоцентровое • Проспективное • Несравнительное	• Многоцентровое • Рандомизированное • Двойное слепое • Плацебо-контролируемое	• Многоцентровое • Проспективное • Несравнительное	• Многоцентровое • Проспективное • Несравнительное
Количество привлеченных субъектов	8040	4663	868	2663	977
Лечение	Стандартное согласно правилам учреждения	Стандартное согласно правилам учреждения	Пациенты были рандомизированы на получающих вместе с аспирином терапию тиенопиридином или плацебо в течение дополнительных 18 месяцев	Не более одного нативного целевого поражения *de novo* на большой эпикардиальный сосуд или боковую ветвь (без предварительной имплантации стента и предварительной брахитерапии), не более 4 плановых стентов, выделяющих эверолимус	Стандартное согласно правилам учреждения
Размер поражения	Без ангиографических ограничений			Должный диаметр просвета сосуда = ≥2,25 ≤4,0 мм Длина: ≤28 мм согласно визуальной оценке	Без ангиографических ограничений
Первичный критерий	Подтвержденный или вероятный случай тромбоза стента по классификации ARC, до 1 года	Подтвержденный или вероятный случай тромбоза стента по классификации ARC, от 1 до 5 лет	MACE (всего летальных исходов, ИМ и инсультов); 12–33 месяца	Комбинированная частота общего количества летальных исходов, ИМ, TVR, через 30 суток	Подтвержденный/ вероятный случай тромбоза стента по классификации ARC, 1 год и ежегодно до 3 лет
Сопутствующий первичный критерий	Остановка сердца или любой ИМ, через 1 год	Остановка сердца или любой ИМ, от 1 до 5 лет	Подтвержденный или вероятный случай тромбоза сердца по классификации ARC; 12-33 месяца	нет	Остановка сердца и любой ИМ, через 1 год
Клиническое наблюдение	14, 30, 180 суток и 1 год	2, 3 и 4 года	15, 24, 30 и 33 месяца	30 суток, 1 и 2 года	14, 30, 180 суток, а также 1, 2 и 3 года
Ангиографическое наблюдение	нет	нет	нет	нет	нет

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Таблица 10.2-2. Основные клинические результаты серий клинических испытаний SPIRIT и XIENCE V (после выпуска на рынок)

	XIENCE V, Фаза I	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V India	
	1 год	*1 год*	*2 года*	*1 год*	*2 года*
	XIENCE V (N = 8040)	**XIENCE V (N = 2663)**	**XIENCE V (N = 2663)**	**XIENCE V (N = 990)**	**XIENCE V (N = 990)**
TLF (ARC)	9,4% (707/7522)	5,25% (138/2627)	7,49% (192/2562)	2,4% (24/986)	3,4% (32/942)
TLF	6,8% (513/7505)	Не применимо	Не применимо	Не применимо	Не применимо
Всего летальных исходов, ИМ (ARC) и TVR	Не применимо	7,04% (185/2627)	10,34% (265/2562)	Не применимо	Не применимо
Остановка сердца или ИМ (ARC)	7,2% (545/7522)	4,23% (111/2627)	5,74% (147/2562)	1,9% (19/986)	2,8% (26/942)
Остановка сердца или ИМ	3,3% (249/7505)	Не применимо	Не применимо	Не применимо	Не применимо
TLR	4,6% (349/7522)	1,90% (50/2627)	3,04% (78/2562)	1,2% (12/986)	1,5% (14/942)
TVR, нецелевое поражение	2,3% (176/7522)	1,45% (38/2627)	2,26% (58/2562)	0,1% (1/986)	0,1% (1/942)
Всего летальных исходов	2,6% (194/7522)	1,71% (45/2627)	2,97% (76/2562)	0,9% (9/986)	1,7% (16/942)
Остановка сердца	1,4% (108/7522)	1,10% (29/2627)	1,87% (48/2562)	0,9% (9/986)	1,7% (16/942)
Всего ИМ (ARC)	6,3% (475/7522)	3,54% (93/2627)	4,45% (114/2562)	1,3% (13/986)	1,6% (15/942)
Всего ИМ	2,2% (162/7505)	Не применимо	Не применимо	Не применимо	Не применимо
Тромбоз стента					
Подтвержденные/ вероятные случаи по ARC	0,81% (60/7380)	0,65% (17/2607)	0,79% (20/2523)	0,51% (5/986)	0,53% (5/939)
Подтвержденные случаи по ARC	0,54% (40/7380)	Не применимо	Не применимо	0,41% (4/986)	0,43% (4/939)

Примечания.

– Все значения, приведенные в данной таблице, отражают количество субъектов. Субъектов учитывали только один раз для каждого события в рамках каждого периода времени.

– Данные испытаний XIENCE V USA за 1 год включают дополнительный период продолжительностью 42 суток или учитывают дату рандомизации, если получены ранее чем через 407 суток для второй фазы испытаний. Данные испытаний XIENCE V India за 1 год включают дополнительный период продолжительностью 47 суток. Данные испытаний SPIRIT V за 1 год включают дополнительный период продолжительностью 28 суток.

– Данные испытаний SPIRIT V за 2 года включают дополнительный период продолжительностью 28 суток. Данные испытаний XIENCE V India за 2 года включают дополнительный период продолжительностью 47 суток.

– TLF (ARC) включает остановку сердца, связанный с целевым сосудом ИМ (по определению ARC) и TLR по клиническим показаниям. TLF включает остановку сердца, связанный с целевым сосудом ИМ (по определению протокола) и TLR по клиническим показаниям.

10.3 Сводный анализ данных клинических испытаний о случаях тромбоза стента, возникшего после прерывания/отмены двойной антитромбоцитарной терапии (DAPT)

Стенты серии XIENCE продемонстрировали безопасность и эффективность в многочисленных испытаниях в обычных группах и группах реальных пациентов с низким/высоким риском, а также низкую частоту развития тромбоза стента (ТС).

Это относится и к пациентам, которые прервали двойную антитромбоцитарную терапию (DAPT) через 1 месяц после имплантации коронарного стента. Клинические испытания, описанные ниже и (или) опубликованные в литературе, были проанализированы на предмет выявления корреляции между частотой тромбоза стента и DAPT.

Приведенные данные (таблица 10.3-1) представляют результаты сводного анализа на уровне пациентов следующих клинических испытаний, проведенных до и после выпуска на рынок:

До выпуска на рынок: SPIRIT II, SPIRIT III, SPIRIT IV;

После выпуска на рынок: SPIRIT V, SPIRIT Women, XIENCE V USA, XIENCE V India.

Таблица 10.3-1. Частота тромбоза стента (количество подтвержденных/вероятных случаев по ARC) после прерывания/отмены DAPT через 730 дней от начала приема и при непрерывном приеме; сводные данные по 7 испытаниям до и после выпуска на рынок

	Сводные результаты 7 испытаний (результаты за 2 года) N = 11 219		
	DAPT прервана ≤30 суток	**DAPT прервана >30–730 суток**	**Без прерывания DAPT**
Последующий ТС (подтвержденный/ вероятный)	**2,51% (12/478)**	**0,38% (13/3445)**	**0,66% (44/6648)**

11.0 ФОРМА ВЫПУСКА И КОМПЛЕКТАЦИЯ

Стерильно: данное устройство стерилизовано этиленоксидом. Апирогенно. Не использовать, если нарушена герметичность упаковки.

Данное одноразовое устройство не подлежит повторному использованию у другого пациента, так как оно не рассчитано на выполнение своей функции после первого использования. Изменение механических, физических и (или) химических свойств вследствие повторного применения, очистки и (или) повторной стерилизации может привести к нарушению целостности устройства и (или) разрушению материалов, из которых оно изготовлено, что, в свою очередь, может привести к загрязнению устройства по причине образования узких щелей и (или) надрывов, снизить уровень безопасности его применения и (или) ухудшить его функциональные свойства. Отсутствие оригинальной маркировки может стать причиной неверного использования устройства и исключить возможность отслеживания. Отсутствие оригинальной упаковки может стать причиной повреждения устройства, нарушить его стерильность и создать опасность получения травмы пациентом и (или) пользователем.

Комплектация: один (1) набор для установки выделяющего эверолимус коронарного стента XIENCE Sierra.

Хранение: Хранить в сухом, темном, прохладном месте. Беречь от света. Извлекать из упаковки только перед непосредственным использованием. Хранить при температуре 25 °C (77 °F); допустимый температурный диапазон: 15–30 °C (59–86 °F).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

XIENCE Sierra

Everolimuusia vapauttava sepelvaltimostenttijärjestelmä

TIETOA LÄÄKETTÄ MÄÄRÄÄVILLE LÄÄKÄREILLE
Sisällysluettelo

1.0 LAITTEEN KUVAUS
Taulukko 1-1: Tuotteen nimi ja koot
Taulukko 1-2: Everolimuusia vapauttavien XIENCE Sierra -sepelvaltimostenttien lääkemäärä
Taulukko 1-3: Tekniset määritykset *in vitro*
2.0 INDIKAATIOT
3.0 KONTRAINDIKAATIOT
4.0 VAROITUKSET
5.0 VAROTOIMET
5.1 Stentin käsitteleminen
5.2 Stentin sijoittaminen
5.3 Käyttö muiden toimenpiteiden yhteydessä
5.4 Stentin/järjestelmän poistaminen
5.5 Implantoinnin jälkeen
5.6 Käyttö erityisryhmissä
5.6.1 Raskaus
5.6.2 Imetys
5.6.3 Käyttö lapsille
5.7 Magneettikuvaukseen (MRI) liittyvää turvallisuustietoa
5.8 Lääkkeiden yhteisvaikutukset
5.9 Immunosuppression mahdollisuus
5.10 Lipidin kohoamisen mahdollisuus
6.0 LÄÄKETIEDOT
6.1 Lääkkeiden tai muiden aineiden yhteisvaikutukset
6.2 Raskaus
6.3 Imetys
7.0 MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET
8.0 POTILAAN VALINTA JA HOITO
8.1 Potilaskohtainen hoito
9.0 KÄYTTÖOHJEET LÄÄKÄRILLE
9.1 Käyttöä edeltävä tarkastaminen
9.2 Tarvittavat materiaalit
9.3 Valmisteleminen
9.3.1 Pakkauksen poistaminen
9.3.2 Ohjainvaijerin luumenin huuhteleminen
9.3.3 Sisäänvientijärjestelmän valmisteleminen
9.4 Sisäänvientitoimenpide
9.5 Aktivointitoimenpide
9.6 Poistotoimenpide
9.7 Stentattujen alueiden laajennus toimenpiteen jälkeen
10.0 SPIRIT- JA XIENCE-TUOTESARJOJEN KLIINISET TUTKIMUKSET
10.1 Kliiniset tutkimukset ennen markkinoille tuloa
Taulukko 10.1-1: XIENCE V:n SPIRIT-tuotesarjan kliinisen tutkimuksen suunnitelmat (ennen markkinoille tuloa)
Taulukko 10.1-2: SPIRIT-tuotesarjan kliinisten tutkimusten angiografiset tulokset (ennen markkinoille tuloa)
Taulukko 10.1-3: SPIRIT-tuotesarjan kliinisten tutkimusten ensisijaiset kliiniset tulokset yhden (1) vuoden kuluttua (ennen markkinoille tuloa)
Taulukko 10.1-4: SPIRIT-tuotesarjan kliinisten tutkimusten ensisijaiset kliiniset tulokset viimeisimmästä seurannasta (ennen markkinoille tuloa)
10.2 Kliiniset tutkimukset markkinoille tulon jälkeen
Taulukko 10.2-1: SPIRIT- ja XIENCE V -tuotesarjan kliinisen tutkimuksen suunnitelmat (markkinoille tulon jälkeen)
Taulukko 10.2-2: SPIRIT- ja XIENCE V -tuotesarjan tutkimuksen ensisijaiset kliiniset tulokset (markkinoille tulon jälkeen)
10.3 Kliinisten tutkimusten yhdistelmäanalyysi stentin tromboosista kaksoisantitrombosyyttihoidon keskeyttämisen tai lopettamisen jälkeen
Taulukko 10.3-1: Stentin tromboosi (ARC ehdoton/mahdollinen) kaksoisantitrombosyyttihoidon keskeyttämisen/lopettamisen seurauksena 730 päivän kuluessa vs. ei keskeytystä; yhdistelmätiedot ennen markkinoille tuloa ja markkinoille tulon jälkeen tehdystä seitsemästä (7) tutkimuksesta
11.0 TOIMITUSTAPA

1.0 LAITTEEN KUVAUS

Everolimuusia vapauttavan XIENCE Sierra -sepelvaltimostenttijärjestelmän (EECSS) sisältö:

Esiasennettu L-605-koboltti-kromiseoksesta (CoCr) valmistettu XIENCE Sierra -stentti, jonka pinnoite koostuu antiproliferatiivisen lääkeaineen, everolimuusin ja polymeerien seoksesta. Tuotesarja koostuu seuraavista:

Taulukko 1-1: Tuotteen nimi ja koot

Tuotteen nimi	Stentin läpimitta (mm)	Stentin pituus (mm)
XIENCE Sierra	2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

Stentin everolimuusiannos vaihtelee koon mukaan seuraavasti:

Taulukko 1-2: Everolimuusia vapauttavien XIENCE Sierra -sepelvaltimostenttien lääkemäärä

Stentin läpimitta (mm)	Stentin pituus (mm)	Lääkeannos (µg)
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	8	39
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	12	58
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	15	72
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	18	85
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	23	111
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	28	131
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	33	157
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	38	177

Stentin läpimitta (mm)	Stentin pituus (mm)	Lääkeannos (µg)
3,5, 4,0	8	53
3,5, 4,0	12	72
3,5, 4,0	15	99
3,5, 4,0	18	117
3,5, 4,0	23	145
3,5, 4,0	28	181
3,5, 4,0	33	209
3,5, 4,0	38	236

- Kaksi röntgenpositiivista pallon alapuolella sijaitsevaa merkkiä osoittavat pallon työskentelypituuden ja laajennetun stentin pituuden läpivalaisussa.
- Kaksi proksimaalista, sisäänvientijärjestelmän varressa olevaa merkkiä (distaalikärkeen nähden proksimaalisesti 95 cm ja 105 cm) osoittaa sisäänvientijärjestelmän suhteellista sijaintia olka- tai reisivaltimon ohjainkatetrin päähän nähden. Katetrin työskentelypituus on 145 cm.
- Varsi on erivärinen ohjainvaijerin ulostuloloven kohdalla.

Taulukko 1-3: Tekniset määritykset *in vitro*

Stentin läpimitta (mm)	Stentin pituus (mm)	* Yhteensopivuus ohjainkatetrin kanssa vähintään (sisäläpimitta)	** *In vitro* -stentin nimellispaine		Nimellinen puhkeamispaine (RBP)		Stentin vapaa alue (%)
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (1,42 mm / 0,056 tuumaa)	9	912	16	1 621	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (1,42 mm / 0,056 tuumaa)	9	912	16	1 621	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (1,42 mm / 0,056 tuumaa)	9	912	16	1 621	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (1,42 mm / 0,056 tuumaa)	12	1 216	16	1 621	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (1,42 mm / 0,056 tuumaa)	12	1 216	16	1 621	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (1,42 mm / 0,056 tuumaa)	12	1 216	16	1 621	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (1,42 mm / 0,056 tuumaa)	12	1 216	16	1 621	84
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (1,42 mm / 0,056 tuumaa)	12	1 216	16	1 621	86

* Katso lisätietoja F-kokoa vastaavista yksiköistä kyseisen laitevalmistajan antamista teknisistä tiedoista.

** Stentin aktivoituminen kokonaan on varmistettava (katso *kohta 9.5 Aktivointitoimenpide*). Aktivointipaineen on vastattava leesiokohdan ominaisuuksia.

2.0 INDIKAATIOT

Everolimuusia vapauttava XIENCE Sierra -sepelvaltimostenttijärjestelmä on tarkoitettu seuraavien potilaiden sepelvaltimon luumenin läpimitan laajentamiseen:

- potilaat, joilla on symptomaattinen iskeeminen sydänsairaus selkeiden natiivin sepelvaltimon *de novo* -leesioiden vuoksi
- akuuttien sydäninfarktipotilaiden sepelvaltimon verenvirtauksen palauttaminen 12 tunnin kuluessa oireen alkamisesta
- sellaisten potilaiden hoito, joilla on samanaikaisesti diabetes, akuutti sepelvaltimo-oireyhtymä, kaksinkertaisia verisuonileesioita (kaksi leesiota kahdessa eri epikardiaalisuonessa), leesioita pienissä sepelsuonissa; leesioita, joissa hoito johtaa sivuhaarojen tukkeutumiseen (leesiot, joiden sivuhaara on < 2 mm läpimitaltaan tai ostiaalinen ahtauma < 50 prosenttia); iäkkäiden potilaiden hoito (ikä ≥65) ja sekä miesten että naisten hoito
- sellaisten potilaiden hoito, joilla on restenoosi stentin alueella sepelvaltimon leesioissa; krooninen sepelvaltimon täydellinen tukkeutuminen (määritettynä sepelvaltimon leesioina, joissa TIMI-virtaus on 0 ja jotka kestävät yli kolme (3) kuukautta) tai sepelvaltimon haarautumiskohdan leesioita.

Kaikissa tapauksissa hoidetun leesion pituuden tulee olla alle stentin nimellisen pituuden (8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm, 33 mm tai 38 mm) ja viitesuonen läpimitan ≥2,00 mm ja ≤4,25 mm.

3.0 KONTRAINDIKAATIOT

Everolimuusia vapauttavan XIENCE Sierra -sepelvaltimostenttijärjestelmän käyttö on kontraindikoitu seuraavissa tapauksissa:

- potilaat, jotka eivät siedä, mukaan lukien allergia tai yliherkkyys, toimenpideantikoagulaatiota tai toimenpiteen jälkeistä trombosyyttihoitoa
- potilaat, joilla on yliherkkyyttä tai kontraindikaatioita everolimuusille tai rakenteellisesti läheisille yhdisteille tai tunnettu yliherkkyys stentin komponenteille (koboltille, kromille, nikkelille, volframille, akryylille tai fluoripolymeereille) tai joilla on varjoaineyliherkkyys.

4.0 VAROITUKSET

- Vain kertakäyttöön. Ei saa steriloida tai käyttää uudelleen. Huomaa pakkaukseen merkitty tuotteen viimeinen käyttöpäivä.
- Sellaisia potilaita, joiden leesio estää angioplastiapallon täyttämisen kokonaan täyteen, ei suositella hoidettavaksi.
- Toimenpiteen jälkeen on annettava trombosyyttihoitoa (katso *kohta 8.1 Potilaskohtainen hoito*).
- Tätä tuotetta ei saa käyttää potilaille, jotka eivät todennäköisesti noudata suositeltua antitrombosyyttihoitoa.
- Potilaiden huolellinen valinta on tarpeen, koska tämän laitteen käyttöön liittyy stentin tromboosin, verisuonikomplikaatioiden ja/tai verenvuodon riski.

5.0 VAROTOIMET

5.1 Stentin käsitteleminen

- Ainoastaan lääkärit, joilla on asianmukainen koulutus, saavat suorittaa stentin implantointitoimenpiteen.
- Stentin saa implantoida vain keskuksissa, joissa voidaan hätätilanteessa tehdä sepelvaltimon ohitusleikkaus (CABG).
- **Foliopussi ei ole steriili suojus.** Foliopussin sisällä oleva pussi on steriili suojus. **Vain sisäpussin sisältöä voi pitää steriilinä. Sisäpussin ulkopinta EI OLE steriili.**
- Varmista pakkauksen steriilisyys tarkistamalla, että sisäpakkauksen steriilisuojaa ei ole avattu tai ettei se ole vahingoittunut ennen käyttöä.
- Ohjainkatetrin kärkeä tulee ohjata huolellisesti stentin sisäänviennissä, aktivoinnissa ja palloa poistettaessa. Varmista ennen stentin sisäänvientijärjestelmän poistamista visuaalisesti läpivalaisulla, että pallo on tyhjentynyt täysin, jotta ohjauskatetri ei kulkeudu suoneen ja aiheuta valtimovaurioita.
- Pallon päällä olevaa stenttiä ei saa käsitellä eikä koskettaa millään tavalla. Tämä on erityisen tärkeää, kun katetria poistetaan pakkauksesta, sijoitetaan ohjainvaijerin päälle ja viedään kääntyvän hemostaasiventtiilin liittimen ja ohjainkatetrin kannan kautta sisään.
- **Stenttiä ei saa käsitellä eikä koskettaa,** sillä se voi vaurioittaa pinnoitetta tai aiheuttaa stentin kontaminaation tai siirtymisen pois sisäänvientipallosta.
- Käytä ainoastaan asianmukaista pallon täyttöainetta. Ilmaa tai mitään kaasumaista ainetta ei saa käyttää pallon täyttämiseen, koska tämä voi aiheuttaa stentin epätasaisen laajentumisen ja vaikeuttaa stentin aktivointia. Jos kaasumaista ainetta käytetään ja pallo repeytyy, seurauksena voi olla ilmaembolia ja/tai suonivaurioita.

5.2 Stentin sijoittaminen

- Käytä ohjainkatetreja, joiden luumenin koot soveltuvat stentin sisäänvientijärjestelmälle.
- Sisäänvientijärjestelmää ei saa valmistella tai esitäyttää ennen stentin aktivointia muutoin kuin ohjeiden mukaisesti. Noudata *kohdassa 9.3.3 Sisäänvientijärjestelmän valmisteleminen* annettua pallon tyhjennysmenetelmää.
- Jos tehdään esilaajennus, on käytettävä sopivan kokoista palloa. Muutoin stentin sijoittaminen saattaa vaikeutua ja toimenpiteestä voi aiheutua komplikaatioita.
- Päätöksen leesion esilaajennuksesta sopivan kokoisella pallolla tulisi perustua potilaan ja leesion ominaisuuksiin. Stentin suoran sijoittamisen vähemmän kompleksisiin sepelvaltimon leesioihin on osoitettu olevan yhtä tehokasta ja turvallista kuin stentin sijoittamisen esilaajennuksella käytettäessä enintään 28 mm:n laitepituutta todellisissa käyttötilanteissa. Jos ahtaumakohta esilaajennetaan, rajoita PTCA-pallolla esilaajennetun alueen pituutta, jotta verisuoni ei vaurioidu implantoidun stentin kattaman alueen ulkopuolelta.
- Sisäänvientijärjestelmää ei saa alipaineistaa, kun sisäänvientijärjestelmää viedään sisään suoneen. Tämä saattaa saada stentin siirtymään paikaltaan pallosta.
- Katetria ei saa kiristää enempää kuin yhden (1) täyden kierroksen verran.
- Stentin implantointi voi johtaa distaalisen ja/tai proksimaalisen verisuonen dissektioon ja aiheuttaa verisuonen äkillisen sulkeutumisen, joka vaatii lisätoimenpiteitä (sepelvaltimon ohitusleikkaus, lisälaajennus, lisästenttien sijoitus ym.).
- Laajentumattoman stentin saa vetää takaisin ohjainkatetriin ainoastaan yhden kerran. Laajentumatonta stenttiä ei saa viedä takaisin valtimoon sen jälkeen, kun se on vedetty takaisin ohjainkatetriin. Stenttiä ei saa enää liikuttaa sisään- tai ulospäin ohjainkatetrin distaalipäässä, sillä stentti on voinut vaurioitua tai irrota, kun se vedettiin takaisin ohjainkatetriin.
- Mikäli aktivoimattoman sepelvaltimostenttijärjestelmän poistamisen missä tahansa vaiheessa tuntuu vastusta, katso *kohdassa 5.4 Stentin/järjestelmän poistaminen* esitetyt vaiheet.
- Stenttiä ei saa laajentaa, jos sitä ei ole asetettu oikein suoneen. (Katso *kohta 5.4 Stentin/järjestelmän poistaminen*)
- Stentin aktivointiin käytettävän järjestelmän täytetyn pallon läpimitan tulisi olla suurin piirtein sama kuin suonen läpimitan. Liian suuren stentin käyttö saattaa aiheuttaa suonen repeytymisen. Stentin täyden laajentumisen varmistamiseksi pallo tulisi täyttää vähintään nimellispaineeseen.
- Tuotetarrassa ilmoitettua nimellistä puhkeamispainetta (RBP) ei saa ylittää. Pallon painetta on seurattava täytön aikana. Tuote-etikettiin merkittyä suuremman paineen käyttö voi johtaa pallon repeytymiseen ja mahdolliseen intiman vaurioon ja dissektioon.
- Jälkilaajennus tule suorittaa jäykällä korkean paineen pallolla.
- Stentin liian vähäinen laajennus voi aiheuttaa stentin liikkumisen. Stentin mitoituksessa on noudatettava erityistä varovaisuutta, jotta stentti on kauttaaltaan kosketuksessa valtimon seinämään, kun pallo tyhjennetään. On erittäin tärkeää varmistaa, että stentti laajenee täyteen mittaansa. Katso *kohta 9.0 Käyttöohjeet lääkärille*.
- Stentin sijoituksella saatetaan vaarantaa sivuhaaran avoimuus.
- Stentin poistomenetelmät (lisävaijerien, tarttujien ja/tai pihtien käyttö) voivat aiheuttaa sepelsuoniston ja/tai suonen sisäänmenokohdan lisätrauman. Komplikaatioita voivat olla verenvuoto, hematooma tai valeaneurysma.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Hoidettaessa useita leesioita samassa suonessa distaalipuolen leesio on stentattava ennen proksimaalipuolen leesiota. Stenttien asettaminen tässä järjestyksessä poistaa tarpeen mennä proksimaalisen stentin yli distaalista stenttiä asetettaessa ja vähentää proksimaalisen stentin paikaltaan siirtymisen vaaraa.
- Jos toimenpiteessä on käytettävä useita lääkeainetta vapauttavia stenttejä, ainoastaan samaa koboltti-kromiseosta ja samaa lääkeainetta vapauttavaa polymeeripinnoitetta saa käyttää (esim. everolimuusia vapauttavat XIENCE-sepelvaltimostentit). Mahdollisia yhteisvaikutuksia muiden lääkeainetta vapauttavien tai pinnoitettujen stenttien kanssa ei ole arvioitu ja näiden käyttöä on vältettävä. Jos eri metalleja sisältävät stentit joutuvat kosketuksiin toistensa kanssa, tämä saattaa lisätä korroosion mahdollisuutta *in vivo*, vaikka *in vitro* -korroosiotestit, joissa on käytetty L-605-kobolttikromiseosstenttiä yhdessä ruostumattomasta 316L-terässeoksesta valmistetun stentin kanssa, eivät ole osoittaneet korroosion lisääntymistä.
- Potilaan altistuminen lääkeaineelle ja polymeerille on suoraan suhteessa implantoitujen stenttien määrään. Potilaalle voidaan implantoida enintään neljä everolimuusia vapauttavaa XIENCE Sierra -sepelvaltimostenttiä tai muuta XIENCE-tuoteperheen everolimuusia vapauttavaa sepelvaltimostenttiä (ts. XIENCE V-, XIENCE PRIME-, XIENCE Xpedition- ja XIENCE Alpine -stentit) hoidettavien suonien määrän ja ahtauman pituuden mukaan. Uhkatilannestenttauksen (bailout) yhteydessä potilaalle implantoidaan ylimääräisiä XIENCE-tuoteperheen stenttejä. Useiden XIENCE-tuoteperheen stenttien käyttö aiheuttaa sen, että potilas saa suurempia määriä lääkettä ja polymeeriä.
- Everolimuusia vapauttavan XIENCE Sierra -sepelvaltimostentin turvallisuutta ja tehokkuutta potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet kohdeleesion brakyterapiaa tai joille on käytetty brakyterapiaa restenoosin hoitoon stentin alueella everolimuusia vapauttavassa XIENCE Sierra -sepelvaltimostentissä, ei ole vahvistettu. Sekä suonibrakyterapia että everolimuusia vapauttavat XIENCE Sierra -sepelvaltimostentit aiheuttavat verisuonten rakenteellisia muutoksia. Näiden kahden hoidon mahdollista yhteisvaikutusta valtimorakenteiden muutokseen ei tunneta.

5.3 Käyttö muiden toimenpiteiden yhteydessä

- Vaikka verisuonen valmistelu monimutkaisissa leesioissa voi sisältää erilaisten mekaanisten aterektomialaitteiden käyttöä, XIENCE Sierra -stenttien turvallisuutta ja tehoa ei ole määritetty kliinisissä tutkimuksissa käyttämällä mekaanisia aterektomialaitteita (ohjattavia tai pyöriviä aterektomiakatetreja) tai laserangioplastiakatetreja.

5.4 Stentin/järjestelmän poistaminen

- **Stentin sisäänvientijärjestelmän poistaminen ennen stentin aktivointia:** Jos stenttijärjestelmä on poistettava ennen aktivointia, on varmistettava, että ohjainkatetri on sijoitettu samanaikselisesti stentin sisäänvientijärjestelmään nähden, ja sitten vedettävä stentin sisäänvientijärjestelmä varovasti ohjainkatetriin. Jos jossainn vaiheessa stenttiä ohjainkatetriin vedettäessä tuntuu epätavallista vastusta, stentin sisäänvientijärjestelmä ja ohjainkatetri on poistettava yhtenä yksikkönä. Tämä on tehtävä suoralla visualisoinnilla läpivalaisua käyttämällä.
- **Stentin sisäänvientijärjestelmän / lisälaajentamiseen käytetyn pallon poistaminen aktivoidusta stentistä:**

1. Tyhjennä pallo alipaineistamalla täyttölaitetta. Suurten ja pitkien pallojen tyhjennys kestää kauemmin (enintään 30 sekuntia) kuin pienten ja lyhyiden pallojen. Vahvista pallon tyhjentyminen läpivalaisulla ja odota vielä 10–15 sekunnin ajan.
2. Alipaineista täyttölaite tai aseta se neutraaliin paineeseen.
3. Aseta ohjainkatetri vakaasti aivan sepelvaltimon aukon ulkopuolelle ja kiinnitä se paikalleen. Ylläpidä ohjainvaijerin paikka koko stentatussa osassa.
4. Poista stentin sisäänvientijärjestelmä/jälkilaajennuspallo varovasti hitaalla ja vakaalla paineella.
5. Kiristä kääntyvä hemostaasiventtiili.

Huomautukset:

1) Jos havaitaan vastusta, kun katetria poistetaan aktivoidusta stentistä, paranna pallon uudelleenkietoutumista seuraavalla tavalla:

o Täytä pallo uudelleen enintään nimellispaineeseen.
o Toista edellä mainitut vaiheet 1–5.

2) Mikäli missään vaiheessa sen jälkeen, kun pallo on poistettu aktivoidusta stentistä, tuntuu vastusta stentin sisäänvientijärjestelmää tai jälkilaajennuspalloa ohjainkatetriin vedettäessä, poista koko järjestelmä yhtenä yksikkönä.

- Näiden ohjeiden laiminlyöminen ja/tai sisäänvientijärjestelmän käyttäminen liiallisella voimalla voi aiheuttaa stentin ja/tai sisäänvientijärjestelmän osien irtoamisen tai vaurioitumisen.
- Jos ohjainvaijerin paikka tarvitsee säilyttää seuraavaan valtimoon/leesiokohtaan pääsyä varten, jätä ohjainvaijeri paikalleen ja poista kaikki muut järjestelmän osat.

5.5 Implantoinnin jälkeen

- Jos juuri aktivoidun stentin yli on mentävä ohjainvaijeria, palloa, sisäänvientijärjestelmää tai kuvannuskatetreja käyttämällä, stentin muotoa on varottava rikkomasta.
- Uusi uudelleenahtauma voi vaatia stentin sisältävän valtimosegmentin laajennuksen uudelleen. Pitkän aikavälin tuloksia stenttien toistuvien laajennusten jälkeen ei tunneta.
- Jos potilas tarvitsee kuvantamista, katso *kohta 5.7 Magneettikuvaukseen (MRI) liittyvää turvallisuustietoa.*

5.6 Käyttö erityisryhmissä

5.6.1 Raskaus

Raskauskategoria C: katso *kohta 6.2 Raskaus*. Tätä tuotetta ei ole testattu raskaana olevilla naisilla eikä lapsen siittämistä aikovilla miehillä. Vaikutuksia kehittyvään sikiöön ei ole tutkittu. XIENCE V -stentin vaikutukset synnytystä edeltävään ja sen jälkeiseen rotan kehitykseen eivät eronneet kontrolleista. Kun everolimuusia annetaan eläimille suun kautta annoskoon ollessa 0,1 mg/kg tai enemmän, sen on havaittu aiheuttavan lisääntymistoksisuutta, kuten alkiotoksisuutta ja sikiötoksisuutta[1]. Luotettavaa ehkäisyä suositellaan ennen implantointia ja sen jälkeen yhden vuoden ajan. Vaikka käytölle ei ole kontraindikaatiota, riskejä ja vaikutusta lisääntymiskykyyn ei tiedetä tässä vaiheessa[1].

5.6.2 Imetys

Katso *kohta 6.3 Imetys*. Everolimuusin siirtymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Päätös imettämisen lopettamisesta tulee tehdä ennen stentin implantointia, kun stentin käytön tärkeyttä äidille harkitaan.

5.6.3 Käyttö lapsille

XIENCE Sierra -stentin turvallisuutta ja tehokkuutta lapsipotilaille ei ole määritetty.

5.7 Magneettikuvaukseen (MRI) liittyvää turvallisuustietoa

Ei-kliiniset testit ovat osoittaneet, että XIENCE Sierra -stentti on MRI-ehdollinen sekä yksittäin käytettynä että useiden stenttien limittyessä enintään 71 mm:n pituuteen asti. Potilas, jolla on tämä laite, voidaan kuvata magneettikuvausjärjestelmällä seuraavissa olosuhteissa:

- staattinen magneettikenttä 1,5 tai 3 teslaa
- spatiaalinen gradienttikenttä enintään 3000 gaussia/cm
- magneettijärjestelmälle ilmoitettu maksimaalinen koko kehon keskiarvotettu enimmäisabsorptionopeus (SAR) 2,0 W/kg (normaalissa toimintatilassa).

Edellä määritellyissä kuvausolosuhteissa XIENCE Sierra -stenttien odotetaan aiheuttavan enintään 4,5 °C:n lämpötilan nousun 15 minuutin yhtäjaksoisen kuvauksen jälkeen.

Ei-kliinisissä testeissä laitteen aiheuttama kuva-artefakti ulottuu noin 6 mm:n päähän XIENCE Sierra -stenteistä käytettäessä gradienttikaiku- tai spin-kaikupulssisekvenssiä ja 3 T:n magneettikuvauslaitetta.

5.8 Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Katso *kohta 6.1 Lääkkeiden tai muiden aineiden yhteisvaikutukset*. Useiden lääkkeiden tiedetään vaikuttavan everolimuusin aineenvaihduntaan, ja myös muiden lääkkeiden yhteisvaikutuksia voi esiintyä. Everolimuusin tiedetään olevan substraatti sekä sytokromille P4503A4 (CYP3A4) ja P-glykoproteiinille (P-gp). Everolimuusin imeytymiseen ja sen myöhempään poistumiseen saattavat vaikuttaa lääkkeet, jotka vaikuttavat näihin reitteihin. Everolimuusin on myös todettu vähentävän joidenkin reseptilääkkeiden poistumaa, kun sitä on otettu suun kautta yhdessä syklosporiinin (CsA) kanssa. XIENCE Sierra -stentillä ei ole tehty virallisia lääkevalmisteiden yhteisvaikutustutkimuksia johtuen rajallisesta altistumisesta stentistä vapautuvalle everolimuusille. Tästä syystä on otettava huomioon mahdolliset systeemiset ja paikalliset lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset suonen seinämässä, kun XIENCE Sierra -stentin implantointia harkitaan potilaalle, joka saa everolimuusin kanssa yhteisvaikuttavaa lääkettä, tai kun tällaisen lääkehoidon aloittamista harkitaan potilaalle, joka on äskettäin saanut XIENCE Sierra -stentin.

5.9 Immunosuppression mahdollisuus

Everolimuusi, XIENCE Sierra -stentin aktiivinen ainesosa, on immunosuppressiivinen aine. SPIRIT- ja XIENCE-tuotesarjan kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu immunosuppressiota. Jos potilaat kuitenkin saavat useita XIENCE Sierra -stenttilaitteita samanaikaisesti, everolimuusin systeemiset pitoisuudet voivat heillä lähestyä väliaikaisesti immunosuppressiivisia arvoja, erityisesti potilailla, joilla on myös maksan vajaatoimintaa tai jotka käyttävät CYP3A4-sytokromia tai P-glykoproteiinia estäviä lääkkeitä. Siksi sellaisten potilaiden tilannetta on harkittava huolellisesti, jotka käyttävät muita immunosuppressiivisia aineita tai joilla on immunosuppression riski.

5.10 Lipidin kohoamisen mahdollisuus

Everolimuusia käytettäessä suun kautta potilaille, joille tehtiin munuaissiirto ja joilla oli pitkälle edennyt munuaissolukarsinooma, havaittiin kohonneita seerumin kolesterolin ja triglyseridin arvoja, jotka joissakin tapauksissa edellyttivät hoitoa. Vaikutus havaittiin, kun potilaille annettiin suun kautta pitkäaikaisesti sekä alhaisia että korkeita annoksia. Käyttöindikaatioiden mukaisesti käytettynä XIENCE Sierra -stenttien aiheuttamien systeemisille everolimuusipitoisuuksille altistumisten odotetaan olevan huomattavasti alhaisempia kuin pitoisuusaltistus, jonka elinsiirtopotilaat yleensä saavat. SPIRIT- ja XIENCE-tuotesarjan kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu seerumin kolesterolin ja triglyseridin kohonneita arvoja. Everolimuusin ottoon suun kautta yhdessä syklosporiinin kanssa on havaittu liittyvän seerumin kolesterolin ja triglyseridin arvon nousua.

6.0 LÄÄKETIEDOT

6.1 Lääkkeiden tai muiden aineiden yhteisvaikutukset

Everolimuusi metaboloituu P4503A4-sytokromin (CYP3A4) kautta huomattavassa määrin suolen seinämässä ja maksassa, ja se on kuljetusproteiini P-glykoproteiinin substraatti. Everolimuusin on myös todettu vähentävän joidenkin reseptilääkkeiden poistumaa, kun sitä otetaan suun kautta yhdessä syklosporiinin (CsA) kanssa. Tästä syystä suun kautta otettuna everolimuusilla voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa. Näihin kuuluvat mm. CYP3A4-isoentsyymin estäjät ja induktorit. Näihin reitteihin vaikuttavat lääkevalmisteet voivat vaikuttaa everolimuusin imeytymiseen ja sitä seuraavaan poistumiseen. XIENCE Sierra- tai XIENCE V -stenteillä ei ole tehty virallisia lääkevalmisteiden yhteisvaikutustutkimuksia johtuen rajallisesta systeemisestä altistumisesta XIENCE V -stentistä vapautuvalle everolimuusille. Mahdolliset systeemiset ja paikalliset lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset suonen seinämässä on kuitenkin otettava huomioon, kun XIENCE Sierra -stentin implantointia harkitaan potilaalle, joka saa everolimuusin kanssa yhteisvaikuttavaa lääkettä.

Everolimuusi voi suun kautta otettuna aiheuttaa yhteisvaikutuksia seuraavien lääkkeiden tai elintarvikkeiden kanssa[1]:

- CYP3A4-/P-glykoproteiinin isoentsyymin inhibiittorit
  - sienilääkkeet (esim. flukonatsoli, ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli)
  - makrolidiantibiootit (esim. erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini)
  - kalsiumkanavan salpaajat (esim. verapamiili, nikardipiini, diltiatseemi)
  - proteaasinestäjät (esim. ritonaviiri, atatsanaviiri, sakvinaviiri, darunaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri, amprenaviiri, fosamprenaviiri)
  - muut (esim. siklosporiini, nefatsodoni, sisapridi, metoklopramidi, bromokriptiini, simetidiini, danatsoli, sildenafiili, terfenadiini, astemitsoli, greippi/greippimehu, digoksiini)
- CYP3A4-/P-glykoproteiinin isoentsyymin indusoijat
  - antibiootit (esim. rifampiini, rifabutiini, siprofloksasiini, ofloksasiini)
  - epilepsialääkkeet (esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini)
  - ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymin estäjät (esim. efavirentsi, nevirapiini)
  - glukokortikoidit (esim. deksametasoni, prednisoni, prednisoloni)
  - HMG-CoA-reduktaasin estäjät (simvastatiini, lovastatiini)
  - muut (esim. mäkikuisma).

Tarkemmat tiedot lääkkeiden yhteisvaikutuksista löytyvät everolimuusin uusimmasta lääkeselosteesta[1].

6.2 Raskaus

Raskauskategoria C: Everolimuusista tai XIENCE Sierra -stentistä ei ole riittävästi tutkimuksia, jotka liittyvät raskaana oleviin naisiin. Samanlaisen XIENCE V -stentin vaikutukset synnytystä edeltävään ja sen jälkeiseen rotan kehitykseen eivät eronneet kontrolleista. Kun everolimuusia annetaan eläimille suun kautta annoskoon ollessa 0,1 mg/kg tai enemmän, sen on havaittu aiheuttavan lisääntymistoksisuutta, kuten alkiotoksisuutta ja sikiötoksisuutta[1]. Luotettavaa ehkäisyä suositellaan ennen XIENCE Sierra -stentin implantointia ja sen jälkeen yhden vuoden ajan. XIENCE Sierra -stenttiä tulee käyttää raskaina olevien naisten hoidossa vain, jos stentin mahdolliset hyödyt ylittävät mahdolliset riskit.

XIENCE Sierra -stentin turvallisuutta ei ole testattu miehillä, jotka aikovat hankkia lapsia.

6.3 Imetys

Everolimuusin siirtymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Everolimuusin farmakokineettisiä ja turvallisuusprofiileja ei ole määritetty myöskään pikkulapsille. Äideille tulee siksi kertoa everolimuusin mahdollisista vakavista haittavaikutuksista imeväiselle lapselle. Ennen XIENCE Sierra -stentin implantointia tulee tehdä päätös joko imetyksen lopettamisesta tai vaihtoehtoisesta pallolaajennustoimenpiteestä.

7.0 MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Sepelvaltimon pallolaajennukseen, hoitotoimenpiteisiin ja stentin käyttämiseen natiiveissa sepelvaltimoissa voi liittyä muun muassa seuraavia haittavaikutuksia:

- Allerginen reaktio tai yliherkkyys lateksille, varjoaineelle, anestesialle, laitemateriaaleille (koboltille, kromille, nikkelille, volframille, akryylille ja fluoripolymeereille) ja lääkeainereaktiot everolimuusi-, antikoagulantti- tai antitrombosyyttilääkkeille
- Suonen sisäänmenokohdan komplikaatiot, jotka voivat vaatia verensiirtoa tai suonen korjauksen, mukaan lukien
  - katetrikohdan reaktiot
  - verenvuoto (mustelma, veren tihkuminen, hematooma, verenvuoto, vatsakalvontakainen verenvuoto)
  - valtimo-laskimofisteli, valeaneurysma, aneurysma, dissektio, perforaatio tai repeämä
  - embolisaatio (ilman, kudoksen, plakin, tromboottimateriaalin, välineen)
  - ääreishermovamma
  - perifeerinen iskemia.
- Sepelvaltimoiden komplikaatiot, jotka voivat edellyttää lisätoimenpiteitä, kuten
  - täydellinen tukos tai äkillinen sulkeutuminen
  - valtimo-laskimofisteli, valeaneurysma, aneurysma, dissektio, perforaatio tai repeämä
  - kudoksen prolapsoituminen / plakin siirtymä
  - embolisaatio (ilman, kudoksen, plakin, tromboottimateriaalin, välineen)
  - sepelvaltimoiden tai stentin tromboosi (akuutti, subakuutti, myöhäinen, erittäin myöhäinen)
  - ahtauma tai uudelleenahtauma.
- Perikardiaaliset komplikaatiot, jotka voivat edellyttää lisätoimenpiteitä, kuten
  - sydämen tamponaatio
  - perikardiaalinen effuusio
  - perikardiitti.
- Sydämen rytmihäiriöt (mukaan lukien käytöshäiriöt, eteisen ja kammion rytmihäiriöt). Sydämen iskeemiset tilat (mukaan lukien myokardiaalinen iskemia, myokardiaalinen infarkti (mukaan lukien akuutti), sepelvaltimon spasmi ja epästabiili tai stabiili angina pectoris)
- Aivohalvaus/aivoverisuonitapahtuma (CVA) tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA)
- Järjestelmän elinhäiriöt:
  - sydämen ja hengityksen pysähtyminen
  - sydämen vajaatoiminta
  - sydämen ja keuhkojen vajaatoiminta (mukaan lukien keuhkopöhö)
  - munuaisen vajaatoiminta/toimintahäiriö
  - sokki.
- Verisolujen häiriöt (mukaan lukien hepariinin aiheuttama [HIT])
- Hypotensio/hypertensio
- Infektio
- Pahoinvointi ja oksentelu
- Sydämentykytys, huimaus ja pyörtyminen
- Rintakipu
- Kuume
- Kipu
- Kuolema.

Päivittäiseen suun kautta annoksina 1,5–10 mg annettavan everolimuusin käyttöön liittyvät haittavaikutukset esitetään valmisteyhteenvedossa ja pakkausseloste[1]. Alla kuvattuihin riskeihin sisältyvät sydänpotilaille olealliset odotetut haittavaikutukset, joihin on viitattu everolimuusin pakkausselosteen/valmisteyhteenvetojen kontraindikaatioita, varoituksia ja varotoimia koskevissa osissa ja/tai joita on havaittu kliinisissä tutkimuksissa ≥10 prosenttia:lla everolimuusia suun kautta eri indikaatioihin saaneista potilaista. Katso valmisteyhteenvedoista ja pakkausseloste sta tarkemmat tiedot ja harvinaisemmat haittavaikutukset:

- Vatsakipu
- Anemia
- Angioedeema (lisääntynyt riski samanaikaisen ACE:n estäjien käytön kanssa)
- Valtimotukokset
- Verenvuoto ja hyytymishäiriötaipumus (mukaan lukien hemolyyttinen ureeminen oireyhtymä [HUS], tromboottinen trombosytopeeninen purppura [TTP] ja tromboottinen mikroangiopatia – suurentunut riski samanaikaisen siklosporiinin käytön kanssa)
- Ummetus
- Yskä
- Diabetes
- Ripuli
- Hengenahdistus
- Alkion/sikiön myrkytystila
- Punoitus
- Erytrodermia
- Päänsärky
- Maksavaltimon tromboosi (HAT)
- Maksavauriot (mukaan lukien hepatiitti ja keltatauti)
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle everolimuusille tai muille rapamysiinin johdannaisille
- Hypertensio
- Infektio (bakteeri-, virus-, sieni- ja alkueläinperäiset infektiot, mukaan lukien opportunististen patogeenien aiheuttamat infektiot). Polyomaviruksen aiheuttamaa nefropatiaa (PVAN), JC-viruksen aiheuttamaa progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML), kuolemaan johtavia infektioita ja sepsistä on raportoitu potilailla, joita on hoidettu suun kautta annettavalla everolimuusilla.
- Munuaisvaltimon ja munuaislaskimon tromboosi
- Muutokset laboratoriotuloksissa (seerumin kreatiniinin kohoaminen, proteinuria, hypokalemia; hyperglykemia, dyslipidemia, mukaan lukien hyperkolesterolemia ja hypertrigliseridemia; maksan toimintakokeiden poikkeavuudet; hemoglobiini-, lymfosyytti-, neutrofiili- ja verihiutalearvojen aleneminen)
- Lymfooma ja ihosyöpä

[1] Certican®-pakkauseloste, Iso-Britannia, maaliskuu 2015, Afinitor®-valmisteyhteenveto, EU:n valtuutus, joulukuu 2014, Votubia®-valmisteyhteenveto, EU, syyskuu 2014, Afinitor®-pakkausseloste, Yhdysvallat, tammikuu 2015 ja Zortress®-pakkausseloste, Yhdysvallat, syyskuu 2015. Katso verkkosivuilta www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu ja www.fda.gov näiden valmisteyhteenvetojen/pakkausselosteiden uusimmat versiot.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Pahoinvointi
- Munuaistoksisuus (siklosporiinia käytettäessä)
- Ei-tarttuva keuhkotulehdus (mukaan lukien interstitiaalinen keuhkosairaus)
- Suun haavaumat
- Kipu
- Haimatulehdus
- Perikardiaalinen effuusio
- Perifeerinen edeema
- Pleuraeffuusio
- Keuhkokuume
- Pyreksia
- Ihottuma
- Munuaisten toimintahäiriö
- Ylähengitystieinfektio
- Virtsatietulehdus
- Laskimon tromboembolia
- Oksentelu
- Haavan paranemiseen liittyvät komplikaatiot (mukaan lukien haavan infektiot ja lymfoseele)

8.0 POTILAAN VALINTA JA HOITO

8.1 Potilaskohtainen hoito

Yllä kuvatut riskit ja edut on otettava huomioon jokaisen potilaan osalta ennen everolimuusia vapauttavien XIENCE-sepelvaltimostenttijärjestelmien käyttöä. Potilaan valintakriteereissä on otettava huomioon antitrombosyyttihoitoon liittyvät riskit. Erityisen huolellisesti on harkittava potilaita, joilla on lähiaikoina esiintynyt aktiivinen mahatulehdus tai mahahaava.

XIENCE EECSS -stentin kanssa on käytettävä antitrombosyyttilääkitystä Yhdysvaltain sydänkirurgialiiton (American College of Cardiology), Yhdysvaltain sydänyhdistyksen (American Heart Association) sekä Society for Cardiovascular Angiography and Interventions -järjestön (ACC:n/AHA:n/SCAI:n) ja ESC:n ohjeiden mukaisesti. Lääkärien on käytettävä XIENCE-stenteistä saatua laajaa kliinistä näyttöä yhdessä ajan tasalla olevan, lääkeainetta vapauttavia stenttejä koskevan kirjallisuuden ja potilaskohtaisten erityisvaatimusten kanssa potilaskohtaisen antitrombosyytti-/antikoagulaatiolääkityksen määrittämiseen.

Nykyistä ohjeistusta koskien kaksoisantitrombosyyttihoidon keskeytystä on noudatettava ja se on suositeltavaa. Päätös kaksoisantitrombosyyttihoidon keskeyttämisestä on hoitavan lääkärin vastuulla, ottaen huomioon kunkin yksittäisen potilaan tilan. Mikäli kaksoisantitrombosyyttihoito on keskeytettävä tai lopetettava odottamatta milloin tahansa yhden kuukauden kuluessa XIENCE-sepelvaltimostentin implantoinnista, tiedot kahden vuoden ajalta kliinisistä XIENCE-sepelvaltimotutkimuksista osoittavat alhaisia stentin tromboosilukuja, eikä havaintoa kohonneesta stentin tromboosiriskistä ole tehty.

On erittäin tärkeää, että potilas noudattaa toimenpiteen jälkeisiä antitrombosyyttihoitoa koskevia suosituksia. Määrätyn antitrombosyyttilääkityksen lopettaminen ennenaikaisesti saattaa johtaa kasvaneeseen tromboosi-, sydäninfarkti- tai kuolemanriskiin. Ennen sepelvaltimon pallolaajennustoimenpidettä (PCI), mikäli odotettavissa on kirurginen tai hammaslääketieteellinen toimenpide, joka vaatii antitrombosyyttihoidon varhaista lopettamista, toimenpiteen suorittajan ja potilaan tulee huolellisesti harkita, onko lääkeainetta vapauttava stentti ja siihen liittyvä suositeltu antitrombosyyttihoito asianmukainen valinta PCI-toimenpiteeksi. Mikäli PCI-toimenpiteen jälkeen suositellaan kirurgista tai hammaslääketieteellistä toimenpidettä, toimenpiteen riskejä ja hyötyjä on punnittava siihen mahdolliseen riskiin nähden, joka liittyy antitrombosyyttihoidon varhaiseen lopettamiseen.

Potilaita, joiden kohdalla antitrombosyyttihoito on lopetettava varhain merkittävän aktiivisen verenvuodon seurauksena, on seurattava huolellisesti sydänvaikutusten vuoksi, ja kun tila on vakiintunut, on antitrombosyyttihoito aloitettava uudelleen mahdollisimman pian hoitavan lääkärin harkinnan mukaisesti.

9.0 KÄYTTÖOHJEET LÄÄKÄRILLE

9.1 Käyttöä edeltävä tarkastaminen

1. Tarkasta steriili pakkaus huolellisesti ennen avaamista ja tarkista, ettei steriili suoja ole vaurioitunut. Älä käytä, jos steriili pakkaus on jollain lailla vaarantunut.
2. Älä käytä viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
3. Repäise auki foliopussi ja ota sisäpussi ulos.

   Huomautus: Sisäpussin ulkopuoli EI OLE steriili. Avaa sisäpussi ja vie tai laske tuote steriiliin kenttään aseptisen menetelmän mukaisesti.
4. Ennen everolimuusia vapauttavan XIENCE Sierra -sepelvaltimostenttijärjestelmän käyttöä järjestelmä on otettava varovasti pakkauksesta ja tarkistettava taipumien, mutkien tai muiden vaurioiden varalta. Varmista, ettei stentti ulotu röntgenpositiivisia pallomerkkejä pidemmälle. Järjestelmää ei saa käyttää, jos siinä havaitaan vikaa. Stenttiä ei saa käsitellä eikä koskettaa, sillä se voi vaurioittaa pinnoitetta tai aiheuttaa stentin kontaminaatiota tai siirtymistä paikaltaan sisäänvientipallosta.

   Huomautus: älä jatka katetrin käyttöä, mikäli ruostumatonta terästä oleva proksimaalivarsi taipuu tai kiertyy missä tahansa vaiheessa everolimuusia vapauttavan XIENCE Sierra -sepelvaltimostenttijärjestelmän käyttöä.

9.2 Tarvittavat materiaalit

- Asianmukainen valtimoholkki
- Asianmukaiset ohjainkatetrit
- 2–3 ruiskua (10–20 cc)
- 1 000 yksikköä / 500 cc heparinisoitua normaalia keittosuolaliuosta
- Kääntyvä hemostaasiventtiili, jonka sisäläpimitta on vähintään 2,44 mm (0,096 tuumaa)
- 0,36 mm:n (0,014 tuuman) x 175 cm:n (vähimmäispituus) ohjainvaijeri
- Ohjainvaijerin sisäänviejä
- Varjoainetta laimennettuna tavallisella heparinisoidulla keittosuolaliuoksella suhteessa 1:1
- Täyttölaite
- Sopivan kokoinen esilaajennuksen angioplastiapallo
- Sopivan kokoinen jälkilaajennuksen jäykkä angioplastiapallo
- Kolmitiesulkuhana
- Vääntölaite
- Asianmukainen antitrombosyytti- ja antikoagulaatiolääkitys

9.3 Valmisteleminen

9.3.1 Pakkauksen poistaminen

Huomautus: Foliopussi ei ole steriili suojus. Foliopussin sisällä oleva pussi on steriili suojus. Vain sisäpussin sisältöä voi pitää steriilinä. Sisäpussin ulkopinta EI OLE steriili.

1. Poista sisäänvientijärjestelmän suojaletku varovasti sisäänvientijärjestelmän valmistelemista varten. Jos käytetään RX-sisäänvientijärjestelmää, hypoputkea ei saa taivuttaa eikä kiertää poistamisen aikana.
2. Poista tuotteen suojaholkki ja stentin suojaholkki ottamalla kiinni katetrista stenttiin nähden proksimaalisesti (pallon proksimaalisen liitoksen puolelta) ja ottamalla toisella kädellä kiinni stentin suojuksesta ja vetämällä niitä varovasti kauemmas keskustasta. Jos epätavallista vastusta tuntuu tuotteen ja stentin suojaholkkien irrottamisen yhteydessä, älä käytä tätä tuotetta, vaan vaihda se toiseen. Noudata käyttämätöntä tuotetta koskevaa palautusmenettelyä.

9.3.2 Ohjainvaijerin luumenin huuhteleminen

1. Huuhtele ohjainvaijerin luumenia heparinisoidulla keittosuolaliuoksella, kunnes nestettä tulee ulos ohjainvaijerin ulostulolovesta.

Huomautus: vältä stentin käsittelyä ohjainvaijerin luumenia huuhdellessasi, sillä tämä saattaa siirtää stenttiä paikaltaan pallossa.

9.3.3 Sisäänvientijärjestelmän valmisteleminen

1. Valmistele täyttölaite/ruisku laimennetulla varjoaineella.
2. Kiinnitä täyttölaite/ruisku sulkuhanaan ja kiinnitä se tuotteen täyttöporttiin. Varo taivuttamasta tuotteen hypoputkea täyttölaitteeseen/ruiskuun kiinnittämisen aikana.
3. Suuntaa sisäänvientijärjestelmä pystyasentoon kärki alaspäin.
4. Avaa sulkuhana sisäänvientijärjestelmään ja alipaineista 30 sekunnin ajan. Palauta neutraaliin asentoon ja anna täyttyä varjoaineella.
5. Sulje sulkuhana sisäänvientijärjestelmään. Poista kaikki ilma täyttölaitteesta/ruiskusta.
6. Toista vaiheita 3–5, kunnes kaikki ilma on poistettu. Jos kuplinta ei lopu, tuotetta ei saa käyttää.
7. Jos toimenpiteessä käytettiin ruiskua, kiinnitä valmisteltu täyttölaite sulkuhanaan.
8. Avaa sulkuhana sisäänvientijärjestelmään.
9. Jätä neutraaliin asentoon.

Huomautus: Kun sisäänvientijärjestelmä viedään suoneen, sisäänvientijärjestelmään ei saa kohdistua alipainetta. Tämä saattaa saada stentin siirtymään paikaltaan pallosta.

Huomautus: jos varressa näyttää olevan ilmaa, toista *kohdan 9.3.3 Sisäänvientijärjestelmän valmisteleminen* vaiheet 3–5, jotta stentti ei laajene epätasaisesti.

9.4 Sisäänvientitoimenpide

1. Valmistele suonen sisäänmenokohta vakiokäytäntöä noudattaen.
2. Päätöksen leesion esilaajennuksesta sopivan kokoisella pallolla tulisi perustua potilaan ja leesion ominaisuuksiin. **Jos ahtaumakohta esilaajennetaan,** rajoita PTCA-pallolla esilaajennetun alueen pituutta, jotta verisuoni ei vaurioidu XIENCE Sierra -stentin kattaman alueen ulkopuolelta.
3. Jos kyseessä ovat pitkät leesiot, mitoita stentti suonen kaikkein distaalisimman osan läpimitan mukaisesti.

Huomautus: Kun teet valintaa kahden stentin läpimitan välillä tiukoissa leesioissa, valitse läpimitaltaan pienempi stentti ja täytä. Katso yhteensopivuustiedot tuote-etiketistä.

4. Ylläpidä neutraalia painetta sisäänvientijärjestelmään kiinnitetyssä täyttölaitteessa. Avaa kääntyvää hemostaasiventtiiliä niin paljon kuin mahdollista.
5. Lataa sisäänvientijärjestelmä ohjainvaijerin proksimaaliosaan, pidä samalla ohjainvaijeria leesion päällä.
6. Vie sisäänvientijärjestelmää varovasti eteenpäin ohjainkatetriin ja ohjainvaijerin päälle kohdeleesioon. Jos käytetään RX-sisäänvientijärjestelmää, huolehdi siitä, että hypoputki pysyy suorassa. Huolehdi myös ohjainkatetrin vakaudesta ennen stenttijärjestelmän sisäänvientiä sepelvaltimoon.

Huomautus: Jos epätavallista vastusta tuntuu ennen kuin stentti tulee ulos ohjainkatetrista, älä vie järjestelmää väkisin eteenpäin. Vastus saattaa olla merkkinä ongelmasta, ja liiallisen voiman käyttö saattaa vaurioittaa stenttiä ja saada sen siirtymään paikaltaan. Pidä ohjainvaijeri paikallaan leesion alueella ja poista sisäänvientijärjestelmä ja ohjainkatetri yhtenä yksikkönä.

7. Vie sisäänvientijärjestelmää eteenpäin ohjainvaijerin päälle kohdeleesioon läpivalaisun avulla. Aseta stentti leesion poikki röntgenpositiivisten pallomerkkien avulla. Vahvista stentin sijaintikohta angiografisesti. Jos stentin sijaintipaikka ei ole optimaalinen, se on varovasti aseteltava uudelleen tai poistettava (katso *kohta 9.6 Poistotoimenpide*). Pallomerkit ilmaisevat sekä stentin reunoja että pallon lapoja. Stentin laajennusta ei saa aloittaa, jos stentti ei ole oikein paikallaan kohdeleesiossa.

Huomautus: Jos stenttijärjestelmä on poistettava ennen aktivointia, on varmistettava, että ohjainkatetri on sijoitettu samanakselisesti stentin sisäänvientijärjestelmään nähden, ja sitten vedettävä stentin sisäänvientijärjestelmä varovasti ohjainkatetriin. Jos millään hetkellä stenttiä vedettäessä kohti ohjainkatetria tuntuu epätavallista vastusta, stentin sisäänvientijärjestelmä ja ohjainkatetri on poistettava yhtenä yksikkönä. Tämä on tehtävä suoralla visualisoinnilla läpivalaisua käyttämällä.

8. Kiristä kääntyvä hemostaasiventtiili. Stentti on nyt valmis aktivoitavaksi.

9.5 Aktivointitoimenpide

HUOMIO: stentin sisäläpimitta *in vitro* sekä nimellinen paine ja nimellinen repeytymispaine on merkitty tuotetarraan.

1. Ennen aktivointia vahvista stentin oikea sijaintipaikka suhteessa kohdeleesioon röntgenpositiivisten pallomerkkien avulla.
2. Aktivoi stentti hitaasti paineistamalla sisäänvientijärjestelmää asteittain kahden (2) atm:n lisäyksin viiden (5) sekunnin välein, kunnes stentti on laajentunut kokonaan. Laajenna stentti kokonaan täyttämällä vähintään nimellispaineeseen. Hyväksytty menetelmä kohdistaa tavallisesti alustavan aktivointipaineen, joka saavuttaa stentin sisäläpimitan suunnilleen 1,1-kertaisesti viitesuonen läpimitasta (katso tuote-etiketistä stentin sisäläpimitta *in vitro*, nimellispaine ja nimellinen puhkeamispaine).
3. Jos kyseessä ovat pitkät leesiot, mitoita stentti suonen kaikkein distaalisimman osan läpimitan mukaisesti ja laajenna stentti vähintään nimellispaineeseen. Ylläpidä painetta 30 sekunnin ajan. Mikäli tarpeen, sisäänvientijärjestelmä voidaan paineistaa uudestaan tai painetta lisätä, jotta varmistetaan stentin asianmukainen asettuminen valtimoseinämään.
4. Stentin täydellisen laajenemisen aikaansaamiseksi ylläpidä painetta 30 sekunnin ajan. Stentin laajennuksen aikana tulee käyttää läpivalaisua, jotta stentin läpimitta voidaan arvioida optimaalisesti verrattuna proksimaaliseen ja distaaliseen natiivin sepelvaltimon läpimittaan (viitesuonen halkaisijoihin). Optimaalinen stentin laajennus ja oikea asettuminen edellyttävät, että stentti on täydessä kosketuksessa suonenseinämään.

Huomautus: katso *kohdasta 9.6 Poistotoimenpide* ohjeet stentin sisäänvientijärjestelmän pois vetämiseen.

5. Mikäli tarpeen, sisäänvientijärjestelmä voidaan paineistaa uudestaan tai painetta lisätä, jotta varmistetaan stentin asianmukainen asettuminen valtimoseinämään.

Huomautus: merkittyä 16 atm:n (1621 kPa) nimellistä puhkeamispainetta ei saa ylittää.

6. Peitä koko leesio ja pallolla hoidettu alue (mukaan lukien dissektiot) XIENCE Sierra -stentillä ja anna stentin peittää riittävästi myös tervettä kudosta proksimaalisesti ja distaalisesti leesioon nähden.
7. Tyhjennä pallo alipaineistamalla täyttölaitetta 30 sekunnin ajan. Varmista, että pallo on tyhjentynyt kokonaan ennen kuin yrität poistaa sisäänvientijärjestelmän. Jos epätavallista vastusta tuntuu stentin sisäänvientijärjestelmän pois vetämisen yhteydessä, kiinnitä erityistä huomiota ohjainkatetrin asentoon.

Huomautus: katso *kohdasta 9.6 Poistotoimenpide* ohjeet stentin sisäänvientijärjestelmän pois vetämiseen.

8. Vahvista stentin sijaintikohta ja aktivointi angiografisilla vakiomenettelyillä. Optimaalisten tulosten saamiseksi stentin täytyy peittää koko stentattava valtimoalue. Stentin laajennuksen aikana täytyy käyttää läpivalaisua, jotta laajennetun stentin läpimitta voidaan arvioida optimaalisesti verrattuna proksimaaliseen ja distaaliseen sepelvaltimon läpimittaan. Optimaalinen laajentuminen edellyttää, että stentti on täydessä kosketuksessa valtimon seinämän kanssa. Stentin kosketus seinämään täytyy vahvistaa angiografisella rutiinimenettelyllä tai suonensisäisellä ultraäänellä (IVUS).
9. Jos aktivoidun stentin koko ei vieläkään ole riittävä viitesuonen läpimittaan nähden, stenttiä voidaan laajentaa edelleen käyttämällä suurempaa palloa. Jos ensimmäisessä varjoainekuvauksessa stentin aktivointi ei ole optimaalinen, stenttiä voidaan laajentaa edelleen käyttämällä matalaprofiilista, jäykkää, korkean paineen pallolaajennuskatetria. Jos tämä on suoritettava, stentatun osan poikki on mentävä varovasti uudestaan prolapsoidun ohjainvaijerin avulla stentin sijaintikohtaa muuttamatta. Aktivoidut stentit on laajennettava täyteen mittaansa.

HUOMIO: stenttiä ei saa laajentaa seuraavassa annettuja mittoja suuremmaksi.

Stentin nimellinen läpimitta	Laajentamisraja
2,0–3,25 mm	**3,75 mm**
3,5–4,0 mm	**5,50 mm**

10. Jos leesion ja pallolla hoidetun alueen peittämiseen tarvitaan enemmän kuin yksi XIENCE Sierra -stentti, on suositeltavaa, että stentit limitetään riittävästi, jotta vältetään aukkokohdan mahdollinen uudelleenahtauma. Sen varmistamiseksi, että stenttien väliin ei jää aukkoja, toisen XIENCE Sierra -stentin pallomerkit on sijoitettava aktivoidun stentin sisäpuolelle ennen sen laajentamista.
11. Vahvista stentin sijaintipaikka ja angiografiset tulokset uudelleen. Täytä, kunnes stentin aktivoituminen on optimaalista.

9.6 Poistotoimenpide

Stentin sisäänvientikatetrin vetäminen pois aktivoidusta stentistä:

1. Tyhjennä pallo alipaineistamalla täyttölaitetta. Suurten ja pitkien pallojen tyhjennys kestää kauemmin (enintään 30 sekuntia) kuin pienten ja lyhyiden pallojen. Vahvista pallon tyhjentyminen läpivalaisulla ja odota vielä 10–15 sekunnin ajan.
2. Aseta täyttölaitteen paineeksi joko alipaine tai neutraali paine.
3. Aseta ohjainkatetri vakaasti aivan sepelvaltimon aukon ulkopuolelle ja kiinnitä se paikalleen. Ylläpidä ohjainvaijerin paikka koko stentatussa osassa.
4. Poista stentin sisäänvientijärjestelmä varovasti hitaalla ja vakaalla paineella.
5. Kiristä kääntyvä hemostaasiventtiili.

Jos stentin sisäänvientikatetrin pois vetämisen aikana tuntuu vastusta, paranna pallon uudelleenkietoutumista seuraavalla tavalla:

- Täytä pallo uudelleen enintään nimellispaineeseen.
- Toista edellä mainitut vaiheet 1–5.

Stentin sisäänvientijärjestelmän pois vetämisen jälkeen; stentin aktivoitumisen vahvistaminen

1. Vahvista stentin sijaintikohta ja aktivointi angiografisilla vakiomenettelyillä. Optimaalisten tulosten saamiseksi stentin täytyy peittää koko stentattava valtimoalue. Stentin laajennuksen aikana täytyy käyttää läpivalaisua, jotta laajennetun stentin läpimitta voidaan arvioida optimaalisesti verrattuna proksimaaliseen ja distaaliseen sepelvaltimon läpimittaan. Optimaalinen laajentuminen edellyttää, että stentti on täydessä kosketuksessa valtimon seinämän kanssa. Stentin kosketus seinämään täytyy vahvistaa angiografisella rutiinimenettelyllä tai suonensisäisellä ultraäänellä (IVUS).
2. Jos useampi kuin yksi XIENCE Sierra -stentti tarvitaan leesion ja pallolla hoidetun alueen peittämiseen, on suositeltavaa, että stentit limitetään riittävästi, jotta vältetään aukkokohdan mahdollinen uudelleenahtauma.
3. Sen varmistamiseksi, että stenttien väliin ei jää aukkoja, toisen XIENCE Sierra -stentin pallomerkit on sijoitettava aktivoidun stentin sisäpuolelle ennen sen laajentamista.
4. Vahvista stentin asento ja angiografiset tulokset arvioidaksesi stentattua aluetta. Täytä, kunnes stentin aktivoituminen on optimaalista. Jos jälkilaajennus on tarpeen, varmista, että stentin lopullinen läpimitta vastaa viitesuonen läpimittaa. Varmista, että stentin seinämä on kosketuksissa valtimon seinämän kanssa.

9.7 Stentattujen alueiden laajennus toimenpiteen jälkeen

1. On erittäin tärkeää varmistaa, että stentti laajenee täyteen mittaansa.
2. Jos aktivoidun stentin koko ei edelleenkään ole riittävä suhteessa suonen läpimittaan tai jos stentti ei ole täydessä kosketuksessa suonen seinämään, voidaan käyttää suurempaa palloa stentin laajentamiseksi. Stenttiä voidaan laajentaa edelleen käyttämällä matalaprofiilista, jäykkää, korkean paineen pallolaajennuskatetria. Jos tämä on suoritettava, stentatun osan poikki on mentävä varovasti uudestaan prolapsoidun ohjainvaijerin avulla stentin sijaintikohtaa muuttamatta. Pallo on kohdistettava keskelle stenttiä, eikä sitä saa laajentaa stentatun alueen ulkopuolelle.

HUOMIO: stenttiä ei saa laajentaa seuraavassa annettuja mittoja suuremmaksi.

Stentin nimellinen läpimitta	Laajentamisraja
2,0–3,25 mm	**3,75 mm**
3,5–4,0 mm	**5,50 mm**

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

10.0 SPIRIT- JA XIENCE-TUOTESARJOJEN KLIINISET TUTKIMUKSET

XIENCE Sierra EECSS perustuu seuraaviin laitteisiin: XIENCE V EECSS, XIENCE PRIME EECSS, XIENCE Xpedition EECSS ja XIENCE Alpine EECSS.

XIENCE Sierra EECSS -stentissä on käytetty samaa stenttimallia, lääkeainekoostumusta, lääkepohjustinta ja nimellistä kokonaislääkemäärää sekä samoja stentin ja pallon kontaktimateriaaleja kuin laitteissa XIENCE PRIME EECSS, XIENCE Xpedition EECSS ja XIENCE Alpine EECSS.

XIENCE Sierra EECSS eroaa XIENCE Alpine EECSS:stä stentin sisäänvientijärjestelmän osalta. XIENCE Sierra -stentin sisäänvientijärjestelmässä on käytetty samaa toimintaperiaatetta ja materiaaleja kuin muissa Abbott Vascular RX -stenttijärjestelmissä ja -sepelvaltimonlaajennuskatetreissa.

XIENCE V EECSS- ja XIENCE PRIME EECSS -laitteisiin verrattuna XIENCE Sierra EECSS:ssä on samat stentin turvallisuusmääritelmät, se sijoitetaan samaan kohtaan pallossa pallon merkkien väliin, sen kärjen sisäänvientiprofiili on samanlainen ja kartion pituus on sama XIENCE Sierra -stenteissä, joiden pituus on enintään 28 mm. Koska XIENCE Sierra on luonteeltaan samanlainen kuin XIENCE PRIME- ja XIENCE V -stentit, XIENCE Sierra EECSS:n suorituskyvyn voidaan olettaa olevan samanlainen kuin XIENCE V:n ja XIENCE PRIMEn. Tämän vuoksi kliinisen tutkimuksen tiedoista XIENCE V:n ja XIENCE PRIMEn osalta on tehty yhteenveto tässä osassa.

10.1 Kliiniset tutkimukset ennen markkinoille tuloa

XIENCE V -stentin ensisijainen turvallisuus ja tehokkuus on vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa ennen markkinoille tuloa. SPIRIT III RCT oli keskeinen satunnaistettu kliininen tutkimus (RCT), jolla vahvistettiin, ettei XIENCE V -stentti ole huonompi kuin TAXUS® Express® -stentti (TAXUS-stentti). SPIRIT IV on prospektiivinen, satunnaistettu, aktiivikontrolloitu, yksöissokkoutettu, monikeskuksinen tutkimus XIENCE V -stentistä verrattuna TAXUS Express -stenttiin (TAXUS-stentti) enintään kolmen, pituudeltaan ≤28 mm:n *de novo* -leesion hoidossa natiiveissa sepelvaltimoissa, joissa viitesuonen läpimitta on ≥2,5 mm ja ≤4,25 mm. SPIRIT IV -tutkimuksessa vahvistettiin XIENCE V -stentin paremmuus verrattuna TAXUS Express -stenttiin. SPIRIT Small Vessel (SV) -rekisteri on prospektiivinen, yksiryhmäinen, avoin, Yhdysvalloissa tehty monikeskuksinen rekisteritutkimus, jolla vahvistettiin läpimitaltaan 2,25 mm:n XIENCE V -stentin turvallisuus ja tehokkuus. SPIRIT PRIME on prospektiivinen, avoin, monikeskuksinen, ei-satunnaistettu kliininen tutkimus, jossa oli kaksi tutkimusryhmää. Siinä käytettiin pääasiallisten kokojen XIENCE PRIME- ja XIENCE PRIME LL -stenttijärjestelmiä, ja sillä vahvistettiin XIENCE PRIME- ja XIENCE PRIME LL -stenttien turvallisuus ja tehokkuus. Taulukoissa 10.1-1–10.1-4 on esitetty tutkimusten suunnitelmat, angiografiset tulokset (niiden tutkimusten osalta, joissa edellytettiin angiografista seurantaa) sekä ensisijaiset kliiniset tulokset yhden (1) vuoden kuluttua ja viimeisimmästä seurannasta.

Taulukko 10.1-1: XIENCE V:n SPIRIT-tuotesarjan kliinisen tutkimuksen suunnitelmat (ennen markkinoille tuloa)

	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	SPIRIT Small Vessel -rekisteri	Kliininen SPIRIT PRIME -tutkimus	
				Pääkokojen rekisteri	Pitkän leesion rekisteri
Tutkimustyyppi/ -suunnitelma	• Monikeskuksinen • Satunnaistettu • Yksöissokkoutettu • Aktiivikontrolloitu	• Monikeskuksinen • Satunnaistettu • Yksöissokkoutettu • Aktiivikontrolloitu	• Monikeskuksinen • Avoin • Yksiryhmäinen	• Monikeskuksinen • Avoin • Yksiryhmäinen	• Monikeskuksinen • Avoin • Yksiryhmäinen
Tutkimukseen otettujen henkilöiden määrä	Yhteensä: 1 002 XIENCE V: 668 TAXUS Express Kontrolli: 334	Yhteensä: 3 690 XIENCE V: 2 460 TAXUS Express -kontrolli: 1 230[1]	Yhteensä: 150 2,25 mm:n XIENCE V	Yhteensä: 400 XIENCE PRIME	Yhteensä: 100 XIENCE PRIME
Hoito	Enintään kaksi *de novo* -leesiota eri epikardiaalisuonissa	Enintään kolme *de novo* -leesiota, korkeintaan kaksi leesiota yhdessä epikardiaalisuonessa	Enintään kaksi *de novo* -leesiota eri epikardiaalisuonissa	Enintään kaksi *de novo* -leesiota eri epikardiaalisuonissa	Enintään kaksi *de novo* -leesiota eri epikardiaalisuonissa
Leesion koko	Viitesuonen läpimitta: ≥2,5 ≤3,75 mm Pituus: ≤28 mm	Viitesuonen läpimitta: ≥2,5 ≤4,25 mm[2] Pituus: ≤28 mm	Viitesuonen läpimitta: ≥2,25 < 2,50 mm Pituus: ≤28 mm	Viitesuonen läpimitta: ≥2,25 ≤4,25 mm Pituus: ≤22 mm	XIENCE PRIME CS: Viitesuonen läpimitta: ≥2,25 ≤4,25 mm Pituus: ≤22 mm XIENCE PRIME LL: Viitesuonen läpimitta: ≥2,5 ≤4,25 mm Pituus: >22 mm ja ≤32 mm
Ensisijainen tulosmuuttuja	Segmentin sisäinen myöhäinen irtoaminen 240 päivän kuluttua	Iskemiaperäinen kohdeleesion hoidon epäonnistuminen 1 vuoden kuluttua (sydänkuoleman, sydäninfarktin tai iskemiaperäisen kohdeahtauman revaskularisaation yhdistelmä)	TLF (kohdeleesion hoidon epäonnistuminen) 1 vuoden kuluttua	TLF (kohdeleesion hoidon epäonnistuminen) 1 vuoden kuluttua	TLF (kohdeleesion hoidon epäonnistuminen) 1 vuoden kuluttua
Toinen ensisijainen tulosmuuttuja	TVF 270 päivän kuluttua	Ei ole	Ei ole	Ei ole	Ei ole
Kliininen seuranta	30, 180, 240, 270 päivän kuluttua, 1–5 vuoden kuluttua	30, 180, 270 päivän kuluttua, 1–3 vuoden kuluttua	30 päivän kuluttua, 240 päivän kuluttua, 1–3 vuoden kuluttua	30, 180 päivän kuluttua, 1–3 vuoden kuluttua	30, 180 päivän kuluttua, 1–3 vuoden kuluttua
Angiografinen seuranta	240 päivää (N = 564)	Ei ole	240 päivää (N = 69)	Ei ole	Ei ole

[1] TAXUS-stentin ryhmässä oli yksi (1) koehenkilö, jolle asennettiin yksi (1) TAXUS® Liberté® -stentti.

[2] TAXUS-stenttejä on kaupallisesti saatavilla seuraavasti: viitesuonen läpimitta ≥2,5 mm ja ≤3,75 mm ja stentin koot enintään 3,5–4,0 mm.

Taulukko 10.1-2: SPIRIT-tuotesarjan kliinisten tutkimusten angiografiset tulokset (ennen markkinoille tuloa)

Angiografiset tulokset	SPIRIT III RCT *240 päivää*		SPIRIT Small Vessel *240 päivää*
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	2,25 mm:n XIENCE V (N = 69) (M = 69)
Stentin sisäinen myöhäinen irtoaminen (mm)	0,16 ± 0,41 (342)	0,30 ± 0,53 (158)	0,20 ± 0,40 (52)
Segmentin sisäinen myöhäinen irtoaminen (mm)	0,14 ± 0,39 (343)	0,26 ± 0,46 (158)	0,16 ± 0,41 (52)
Stentin sisäinen binäärinen uudelleenahtauma	2,3 prosenttia (8/343)	5,7 prosenttia (9/158)	3,8 prosenttia (2/52)
Segmentin sisäinen binäärinen uudelleenahtauma	4,7 prosenttia (16/344)	8,9 prosenttia (14/158)	9,6 prosenttia (5/52)

Huomautukset:

– Tiedot ovat mediaani (mm) ± vakiopoikkeama tai prosenttia (n/N).

– N on potilaiden kokonaismäärä. M on ahtaumien kokonaismäärä.

– SPIRIT III:n ja SV:n 240 päivän tuloksiin sisältyy seuranta-aika (240 + 28 päivää).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Taulukko 10.1-3: SPIRIT-tuotesarjan kliinisten tutkimusten ensisijaiset kliiniset tulokset 1 vuoden kuluttua (ennen markkinoille tuloa)

	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT Small Vessel	Kliininen SPIRIT PRIME -tutkimus	
	XIENCE V (N = 2 458)	TAXUS (N = 1 229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Pääkokojen rekisteri (N = 401)	Pitkän leesion rekisteri (N = 104)
TLF	4,0 prosenttia (97/2 416)	6,8 prosenttia (81/1 195)	5,3 prosenttia (35/655)	9,7 prosenttia (31/319)	8,1 prosenttia (11/136)	4,5 prosenttia (18/399)	7,7 prosenttia (8/104)
TVF	5,5 prosenttia (134/2 416)	7,7 prosenttia (92/1 195)	8,5 prosenttia (56/655)	11,6 prosenttia (37/319)	11,0 prosenttia (15/136)	Ei sovellu	Ei sovellu
MACE	4,1 prosenttia (98/2 416)	6,9 prosenttia (82/1 195)	6,0 prosenttia (39/655)	10,3 prosenttia (33/319)	8,1 prosenttia (11/136)	4,5 prosenttia (18/399)	7,7 prosenttia (8/104)
Kaikki kuolemat	1,0 prosenttia (25/2 416)	1,3 prosenttia (15/1 195)	1,2 prosenttia (8/657)	1,3 prosenttia (4/320)	1,5 prosenttia (2/136)	0,8 prosenttia (3/399)	1,0 prosenttia (1/104)
Sydänkuolema	0,4 prosenttia (10/2 416)	0,4 prosenttia (5/1 195)	0,8 prosenttia (5/657)	0,9 prosenttia (3/320)	1,5 prosenttia (2/136)	0,3 prosenttia (1/399)	0,0 prosenttia (0/104)
MI (sydäninfarkti)	1,9 prosenttia (45/2 416)	3,1 prosenttia (37/1 195)	2,7 prosenttia (18/655)	4,1 prosenttia (13/319)	1,5 prosenttia (2/136)	1,8 prosenttia (7/399)	4,8 prosenttia (5/104)
Sydänkuolema tai sydäninfarkti	2,2 prosenttia (54/2 416)	3,3 prosenttia (39/1 195)	3,4 prosenttia (22/655)	4,7 prosenttia (15/319)	2,9 prosenttia (4/136)	2,0 prosenttia (8/399)	4,8 prosenttia (5/104)
Iskemiaperäinen kohdeleesion uudelleenahtauma	2,3 prosenttia (56/2 416)	4,6 prosenttia (55/1 195)	3,4 prosenttia (22/655)	5,6 prosenttia (18/319)	5,1 prosenttia (7/136)	2,5 prosenttia (10/399)	2,9 prosenttia (3/104)
Iskemiaperäinen TVR, ei kohdeleesio	2,2 prosenttia (54/2 416)	2,4 prosenttia (29/1 195)	3,2 prosenttia (21/655)	4,7 prosenttia (15/319)	5,9 prosenttia (8/136)	2,8 prosenttia (11/399)	2,9 prosenttia (3/104)
Stentin tromboosi							
ARC (ehdoton/mahdollinen)	0,29 prosenttia (7/2 391)	1,10 prosenttia (13/1 181)	0,9 prosenttia (6/650)	0,6 prosenttia (2/316)	1,5 prosenttia (2/136)	0,5 prosenttia (2/399)	0,0 prosenttia (0/104)
ARC (ehdoton)	0,3 prosenttia (6/2 385)	0,8 prosenttia (10/1 183)	0,8 prosenttia (5/650)	0,3 prosenttia (1/317)	0,7 prosenttia (1/138)	0,5 prosenttia (2/399)	0,0 prosenttia (0/104)

Huomautukset:

– Kaikki tässä taulukossa esitetyt luvut ovat tutkimushenkilöiden määriä. Kohdehenkilöt on laskettu vain kerran kunkin tapahtuman osalta kullakin ajanjaksolla.

– Yhden (1) vuoden tuloksiin sisältyy seuranta-aika (365 + 28 päivää) kaikissa tutkimuksissa.

– TLF sisältää sydänkuoleman, kohdesuoneen liittyvän sydäninfarktin ja iskemiaperäisen kohdeahtauman uusintarevaskularisaation. SPIRIT SV- ja PRIME-tutkimuksissa käytettiin kliinisesti indisoitua kohdeahtauman uusintarevaskularisaatiota eikä iskemiaperäistä kohdeahtauman uusintarevaskularisaatiota.

– TVF sisältää sydänkuolemat, sydäninfarktit, iskemiaperäiset TLR:n ja TVR:n sekä ei-kohdeleesion. SPIRIT SV- ja PRIME-tutkimuksissa käytettiin kliinisesti indisoituja TLR- ja TVR-määrityksiä iskemiaperäisten TLR- ja TVR-määritysten sijaan; jälkimmäisiä käytettiin SPIRIT II-, SPIRIT III- ja SPIRIT IV -tutkimuksissa.

– MACE sisältää sydänkuolemat sydäninfarktit sekä iskemiaperäisen TLR:n.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Taulukko 10.1-4: SPIRIT-tuotesarjan kliinisten tutkimusten ensisijaiset kliiniset tulokset viimeisimmästä seurannasta (ennen markkinoille tuloa)

	SPIRIT IV *3 vuotta*		**SPIRIT III RCT** *5 vuotta*		**SPIRIT Small Vessel** *2 vuotta*	**SPIRIT PRIME Kliininen tutkimus** *1 vuosi*	
	XIENCE V (N = 2 458)	**TAXUS (N = 1 229)**	**XIENCE V (N = 669)**	**TAXUS (N = 333)**	**2,25 mm:n XIENCE V (N = 144)**	**Pääkokojen rekisteri (N = 401)**	**Pitkän leesion rekisteri (N = 104)**
TLF	9,5 prosenttia (223/2 348)	11,9 prosenttia (138/1 158)	13,4 prosenttia (81/605)	20,6 prosenttia (59/286)	8,3 prosenttia (11/133)	4,5 prosenttia (18/399)	7,7 prosenttia (8/104)
TVF	13,3 prosenttia (312/2 348)	14,5 prosenttia (168/1 158)	20,3 prosenttia (123/605)	26,6 prosenttia (76/286)	12,0 prosenttia (16/133)	Ei sovellu	Ei sovellu
MACE	9,8 prosenttia (231/2 348)	12,3 prosenttia (142/1 158)	14,4 prosenttia (87/605)	22,0 prosenttia (63/286)	8,3 prosenttia (11/133)	4,5 prosenttia (18/399)	7,7 prosenttia (8/104)
Kaikki kuolemat	3,4 prosenttia (81/2 348)	5,2 prosenttia (60/1 158)	6,0 prosenttia (37/621)	10,3 prosenttia (31/300)	1,5 prosenttia (2/133)	0,8 prosenttia (3/399)	1,0 prosenttia (1/104)
Sydänkuolema	1,4 prosenttia (34/2 348)	1,9 prosenttia (22/1 158)	2,7 prosenttia (17/621)	4,3 prosenttia (13/300)	1,5 prosenttia (2/133)	0,3 prosenttia (1/399)	0,0 prosenttia (0/104)
MI (sydäninfarkti)	3,1 prosenttia (73/2 348)	4,7 prosenttia (55/1 158)	4,6 prosenttia (28/605)	7,0 prosenttia (20/286)	1,5 prosenttia (2/133)	1,8 prosenttia (7/399)	4,8 prosenttia (5/104)
Sydänkuolema tai sydäninfarkti	4,5 prosenttia (105/2 348)	6,0 prosenttia (70/1 158)	7,1 prosenttia (43/605)	11,2 prosenttia (32/286)	3,0 prosenttia (4/133)	2,0 prosenttia (8/399)	4,8 prosenttia (5/104)
Iskemiaperäinen kohdeleesion uudelleenahtaurna	6,3 prosenttia (148/2 348)	7,9 prosenttia (92/1 158)	8,9 prosenttia (54/605)	12,9 prosenttia (37/286)	5,3 prosenttia (7/133)	2,5 prosenttia (10/399)	2,9 prosenttia (3/104)
Iskemiaperäinen TVR, ei kohdeleesio	5,6 prosenttia (132/2 348)	5,4 prosenttia (63/1 158)	8,8 prosenttia (53/605)	11,9 prosenttia (34/286)	6,8 prosenttia (9/133)	2,8 prosenttia (11/399)	2,9 prosenttia (3/104)
Stentin tromboosi							
ARC (ehdoton/mahdollinen)	0,62 prosenttia (14/2 263)	1,73 prosenttia (19/1 098)	1,5 prosenttia (9/582)	1,9 prosenttia (5/268)	1,5 prosenttia (2/132)	0,5 prosenttia (2/399)	0,0 prosenttia (0/104)
ARC (ehdoton)	0,49 prosenttia (11/2 263)	1,28 prosenttia (14/1 098)	1,2 prosenttia (7/582)	0,7 prosenttia (2/268)	0,8 prosenttia (1/132)	0,5 prosenttia (2/399)	0,0 prosenttia (0/104)

Huomautukset:

– Kaikki tässä taulukossa esitetyt luvut ovat tutkimushenkilöiden määriä. Kohdehenkilöt on laskettu vain kerran kunkin tapahtuman osalta kullakin ajanjaksolla.

– Tiedot sisältävät +28 päivän seuranta-ajan kaikissa tutkimuksissa.

– TLF sisältää sydänkuoleman, kohdesuoneen liittyvän sydäninfarktin ja iskemiaperäisen TLR:n. SPIRIT SV- ja PRIME-tutkimuksissa käytettiin kliinisesti indisoitua TLR:ää eikä iskemiaperäistä TLR:ää.

– TVF sisältää sydänkuolemat, sydäninfarktit, iskemiaperäiset TLR:n ja TVR:n sekä ei-kohdeleesion.

– MACE sisältää sydänkuolemat, sydäninfarktit sekä iskemiaperäisen TLR:n.

10.2 Kliiniset tutkimukset markkinoille tulon jälkeen

XIENCE V USA on prospektiivinen, monikeskuksinen, FDA:n määräämä, markkinoille tulon jälkeinen tutkimus, jossa arvioitiin XIENCE V EECSS -stentin jatkuvaa turvallisuutta ja tehokkuutta todellisessa käytössä sen jälkeen, kun se tuli markkinoille Yhdysvalloissa, ja jossa myös tuetaan FDA:n DAPT koskevaa aloitetta. Yksiryhmäisen SPIRIT V -tutkimuksen tavoitteena oli jatkaa XIENCE V EECSS -stentin suorituskyvyn arviointia *de novo* -sepelvaltimon leesioiden hoidossa. XIENCE V India on prospektiivinen, avoin, monikeskuksinen, havaintoihin perustuva, yksiryhmäinen rekisteri, jonka perusteella XIENCE V EECSS -stentin jatkuvaa turvallisuutta ja tehokkuutta arvioidaan kaupallisessa ja todellisessa käytössä Intiassa. Taulukossa 10.2-1–10.2-2 esitetään vastaavasti kliinisen tutkimuksen suunnitelmat, ensisijaiset kliiniset tulokset yhden (1) vuoden kuluttua ja viimeisimmän seurannan kliiniset tulokset.

Näiden markkinoille tulon jälkeisten kliinisten tutkimusten tulokset osoittivat XIENCE V -stentin turvallisuuden ja tehokkuuden todellisissa käyttötilanteissa. Lisäksi XIENCE V paransi potilaiden raportoimia hoitotuloksia (mukaan lukien parantunut elämänlaatu, vähentynyt rintakipujen esiintyvyys, parantunut rintakivun stabiilius ja fyysisten rajoitusten vähentyminen) kuuden (6) kuukauden kuluttua, ja nämä parantuneet tulokset säilyivät yhden (1) vuoden ajan sepelvaltimotautipotilailla.

Taulukko 10.2-1: SPIRIT- ja XIENCE V -tuotesarjan kliinisen tutkimuksen suunnitelmat (markkinoille tulon jälkeen)

	XIENCE V USA Vaiheen I kohortti	**XIENCE V USA Pitkäaikaisseurannan kohortti**	**XIENCE V USA AV-DAPT-kohortti**	**SPIRIT V (yksiryhmäinen tutkimus)**	**XIENCE V Intia**
Tutkimustyyppi/-suunnitelma	• Monikeskuksinen • Prospektiivinen • Yksiryhmäinen	• Monikeskuksinen • Prospektiivinen • Yksiryhmäinen	• Monikeskuksinen • Satunnaistettu • Kaksoissokkoutettu • Lumelääkekontrolloitu	• Monikeskuksinen • Prospektiivinen • Yksiryhmäinen	• Monikeskuksinen • Prospektiivinen • Yksiryhmäinen
Tutkimukseen otettujen henkilöiden määrä	8 040	4 663	868	2 663	977
Hoito	Hoito sairaalakohtaisin vakiomenetelmin	Hoito sairaalakohtaisin vakiomenetelmin	Potilaat satunnaistettiin saamaan joko tienopyridiiniä tai lumelääkettä vielä 18 kuukauden ajan yhdessä aspiriinin kanssa.	Korkeintaan yksi *de novo*, natiivi kohdeleesio suurinta epikardiaalisuonta tai sivuhaaraa kohti (ei aiempaa stentti-implanttia, ei aiempaa brakyterapiaa), korkeintaan neljä (4) suunniteltua EES:ää	Hoito sairaalakohtaisin vakiomenetelmin
Leesion koko	Ei angiografisia rajoituksia			Viitesuonen läpimitta = ≥2,25 ≤4,0 mm Pituus ≤28 mm silmämääräisesti arvioimalla	Ei angiografisia rajoituksia
Ensisijainen tulosmuuttuja	ARC ehdoton ja mahdollinen stentin tromboosi enintään 1 vuoden kuluessa	ARC ehdoton ja mahdollinen stentin tromboosi 1 vuodesta 5 vuoteen	MACE (kaikki kuolemat, sydäninfarkti ja aivohalvaus) 12–33 kuukauden kuluttua	Yhdistelmäluku kaikista kuolemista, sydäninfarkteista, TVR:stä 30 päivän kuluessa	ARC ST (ehdoton/ mahdollinen) 1 vuoden kuluttua ja sen jälkeen vuosittain 3 vuoden ajan
Toinen ensisijainen tulosmuuttuja	Sydänkuolema tai sydäninfarkti 1 vuoden kuluttua	Sydänkuolema tai sydäninfarkti 1 vuodesta 5 vuoteen	ARC ehdoton ja mahdollinen ST 12–33 kuukauden kuluttua	Ei ole	Sydänkuolema ja sydäninfarkti 1 vuoden kuluttua
Kliininen seuranta	14, 30, 180 päivän ja 1 vuoden kuluttua	2, 3 ja 4 vuoden kuluttua	15, 24, 30 ja 33 kuukauden kuluttua	30 päivän ja 1 ja 2 vuoden kuluttua	14, 30, 180 päivän ja 1, 2 ja 3 vuoden kuluttua
Angiografinen seuranta	Ei ole	Ei ole	Ei ole	Ei ole	Ei ole

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Taulukko 10.2-2: SPIRIT- ja XIENCE V -tuotesarjan tutkimusten ensisijaiset kliiniset tulokset (markkinoille tulon jälkeen)

	XIENCE V USA Vaihe I *1 vuosi*	SPIRIT V (yksiryhmäinen tutkimus)		XIENCE V Intia	
		1 vuosi	*2 vuotta*	*1 vuosi*	*2 vuotta*
	XIENCE V (N = 8 040)	**XIENCE V (N = 2 663)**	**XIENCE V (N = 2 663)**	**XIENCE V (N = 990)**	**XIENCE V (N = 990)**
Kohdeleesion hoidon epäonnistuminen (ARC)	9,4 prosenttia (707/7 522)	5,25 prosenttia (138/2 627)	7,49 prosenttia (192/2 562)	2,4 prosenttia (24/986)	3,4 prosenttia (32/942)
TLF	6,8 prosenttia (513/7 505)	Ei sovellu	Ei sovellu	Ei sovellu	Ei sovellu
Kaikki kuolemat, sydäninfarktit (ARC) ja TVR:t	Ei sovellu	7,04 prosenttia (185/2 627)	10,34 prosenttia (265/2 562)	Ei sovellu	Ei sovellu
Sydänkuolema tai sydäninfarkti (ARC)	7,2 prosenttia (545/7 522)	4,23 prosenttia (111/2 627)	5,74 prosenttia (147/2 562)	1,9 prosenttia (19/986)	2,8 prosenttia (26/942)
Sydänkuolema tai sydäninfarkti	3,3 prosenttia (249/7 505)	Ei sovellu	Ei sovellu	Ei sovellu	Ei sovellu
Kohdeleesion revaskularisaatio	4,6 prosenttia (349/7 522)	1,90 prosenttia (50/2 627)	3,04 prosenttia (78/2 562)	1,2 prosenttia (12/986)	1,5 prosenttia (14/942)
TVR, ei kohdeleesion revaskularisaatio	2,3 prosenttia (176/7 522)	1,45 prosenttia (38/2 627)	2,26 prosenttia (58/2 562)	0,1 prosenttia (1/986)	0,1 prosenttia (1/942)
Kaikki kuolemat	2,6 prosenttia (194/7 522)	1,71 prosenttia (45/2 627)	2,97 prosenttia (76/2 562)	0,9 prosenttia (9/986)	1,7 prosenttia (16/942)
Sydänkuolema	1,4 prosenttia (108/7 522)	1,10 prosenttia (29/2 627)	1,87 prosenttia (48/2 562)	0,9 prosenttia (9/986)	1,7 prosenttia (16/942)
Kaikki sydäninfarktit (ARC)	6,3 prosenttia (475/7 522)	3,54 prosenttia (93/2 627)	4,45 prosenttia (114/2 562)	1,3 prosenttia (13/986)	1,6 prosenttia (15/942)
Kaikki sydäninfarktit	2,2 prosenttia (162/7 505)	Ei sovellu	Ei sovellu	Ei sovellu	Ei sovellu
Stentin tromboosi					
ARC (ehdoton/mahdollinen)	0,81 prosenttia (60/7 380)	0,65 prosenttia (17/2 607)	0,79 prosenttia (20/2 523)	0,51 prosenttia (5/986)	0,53 prosenttia (5/939)
ARC (ehdoton)	0,54 prosenttia (40/7 380)	Ei sovellu	Ei sovellu	0,41 prosenttia (4/986)	0,43 prosenttia (4/939)

Huomautukset:

– Kaikki tässä taulukossa esitetyt luvut ovat tutkimushenkilöiden määriä. Kohdehenkilöt on laskettu vain kerran kunkin tapahtuman osalta kullakin ajanjaksolla.

– XIENCE V USA:n yhden (1) vuoden tiedot sisältävät 42 päivän ajanjakson tai viimeisen satunnaistamispäivän, jos ilmeni aiemmin kuin 407 päivää ennen toisen tutkimusvaiheen alkua. XIENCE V Intian kahden (1) vuoden tiedot sisältävät 47 päivän ajanjakson. SPIRIT V:n kahden (1) vuoden tiedot sisältävät 28 päivän ajanjakson.

– SPIRIT V:n kahden (2) vuoden tiedot sisältävät 28 päivän ajanjakson. XIENCE V Intian kahden (2) vuoden tiedot sisältävät 47 päivän ajanjakson.

– TLF (ARC) sisältää sydänkuoleman, kohdesuoneen liittyvän sydäninfarktin (ARC-määrityksen mukainen) ja kliinisesti indisoidun TLR:n. TLF sisältää sydänkuoleman, kohdesuoneen liittyvän sydäninfarktin (tutkimussuunnitelman määrityksen mukainen) ja kliinisesti indisoidun TLR:n.

10.3 Kliinisten tutkimusten yhdistelmäanalyysi stentin tromboosista kaksoisantitrombosyyttihoidon keskeyttämisen tai lopettamisen jälkeen

XIENCE-tuotesarjan stentit ovat osoittaneet turvallisuutta ja tehokkuutta useissa tutkimuksissa vakioriskin / alhaisen riskin ja korkeamman riskin potilailla todellisessa käytössä. Ne ovat myös osoittaneet alhaisia stentin tromboosilukuja.

Tähän sisältyvät potilaat, jotka lopettivat tai keskeyttivät kaksoisantitrombosyyttihoidon (DAPT) yhden (1) kuukauden kuluttua sepelvaltimostentin implantoinnin jälkeen. Alla kuvattuja kliinisiä tutkimuksia ja/tai julkaistua kirjallisuutta on analysoitu stentin tromboosin osalta suhteutettuna kaksoisantitrombosyyttihoitoon.

Tiedot (taulukko 10.3-1) ovat peräisin ennen markkinoille tuloa ja markkinoille tulon jälkeen tehtyjen seuraavien tutkimusten potilastason yhdistelmäanalyysistä:

Ennen markkinoille tuloa: SPIRIT II, SPIRIT III, SPIRIT IV

Markkinoille tulon jälkeen: SPIRIT V, SPIRIT Women, XIENCE V USA, XIENCE V Intia

Taulukko 10.3-1: Stentin tromboosi (ARC ehdoton/mahdollinen) kaksoisantitrombosyyttihoidon keskeyttämisen/lopettamisen seurauksena 730 päivän kuluessa vs. ei keskeytystä; yhdistelmätiedot ennen markkinoille tuloa ja markkinoille tulon jälkeen tehdystä seitsemästä (7) tutkimuksesta

	7 tutkimusta yhdistettynä (2 vuoden tulokset) N = 11 219		
	Kaksoisantitrombosyyttihoito keskeytetty ≤30 päivän kuluessa	**Kaksoisantitrombosyyttihoito keskeytetty >30–730 päivän kuluessa**	**Kaksoisantitrombosyyttihoitoa ei keskeytetty**
Uusi stentin tromboosi (ehdoton/ mahdollinen)	**2,51 prosenttia (12/478)**	**0,38 prosenttia (13/3 445)**	**0,66 prosenttia (44/6 648)**

11.0 TOIMITUSTAPA

Steriili – Tämä laite on steriloitu eteenioksidikaasulla. Pyrogeeniton. Ei saa käyttää, jos pakkaus on avattu tai vaurioitunut.

Tätä kertakäyttöistä laitetta ei voi käyttää uudelleen toiselle potilalle, sillä sitä ei ole suunniteltu toimimaan käyttötarkoituksen mukaisesti ensimmäisen käytön jälkeen. Toistuvan käytön, puhdistuksen ja/tai uudelleensteriloinnin aiheuttamat mekaaniset, fyysiset ja/tai kemialliset muutokset voivat vaurioittaa laitteen rakennetta ja/tai materiaaleja ja aiheuttaa kapeista koloista ja/tai väleistä aiheutuvaa kontaminaatiota, heikentää laitteen käyttöturvallisuutta ja/tai aiheuttaa toimintahäiriöitä. Alkuperäisten pakkausmerkintöjen puuttuminen saattaa johtaa väärinkäyttöön ja hävittää välineen jäljitettävyyden. Alkuperäisen pakkauksen puuttuminen voi johtaa laitevaurioon, steriiliyden menetykseen ja potilaan ja/tai käyttäjän vammautumisriskiin.

Sisältö – yksi (1) everolimuusia vapauttava XIENCE Sierra -sepelvaltimostenttijärjestelmä.

Säilytys – Säilytettävä viileässä, pimeässä ja kuivassa paikassa. Suojattava valolta. Saa poistaa pakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä. Säilytettävä 25 °C:n (77 °F) lämpötilassa; poikkeamat sallittu 15–30 °C (59–86 °F).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

THIS PAGE INTENTIONALLY LEFT BLANK

ТАЗИ СТРАНИЦА УМИШЛЕНО Е ОСТАВЕНА ПРАЗНА

PAGINĂ LĂSATĂ INTENȚIONAT LIBERĂ

ЭТА СТРАНИЦА НАМЕРЕННО ОСТАВЛЕНА ПУСТОЙ

TÄMÄ SIVU TARKOITUKSELLA TYHJÄ

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

THIS PAGE INTENTIONALLY LEFT BLANK

ТАЗИ СТРАНИЦА УМИШЛЕНО Е ОСТАВЕНА ПРАЗНА

PAGINĂ LĂSATĂ INTENȚIONAT LIBERĂ

ЭТА СТРАНИЦА НАМЕРЕННО ОСТАВЛЕНА ПУСТОЙ

TÄMÄ SIVU TARKOITUKSELLA TYHJÄ

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

THIS PAGE INTENTIONALLY LEFT BLANK

ТАЗИ СТРАНИЦА УМИШЛЕНО Е ОСТАВЕНА ПРАЗНА

PAGINĂ LĂSATĂ INTENȚIONAT LIBERĂ

ЭТА СТРАНИЦА НАМЕРЕННО ОСТАВЛЕНА ПУСТОЙ

TÄMÄ SIVU TARKOITUKSELLA TYHJÄ

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

THIS PAGE INTENTIONALLY LEFT BLANK

ТАЗИ СТРАНИЦА УМИШЛЕНО Е ОСТАВЕНА ПРАЗНА

PAGINĂ LĂSATĂ INTENȚIONAT LIBERĂ

ЭТА СТРАНИЦА НАМЕРЕННО ОСТАВЛЕНА ПУСТОЙ

TÄMÄ SIVU TARKOITUKSELLA TYHJÄ

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

THIS PAGE INTENTIONALLY LEFT BLANK

ТАЗИ СТРАНИЦА УМИШЛЕНО Е ОСТАВЕНА ПРАЗНА

PAGINĂ LĂSATĂ INTENȚIONAT LIBERĂ

ЭТА СТРАНИЦА НАМЕРЕННО ОСТАВЛЕНА ПУСТОЙ

TÄMÄ SIVU TARKOITUKSELLA TYHJÄ

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

THIS PAGE INTENTIONALLY LEFT BLANK

ТАЗИ СТРАНИЦА УМИШЛЕНО Е ОСТАВЕНА ПРАЗНА

PAGINĂ LĂSATĂ INTENȚIONAT LIBERĂ

ЭТА СТРАНИЦА НАМЕРЕННО ОСТАВЛЕНА ПУСТОЙ

TÄMÄ SIVU TARKOITUKSELLA TYHJÄ

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

THIS PAGE INTENTIONALLY LEFT BLANK

ТАЗИ СТРАНИЦА УМИШЛЕНО Е ОСТАВЕНА ПРАЗНА

PAGINĂ LĂSATĂ INTENȚIONAT LIBERĂ

ЭТА СТРАНИЦА НАМЕРЕННО ОСТАВЛЕНА ПУСТОЙ

TÄMÄ SIVU TARKOITUKSELLA TYHJÄ

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Abbott Vascular
3200 Lakeside Drive
Santa Clara, CA 95054 USA

CUSTOMER SERVICE
TEL: (800) 227-9902
FAX: (800) 601-8874
Outside USA TEL: (951) 914-4669
Outside USA FAX: (951) 914-2531

EC REP

Abbott Vascular International BVBA
Park Lane, Culliganlaan 2B
1831 Diegem, BELGIUM
TEL: + 32 2 714 14 11
FAX: + 32 2 714 14 12

©2017 Abbott

Abbott

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

XIENCE PRO™[A]

Стент-система коронарная, выделяющая лекарственный препарат эверолимус

PPL2125286-03 (2022-07-26) **Русский** / **Russian**

CE 2797

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
Содержание

1.0 ОПИСАНИЕ УСТРОЙСТВА
Таблица 1-1. Наименование и размеры изделия
Таблица 1-2. XIENCE PRO[A], коронарные стенты, выделяющие эверолимус: состав стентов и покрытий
Таблица 1-3. Спецификации устройства *in vitro*
2.0 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
3.0 ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ
4.0 ПРЕДПОЛАГАЕМЫЙ ПОЛЬЗОВАТЕЛЬ И ОБУЧЕНИЕ ПОЛЬЗОВАТЕЛЕЙ
5.0 ПРЕДПОЛАГАЕМАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПОЛЬЗА
6.0 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
7.0 ПРЕДПОЛАГАЕМЫЙ СРОК СЛУЖБЫ УСТРОЙСТВА
8.0 ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ
9.0 ОГРАНИЧЕНИЯ
10.0 МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ
10.1 Работа со стентом
10.2 Установка стента
10.3 Использование в сочетании с другими процедурами
10.4 Извлечение стента/системы
10.5 После имплантации
10.6 Применение у особых категорий пациентов
10.6.1 Беременность
10.6.2 Лактация
10.6.3 Применение у детей
10.7 Взаимодействие с лекарственными препаратами
10.7.1 Взаимодействие с лекарственными препаратами или иными веществами
10.7.2 Потенциальная иммуносупрессия
10.7.3 Потенциальное повышение уровня содержания липидов
10.7.4 Беременность
10.7.5 Лактация
10.8 Канцерогенность, генотоксичность и репродуктивная токсичность
10.9 Вещества ограниченного применения
10.10 Информация о безопасном применении магнитно-резонансной томографии (МРТ)
11.0 ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ
12.0 ОТЧЕТ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОСЛЕДСТВИЯХ
13.0 СВОДНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О БЕЗОПАСНОСТИ И КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИКАХ
14.0 ОТБОР И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ
14.1 Определение лечебной тактики
15.0 ИНФОРМАЦИЯ О КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ
15.1 Осмотр перед использованием
15.2 Необходимые материалы
15.3 Подготовка
15.3.1 Извлечение из упаковки
15.3.2 Промывание просвета для проводника
15.3.3 Подготовка системы доставки
15.4 Процедура доставки
15.5 Процедура раскрытия
15.6 Процедура извлечения
15.7 Дилатация стентированных сегментов после раскрытия стента
15.8 Карта имплантации пациента
16.0 КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ СЕРИЙ SPIRIT И XIENCE
16.1 Клинические испытания до выпуска изделия на рынок
Таблица 16.1-1. Дизайн клинических испытаний стентов XIENCE V серии SPIRIT (до выпуска на рынок)
Таблица 16.1-2. Результаты ангиографии, полученные при клинических испытаниях серии SPIRIT (до выпуска на рынок)
Таблица 16.1-3. Основные клинические исходы через 1 год после начала клинических испытаний серии SPIRIT (до выпуска на рынок)
Таблица 16.1-4. Основные клинические исходы: последние данные периода послеоперационного наблюдения в рамках клинических испытаний серии SPIRIT (до выпуска на рынок)
16.2 Клинические испытания после выпуска изделия на рынок
Таблица 16.2-1. Дизайн клинических испытаний серий SPIRIT и XIENCE V (после выпуска на рынок)
Таблица 16.2-2. Основные клинические исходы серий клинических испытаний SPIRIT и XIENCE V (после выпуска на рынок)
16.3 Показания к назначению одномесячной (не более 28 суток) ДАТТ
Таблица 16.3-1. Результаты оценки первичной и значимых вторичных конечных точек — все случаи смерти / все ИМ и кровотечения типа 2–5 по классификации BARC в период 1–6 месяцев у пациентов, завершивших 1 месяц терапии
Таблица 16.3-2. Стратифицированный по PS анализ частоты кровотечений типа 3–5 по классификации BARC в течение 1–6 месяцев у пациентов, завершивших 1 месяц терапии
Таблица 16.3-3. Тромбоз стента в период 1–6 месяцев среди пациентов, завершивших 1 месяц терапии (без стратификации по PS)
17.0 ФОРМА ВЫПУСКА И КОМПЛЕКТАЦИЯ

1.0 ОПИСАНИЕ УСТРОЙСТВА

XIENCE PRO™[A], стент-система коронарная, выделяющая лекарственный препарат эверолимус (Everolimus Eluting Coronary Stent System, система EECSS), — это медицинское изделие, которое представляет собой

предварительно установленный на системе доставки стент XIENCE PRO[A] из кобальтохромового сплава (CoCr) L-605 с двухслойным покрытием — слоем основы и слоем матрицы лекарственного препарата. Слой основы состоит из поли-н-бутилметакрилата (poly n-butyl methacrylate, PBMA), неактивного полимера, улучшающего адгезию между стентом и слоем матрицы лекарственного препарата. Слой матрицы лекарственного препарата состоит из сополимера поливинилиденфторида и гексафторпропилена (poly vinylidene fluoride-co-hexafluoropropylene, PVDF-HFP), смешанного с антипролиферативным лекарственным препаратом эверолимусом.

Серия данных изделий включает указанное далее.

Таблица 1-1. Наименование и размеры изделия

Наименование изделия	Базовый идентификатор UDI-DI	Диаметр стента (мм)	Длина стента (мм)
XIENCE PRO[A]	8717648DES0001TC	2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25; 3,5; 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28
		2,5; 2,75; 3,0; 3,25; 3,5; 4,0	33, 38

Масса стента из кобальтохромового сплава (CoCr) L-605, доступная доза эверолимуса и содержание PVDF-HFP и PBMA на стенте различаются в зависимости от размера указанным далее образом.

Таблица 1-2. XIENCE PRO[A], коронарные стенты, выделяющие эверолимус: состав стентов и покрытий

Диаметр стента (мм)	Длина стента (мм)	Масса стента из кобальтохромового сплава L-605 (мг)	Доза препарата (мкг)	PVDF-HFP (мкг)	PBMA (мкг)
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	8	7,5	40	194,8	43,7
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	12	11,3	60	296,6	66,5
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	15	13,9	74	364,4	81,7
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	18	16,4	88	432,2	97,0
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	23	20,2	109	534,0	119,8
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	28	25,3	137	669,7	150,2
2,5; 2,75; 3,0; 3,25	33	29,1	157	771,5	173,1
2,5; 2,75; 3,0; 3,25	38	34,2	185	907,1	203,5
3,5; 4,0	8	9,9	50	244,1	54,8
3,5; 4,0	12	14,8	75	366,1	82,1
3,5; 4,0	15	18,1	91	447,4	100,4
3,5; 4,0	18	23,0	116	569,4	127,7
3,5; 4,0	23	28,0	141	691,3	155,1
3,5; 4,0	28	34,5	174	853,9	191,6
3,5; 4,0	33	39,5	199	975,9	218,9
3,5; 4,0	38	46,0	232	1138,5	255,4

- Две рентгеноконтрастные метки в нижней части баллона позволяют отслеживать рабочую длину баллона и длину раскрытого стента во время рентгеноскопии.
- Две проксимальные метки на стержне системы доставки (расположенные на 95 и 105 см проксимальнее дистального конца) указывают на положение системы доставки относительно конца проводникового катетера при использовании плечевого или бедренного доступа. Рабочая длина катетера составляет 145 см.
- Месторасположение выходного желобка для проводника на стержне отмечено изменением цвета стержня.

Таблица 1-3. Спецификации устройства *in vitro*

Диаметр стента (мм)	Длина стента (мм)	* Минимальный диаметр совместимого проводникового катетера (внутренний диаметр)	** Номинальное давление для раскрытия стента *in vitro*		Давление разрыва баллона (ДРБ)		Соотношение площади ячеек стента к общей площади стента (%)
			(атм)	кПа	(атм)	кПа	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28	5 F (0,056 дюйма / 1,42 мм)	10	1013	18	1824	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28	5 F (0,056 дюйма / 1,42 мм)	10	1013	18	1824	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056 дюйма / 1,42 мм)	10	1013	18	1824	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056 дюйма / 1,42 мм)	10	1013	18	1824	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056 дюйма / 1,42 мм)	10	1013	18	1824	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056 дюйма / 1,42 мм)	10	1013	18	1824	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056 дюйма / 1,42 мм)	10	1013	18	1824	85
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33	5 F (0,056 дюйма / 1,42 мм)	10	1013	18	1824	87
4,0	38	6 F (0,066 дюйма / 1,68 мм)	10	1013	18	1824	87

* Эквивалентные значения в единицах измерения френч (F) приведены в отдельных спецификациях производителя.

** Убедитесь в полном раскрытии стента (см. *п. 15.5 «Процедура раскрытия»*). Давление для раскрытия должно рассчитываться исходя из характеристик пораженного участка.

2.0 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Стент-система коронарная XIENCE PRO™[A], выделяющая лекарственный препарат эверолимус, предназначена для расширения диаметра просвета коронарных сосудов в указанных далее случаях.

- Для лечения пациентов с ишемической болезнью сердца с наличием симптомов, возникшей вследствие формирования *de novo* отдельных пораженных участков в нативных коронарных артериях.
- Для восстановления кровотока в коронарных артериях у пациентов с острым инфарктом миокарда в течение первых 12 часов после появления симптомов.
- Для лечения пациентов (мужчин и женщин) с сопутствующим сахарным диабетом, острым коронарным синдромом, поражением двух сосудов (по одному участку поражения в двух разных эпикардиальных сосудах), участками поражения в мелких коронарных сосудах; при наличии участков поражения, вмешательство на которых приведет к блокированию кровотока в боковых ветвях (участки поражения в месте отхождения боковых ветвей диаметром < 2 мм или стеноз в области устья < 50 %); для лечения пожилых пациентов (≥ 65 лет).
- Для лечения пациентов с высоким риском кровотечения (ВРК), находящихся на двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) в течение не более 28 суток.
- Для лечения пациентов с рестенозом стентированных участков коронарных артерий; с поражениями коронарной артерии с хронической полной окклюзией (определяемыми как поражения коронарной артерии со степенью кровотока 0 по шкале TIMI продолжительностью более 3 месяцев); с поражениями коронарной артерии в области бифуркации.

Во всех случаях длина пораженного участка, подлежащего лечению, не должна превышать номинальную длину стента (8 мм, 12 мм, 15 мм, 18 мм, 23 мм, 28 мм, 33 мм или 38 мм) при должном диаметре просвета сосуда от ≥ 2,00 мм до ≤ 4,25 мм.

3.0 ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Стент-система коронарная XIENCE PRO™[A], выделяющая лекарственный препарат эверолимус, предназначена для расширения диаметра просвета коронарных сосудов в указанных далее случаях.

4.0 ПРЕДПОЛАГАЕМЫЙ ПОЛЬЗОВАТЕЛЬ И ОБУЧЕНИЕ ПОЛЬЗОВАТЕЛЕЙ

Устройство разработано для использования интервенционным кардиологом, интервенционным радиологом, сосудистым хирургом или другим врачом, который прошел обучение методам сердечно-сосудистого вмешательства, в лаборатории катетеризации сердца или хирургическом кабинете, с использованием оборудования для визуализации, посредством чрескожных методов или хирургического доступа в целях лечения атеросклеротического сужения коронарных артерий.

5.0 ПРЕДПОЛАГАЕМАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПОЛЬЗА

Ниже приведены предполагаемые клинические преимущества стент-системы коронарной XIENCE PRO™[A], выделяющей лекарственный препарат эверолимус, при наличии показаний со стороны коронарных артерий.

- Улучшение исходов реваскуляризации по сравнению с медикаментозным лечением.
- Улучшение исходов в результате использования стентов нового поколения, выделяющих лекарственный препарат, по сравнению с другими устройствами для чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).
- Отсутствие повышения риска ишемии, низкий риск массивного кровотечения (типа 3–5 по классификации Академического исследовательского консорциума по кровотечениям (Bleeding Academic Research Consortium, BARC)) с более короткой длительностью ДАТТ для лечения пациентов с высоким риском кровотечения (ВРК).

6.0 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Применение стент-системы коронарной XIENCE PRO™[A], выделяющей лекарственный препарат эверолимус, противопоказано в указанных далее случаях.

- У пациентов с гиперчувствительностью или противопоказаниями к эверолимусу или родственным в структурном отношении веществам либо с известной гиперчувствительностью к компонентам стента (кобальт, хром, никель, вольфрам, метакриловый полимер и фторполимер), а также у пациентов с гиперчувствительностью к контрастному веществу.
- У пациентов с непереносимостью (включая аллергию или гиперчувствительность) антикоагулянтов, используемых в ходе процедуры, или антитромбоцитарной терапии, применяемой после ее проведения.

7.0 ПРЕДПОЛАГАЕМЫЙ СРОК СЛУЖБЫ УСТРОЙСТВА

XIENCE PRO™[A], стент-система коронарная, выделяющая лекарственный препарат эверолимус, — это медицинское изделие, имплантируемое для расширения диаметра просвета коронарной артерии при частично или полностью окклюзирующих поражениях стенозированных коронарных сосудов (поражениях *de novo* или в сосудах с рестенозом).

Ожидаемый срок службы стент-системы коронарной XIENCE PRO[A], выделяющей лекарственный препарат эверолимус, составляет не менее 10 лет.

Стент-системы коронарные XIENCE PRO[A], выделяющие лекарственный препарат эверолимус, не предназначены для удаления после имплантации.

8.0 ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ

- XIENCE PRO™[A], коронарный стент, выделяющий эверолимус, и система доставки устройства предназначены только для одноразового использования. Не использовать повторно. Не подвергать повторной обработке или повторной стерилизации. Обратите внимание на дату истечения срока годности («Использовать до») на упаковке продукта. Повторное использование, повторная обработка или повторная стерилизация могут нарушить структурную целостность устройства и (или) системы доставки и (или) привести к отказу устройства, что может стать причиной травмы, заболевания или смерти пациента. Повторное использование, повторная обработка или повторная стерилизация могут также создать риск загрязнения устройства и (или) стать причиной инфицирования пациента либо перекрестного инфицирования, включая, помимо прочего, передачу инфекционного (-ых) заболевания (-ий) от одного пациента к другому. Загрязнение устройства и (или) системы доставки может привести к травме, заболеванию или смерти пациента.
- После выполнения процедуры следует назначить антитромбоцитарную терапию (см. *п. 14.1 «Определение лечебной тактики»*).
- Данное изделие не следует применять у пациентов, которые с большой вероятностью не будут соблюдать режим проведения рекомендуемой антитромбоцитарной терапии.
- Вмешательство должно проводиться только по строгим показаниям, поскольку при использовании данного устройства существует риск развития тромбоза стента, сосудистых осложнений и (или) кровотечений.
- Не рекомендуется установка устройства у пациентов с поражением сосуда, при котором невозможно полное раздувание ангиопластического баллона.
- Коронарный стент XIENCE PRO[A], выделяющий эверолимус, покрыт эверолимусом и полимерным покрытием по всей длине имплантируемого стента.

  Дистальная и средняя части устройства, конец и конические сегменты баллона покрыты гидрофильным покрытием HYDROCOAT™.

  См. *п. 15.3 «Подготовка»* для получения дополнительной информации о том, как подготовить и использовать это устройство, чтобы обеспечить его правильную работу. Несоблюдение предостережений, указанных в этом разделе, может привести к повреждению покрытия изделия, что может потребовать дополнительного вмешательства или вызвать серьезные нежелательные последствия.

9.0 ОГРАНИЧЕНИЯ

Имплантация стента должна проводиться только врачами, прошедшими специальную подготовку.

10.0 МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

10.1 Работа со стентом

- Извлечение стента должно выполняться в тех медицинских учреждениях, где есть возможность проведения экстренного аортокоронарного шунтирования (АКШ).
- **Пакет из фольги не обеспечивает стерильность.** Стерильность обеспечивает только внутренний конверт (пакет), вложенный в пакет из фольги. **Стерильным считается только содержимое внутреннего пакета. Наружная поверхность внутреннего пакета НЕСТЕРИЛЬНА.**
- Перед использованием системы необходимо убедиться в отсутствии повреждений внутренней упаковки и нарушения стерильности.
- Необходимо отслеживать положение кончика проводникового катетера в процессе доставки и раскрытия стента, а также извлечения баллона. Перед извлечением системы доставки стента визуально — с помощью рентгеноскопии — убедитесь, что баллон полностью сдут, во избежание продвижения проводникового катетера в сосуд и последующего повреждения артерии.
- Следует соблюдать особую осторожность, чтобы избежать касания стента или смещения его относительно баллона. Это особенно важно при извлечении катетера из упаковки, размещении его на проводнике, а также продвижении через переходник вращающегося гемостатического клапана и через разъем проводникового катетера.
- **Не касайтесь стента, не держите его в руках и не выполняйте с ним какие-либо манипуляции,** поскольку это может повредить его покрытие, привести к загрязнению или смещению стента относительно баллона системы доставки.
- Не протирайте устройство сухой марлей и не допускайте чрезмерно интенсивного протирания, так как это может повредить покрытие устройства.
- Не используйте спирт, антисептические растворы или другие растворители для предварительной обработки устройства, поскольку это может вызвать непредсказуемые изменения покрытия, которые могут повлиять на безопасность и функциональность устройства.
- Не допускайте замачивания коронарного стента XIENCE PRO™[A], выделяющего эверолимус. См. инструкции в *п. 15.3.2 «Промывание просвета для проводника»*.
- Для раздувания баллона следует использовать только специально предназначенные растворы. Не используйте воздух или другие газовые смеси для раздувания баллона, поскольку это может привести к его неравномерному расширению и затруднить раскрытие стента. При использовании газообразной среды для раздувания в случае разрыва баллона существует риск воздушной эмболии и (или) травмирования сосуда.
- После использования устройство, его принадлежности и упаковку следует надлежащим образом распределить по категориям для утилизации (например, биологически опасные, острые предметы, неопасные отходы и т. д.) и аккуратно утилизировать в соответствии с процедурами учреждения и применимыми законами и постановлениями.

10.2 Установка стента

- Используйте проводниковые катетеры с размерами просвета, подходящими для системы доставки стента.
- Операции по подготовке системы доставки к установке стента или предварительному раздуванию баллона системы до раскрытия стента следует выполнять только в строгом соответствии с приведенными указаниями. Для промывки баллона используйте методику, описанную в *п.* 15.3.3 «Подготовка системы доставки».
- Если проводится предилатация, следует использовать баллон соответствующего размера. Иначе могут возникнуть трудности с установкой стента и осложнения в ходе проведения процедуры.
- Решение о выполнении предилатации пораженного участка с помощью баллона соответствующего размера принимается исходя из характеристик конкретного пациента и пораженного участка. В реальных условиях было доказано, что в случае использования устройств длиной до 28 мм прямое стентирование при менее сложных поражениях коронарных артерий с помощью аналогичного устройства столь же эффективно и безопасно, как и стентирование с предилатацией. При проведении предилатации ограничьте длину участка предилатации с помощью баллона для чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА), чтобы предотвратить повреждение сосуда за пределами участка установки стента.
- При вводе системы доставки в сосуд не создавайте в ней отрицательное давление. В противном случае это может привести к смещению стента относительно баллона.
- Запрещается поворачивать катетер вокруг его оси более чем на один (1) полный оборот.
- Имплантация стента может привести к расслоению стенки сосуда дистальнее и (или) проксимальнее стента и вызвать внезапное закрытие просвета / полную окклюзию сосуда, что потребует дополнительного вмешательства (например, выполнения АКШ, дальнейшей дилатации, установки дополнительных стентов или др.).
- Нераскрытый стент можно втянуть обратно в проводниковый катетер только один раз. После втягивания нераскрытого стента в проводниковый катетер его повторное введение в артерию недопустимо. Последующее продвижение стента внутрь или наружу через дистальный конец проводникового катетера недопустимо, поскольку втягивание стента в проводниковый катетер может привести к повреждению или смещению стента.
- В случае возникновения сопротивления в процессе извлечения нераскрытой коронарной стент-системы необходимо придерживаться инструкций, приведенных в *п. 10.4 «Извлечение стента/системы»*.
- Не расширяйте стент до тех пор, пока он не будет правильно расположен в сосуде (см. *п. 10.4 «Извлечение стента/системы»*).
- Диаметр раздутого баллона системы, используемой для раскрытия стента, должен быть приблизительно равен диаметру сосуда. Превышение диаметра стента может привести к разрыву сосуда. Для того чтобы обеспечить полное раскрытие стента, в баллоне необходимо создать давление не ниже номинального.
- Не следует превышать давление разрыва баллона (ДРБ), указанное на этикетке изделия. Необходимо следить за давлением в баллоне в процессе его накачивания. Создание в баллоне давления, превышающего значение, указанное на этикетке изделия, может привести к разрыву баллона и повреждению интимы с расслоением стенки сосуда.
- Баллон системы доставки стента достаточно прочен для раскрытия стента без разрыва, однако разрыв баллона по окружности дистальнее стента и до полного раскрытия стента может привести к сцеплению баллона со стентом, что потребует хирургического удаления. В случае разрыва баллона следует извлечь катетер и при необходимости по проводнику ввести новый катетер для баллонной дилатации, чтобы завершить раскрытие стента.
- Не следует превышать пределы дилатации стента, указанные в *п. 15.5 «Процедура раскрытия»*.
- В случае проведения постдилатации ее необходимо выполнять при высоком давлении с использованием неэластичного баллона.
- Недостаточное расширение стента может привести к его смещению. Необходимо использовать стент соответствующего размера, чтобы обеспечить его полное прилегание к стенке артерии после сдувания баллона. Следует принять все меры во избежание неполной дилатации стента. См. *п. 15.0 «Информация о клиническом применении»*.
- Установка стента может нарушить проходимость боковых ветвей.
- Извлечение стента с использованием дополнительных средств (проводников, петель и (или) зажимов) может вызвать дополнительное повреждение коронарного русла и (или) места сосудистого доступа. Могут возникнуть такие осложнения, как кровотечение, гематома и формирование ложной аневризмы.
- При необходимости стентирования нескольких пораженных участков в одном сосуде сначала устанавливают стент в дистальный участок, а затем в проксимальный. Данный порядок стентирования позволяет избежать проведения дистального стента через проксимальный стент и таким образом снизить вероятность повреждения или смещения проксимального стента.
- Убедитесь, что стентированная область покрывает все место поражения / расслоения сосуда и что между стентами нет зазоров.
- Если необходимо установить несколько стентов, выделяющих лекарственный препарат, следует использовать только стенты с аналогичным составом материалов (например, стент-системы коронарные XIENCE™, выделяющие лекарственный препарат эверолимус, из идентичного кобальт-хромового сплава с аналогичным выделяющим лекарственный препарат полимерным покрытием). Исследования возможного взаимодействия с другими выделяющими лекарственные вещества стентами или стентами с лекарственным покрытием не проводились. Такого взаимодействия следует избегать. Установка нескольких контактирующих друг с другом стентов, изготовленных из разных металлов, может повышать риск коррозии *in vivo*, хотя по результатам тестов на коррозию *in vitro* использование стентов, изготовленных из сплава CoCr L-605, в сочетании со стентами из нержавеющей стали 316L не повышает риск коррозии.
- Степень воздействия лекарственного препарата и полимера на организм пациента находится в прямой зависимости от количества имплантированных стентов. В зависимости от числа стентируемых сосудов и длины пораженного участка пациенту можно устанавливать до четырех выделяющих эверолимус коронарных стентов XIENCE PRO[A] или других выделяющих эверолимус коронарных стентов серии XIENCE (например, XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Xpedition™, XIENCE Alpine™, XIENCE Sierra™ и XIENCE Skypoint™) длиной ≤ 38 мм. При неотложном стентировании пациентам могут быть установлены дополнительные стенты серии XIENCE. Установка нескольких стентов серии XIENCE приведет к тому, что пациент получит большее количество препарата и полимера.
- Испытания безопасности и эффективности стентов XIENCE PRO[A] у пациентов, которым ранее проводилась брахитерапия целевого пораженного участка или брахитерапия рестеноза участка сосуда, стентированного стентами XIENCE PRO[A], не проводились. Сосудистая брахитерапия, равно как и установка стентов XIENCE PRO[A], оказывают влияние на ремоделирование артерий. Потенциальное комбинированное воздействие этих двух видов лечения на артериальное ремоделирование неизвестно.

10.3 Использование в сочетании с другими процедурами

- Подготовка сосуда в случае сложных поражений может включать в себя применение различных инструментов для механической атерэктомии, однако безопасность и эффективность использования стентов XIENCE PRO[A] с такими инструментами (например, с катетерами для направленной атерэктомии, катетерами для ротационной атерэктомии) или с катетерами для лазерной ангиопластики в клинических испытаниях не установлена.

10.4 Извлечение стента/системы

- **Извлечение системы доставки стента до его раскрытия**

  Если требуется извлечь систему для установки стента до его раскрытия, необходимо убедиться, что проводниковый катетер расположен коаксиально по отношению к системе доставки стента, и осторожно втянуть систему доставки стента в проводниковый катетер. Если в какой-либо момент при извлечении стента в проводниковый катетер возникает сопротивление больше обычного, систему доставки стента и проводниковый катетер необходимо извлечь как единое целое. Данную процедуру следует выполнять под непосредственным рентгеноскопическим контролем.
- **Извлечение системы доставки стента / баллона для постдилатации из раскрытого стента**
  1. Сдуйте баллон, создав отрицательное давление в устройстве для раздувания. Для сдувания баллонов большей длины и объема потребуется больше времени (до 30 секунд), чем для сдувания баллонов меньшей длины и объема. Под рентгеноскопическим контролем убедитесь в том, что баллон сдут, и подождите еще 10–15 секунд.
  2. Установите на устройстве для раздувания отрицательное или нейтральное давление.
  3. Удерживайте проводниковый катетер неподвижно; зафиксируйте его на месте. Удерживайте проводник в стентируемом сегменте.
  4. Аккуратно извлеките систему доставки стента / баллон для постдилатации, прилагая небольшое и равномерное усилие.
  5. Плотно затяните вращающийся гемостатический клапан.

  Примечания

  1) Если в процессе извлечения катетера из раскрытого стента возникло сопротивление, необходимо выполнить следующие действия для более эффективного сворачивания баллона:
     - повторно раздуйте баллон до достижения номинального давления, сдуйте и смените давление на нейтральное;
     - повторите вышеперечисленные действия 1–5.
  2) Если в какой-либо момент после успешного извлечения баллона из раскрытого стента возникает необычное сопротивление при извлечении системы доставки стента или баллона для постдилатации в проводниковый катетер, необходимо извлечь всю систему как единое целое.
- Невыполнение указанных действий и (или) приложение чрезмерной силы к системе доставки может привести к отсоединению или повреждению стента и (или) компонентов системы доставки.
- Если необходимо сохранить местоположение проводника неизменным для последующего доступа к артерии / пораженному участку, следует оставить проводник на месте и извлечь все остальные компоненты системы.

10.5 После имплантации

- Если необходимо провести проводник, баллон, систему доставки или катетеры для визуализации через недавно раскрытый стент, следует соблюдать осторожность во избежание деформации стента.
- При развитии рестеноза может потребоваться повторная дилатация стентированного сегмента артерии. В настоящее время отдаленные исходы в результате повторной дилатации стентов неизвестны.
- Если пациенту требуется проведение визуализационных исследований, см. *п. 10.10 «Информация о безопасном проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ)»*.

10.6 Применение у особых категорий пациентов

10.6.1 Беременность

Беременность — категория C. См. *п. 10.7.4 «Беременность»*. Надлежащие исследования применения эверолимуса или стентов XIENCE PRO[A] у беременных женщин не проводились. Воздействие на развитие плода не изучалось[1].

Исследования применения данного изделия у беременных женщин или у мужчин, планирующих зачать ребенка, не проводились.

Стент XIENCE PRO[A] следует применять у беременных женщин только в том случае, если потенциальная польза от установки стента превышает потенциальные риски www.fda.gov.

10.6.2 Лактация

См. *п. 10.7.5 «Лактация»*. Информация о секреции эверолимуса в грудное молоко и его распределении отсутствует. Учитывая пользу для матери от установки стента, необходимо принять решение о прекращении или продолжении грудного вскармливания, прежде чем устанавливать стент.

10.6.3 Применение у детей

Безопасность и эффективность стентов XIENCE PRO[A] у пациентов детского возраста до настоящего времени не изучались.

10.7 Взаимодействие с лекарственными препаратами

10.7.1 Взаимодействие с лекарственными препаратами или иными веществами

Эверолимус в значительной степени метаболизируется цитохромом P4503A4 (CYP3A4) в печени и в некоторой степени — в стенках кишечника; он также является субстратом для белка-переносчика P-гликопротеина (PgP). По этой причине всасывание и последующее выведение эверолимуса может зависеть от лекарственных препаратов, в метаболизме которых задействованы пути CYP3A4 и PgP. Известно о нескольких препаратах, оказывающих влияние на метаболизм эверолимуса; возможны и другие межлекарственные взаимодействия.

Официальные исследования межлекарственного взаимодействия в отношении стента XIENCE PRO[A] не проводились по причине ограниченности системной экспозиции эверолимуса, выделяемого из стента. Поэтому при планировании установки стента XIENCE PRO[A] пациенту, получающему лекарственный препарат, который взаимодействует с эверолимусом, или при назначении такого препарата пациенту, которому недавно был установлен стент XIENCE PRO[A], следует учесть вероятность как системного, так и местного (в стенке сосуда) взаимодействия этих лекарственных препаратов.

При пероральном приеме эверолимус может взаимодействовать с указанными далее, помимо прочих, лекарственными препаратами или пищевыми продуктами.

- Ингибиторы изофермента CYP3A4 / P-гликопротеина:
  - противогрибковые препараты (например, флуконазол, кетоконазол, итраконазол, посаконазол, вориконазол);
  - макролидные антибиотики (например, эритромицин, кларитромицин, телитромицин);
  - блокаторы кальциевых каналов (например, верапамил, никардипин, дилтиазем);
  - ингибиторы протеазы (например, ритонавир, атазанавир, саквинавир, дарунавир, индинавир, нелфинавир, ампренавир, фосампренавир);
  - другие (например, циклоспорин, нефазодон, цизаприд, метоклопрамид, бромокриптин, циметидин, даназол, силденафил, терфенадин, астемизол, грейпфрут / грейпфрутовый сок, дигоксин).

[1] Британская общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП) Certican‡; британская ОХЛП Afinitor‡; британская ОХЛП Votubia‡; американская инструкция по медицинскому применению препарата Afinitor‡ и американская инструкция по медицинскому применению препарата Zortress‡. См. последние версии инструкций и общих характеристик лекарственного препарата на сайтах www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu и www.fda.gov.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Индукторы изофермента CYP3A4 / P-гликопротеина:
  - o антибиотики (например, рифампин, рифабутин, ципрофлоксацин, офлоксацин);
  - o антиконвульсанты (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин);
  - o ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, эфавиренз, невирапин);
  - o глюкокортикоиды (например, дексаметазон, преднизон, преднизолон);
  - o ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (например, симвастатин, ловастатин);
  - o другие вещества (например, зверобой).

Для получения более подробной информации о взаимодействии лекарственных препаратов см. новейшую версию инструкции по применению эверолимуса[1].

10.7.2 Потенциальная иммуносупрессия

Эверолимус, активный ингредиент выделяющего лекарственное вещество стента XIENCE PRO[A], является иммуносупрессантом. Иммуносупрессии в клинических испытаниях серий SPIRIT и XIENCE не наблюдалось. Однако у пациентов, которым одновременно установлено несколько стентов XIENCE PRO[A], возможно временное приближение системных концентраций эверолимуса к иммуносупрессивным уровням, в особенности у пациентов с печеночной недостаточностью или у пациентов, которые получают препараты, ингибирующие CYP3A4 или P-гликопротеин. Поэтому при назначении эверолимуса пациентам, получающим другие иммунодепрессанты, или пациентам с риском иммуносупрессии необходимо проявлять осторожность.

10.7.3 Потенциальное повышение уровня содержания липидов

Пероральное применение эверолимуса у пациентов с пересаженной почкой или распространенной почечно-клеточной карциномой ассоциировалось с повышением уровней холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, что в некоторых случаях требовало лечения. Эффект наблюдался при длительной пероральной терапии как низкими, так и высокими дозами и был дозозависимым. При применении в соответствии с показаниями ожидаемые показатели системной экспозиции эверолимуса в концентрациях, выделяемых из стентов XIENCE PRO[A], значительно ниже показателей экспозиции для концентраций, обычно наблюдаемых у пациентов после трансплантации. Повышения содержания холестерина и триглицеридов в сыворотке в клинических испытаниях серий SPIRIT и XIENCE не наблюдалось. Пероральное применение эверолимуса в сочетании с циклоспорином сопровождалось повышением уровня сывороточного холестерина и триглицеридов.

10.7.4 Беременность

Беременность — категория C. Надлежащие исследования применения эверолимуса или стентов XIENCE PRO[A] у беременных женщин не проводились.

Воздействие на развитие плода не изучалось[1]. Влияние аналогичного стента, XIENCE V, на пренатальное и постнатальное развитие крыс не отличалось от контрольной группы (см. п. *10.8 «Канцерогенность, генотоксичность и репродуктивная токсичность»*). При пероральном применении у животных в дозах 0,1 мг/кг или выше эверолимус обладал репродуктивной токсичностью, в том числе эмбрио- и фетотоксичностью.

Перед имплантацией и в течение одного года после имплантации стента XIENCE PRO[A] рекомендуется применять эффективные меры контрацепции. Несмотря на отсутствие противопоказаний, риск и влияние на репродуктивную функцию на данный момент неизвестны[1].

10.7.5 Лактация

Информация о секреции эверолимуса в грудное молоко и его распределении отсутствует. Профили фармакокинетики и безопасности применения эверолимуса у детей грудного возраста не изучались. Соответственно, необходимо проинформировать кормящую мать о потенциальной опасности развития серьезных нежелательных реакций на эверолимус у ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Перед имплантацией стента XIENCE PRO[A] следует принять решение о необходимости прекращения грудного вскармливания или применения альтернативной процедуры.

10.8 Канцерогенность, генотоксичность и репродуктивная токсичность

Канцерогенность, генотоксичность и репродуктивная токсичность стента XIENCE PRO[A] не оценивались, однако долгосрочные исследования канцерогенности и тератологические исследования были выполнены с использованием аналогичного стента, XIENCE V. Результаты испытаний стента XIENCE V, как описано ниже, применимы к стент-системе коронарной XIENCE PRO[A], выделяющей лекарственный препарат эверолимус, ввиду аналогичной конструкции стента, аналогичных материалов системы доставки и идентичной технологии покрытия стента.

Для оценки потенциальной канцерогенности стентов XIENCE V после подкожной имплантации трансгенным мышам было проведено 26-недельное исследование канцерогенности. В ходе исследования не было выявлено клинических отклонений, свидетельствующих о канцерогенном воздействии на испытуемую группу (со стентом XIENCE V). Испытуемая группа не продемонстрировала повышения частоты неопластических поражений по сравнению с группой отрицательного контроля. Тем не менее группы положительного контроля и экспериментальные группы положительного контроля продемонстрировали заметное повышение частоты неопластических поражений по сравнению либо с испытуемой группой, либо с группой отрицательного контроля. По результатам этого исследования стент XIENCE V не проявил канцерогенности при имплантации трансгенным мышам на период в 26 недель.

Исследования генотоксичности были проведены на клетках млекопитающих и бактерий с применением стента XIENCE V. Эти исследования включали испытание на генные мутации в бактериях (тест Эймса), испытание на генные мутации в клетках млекопитающих (хромосомная аберрация), испытание на кластогенность в клетках млекопитающих и испытание в микроядрах эритроцитов млекопитающих. По результатам этих исследований стент XIENCE V не является генотоксичным.

Кроме того, было проведено исследование репродуктивной токсичности (тератологическое исследование) на самках крыс линии Sprgr — Доули. Стент XIENCE V не влиял на фертильность или репродуктивную способность самок крыс линии Sprgr — Доули. Статистической разницы между исследуемым образцом (стент XIENCE V) и контрольной системой по любому из оцениваемых параметров не наблюдалось. Исследуемый образец не влиял на размер помета и не вызывал увеличения смертности *in utero*. Кроме того, в этом исследовании стент XIENCE V не вызывал репродуктивной токсичности у потомства.

10.9 Вещества ограниченного применения

Один или несколько компонентов данного изделия содержат следующее вещество, классифицированное как вещество, обладающее канцерогенностью, мутагенностью или репродуктивной токсичностью (carcinogenic, mutagenic or toxic to reproduction, CMR), категории 1B при концентрации более 0,1 % (по массе):

кобальт; номер в реестре Chemical Abstracts Service (CAS): 7440-48-4; номер в реестре EC: 231-158-0.

Имеющиеся научные данные свидетельствуют о том, что медицинские изделия, изготовленные из кобальтовых сплавов и сплавов нержавеющей стали с содержанием кобальта, не вызывают повышенного риска развития онкологических заболеваний или нежелательных воздействий на репродуктивную систему.

10.10 Информация о безопасном применении магнитно-резонансной томографии (МРТ)

Доклинические испытания показали, что установка как одного стента, так и систем из нескольких перекрывающихся стентов XIENCE PRO[A] общей длиной до 71 мм не является противопоказанием к проведению МРТ. МРТ у пациентов с данным устройством можно проводить при соблюдении указанных далее условий.

- Статическое магнитное поле — 1,5 или 3 Тл.
- Максимальная скорость нарастания градиента — 200 Тл/м/с по каждой оси.
- Максимальный пространственный градиент поля — 2500 гаусс/см (25 Тл/м).
- Максимальная удельная поглощаемая мощность (specific absorption rate, SAR), усредненная для всего тела, по данным установки МРТ — 2,0 Вт/кг (обычный рабочий режим).

Ожидается, что при описанных выше условиях максимальное повышение температуры стента XIENCE PRO[A] после 15 минут непрерывного сканирования составит менее 3,3 °C.

В ходе доклинических испытаний артефакты на изображении, вызванные данным устройством, выходили примерно на 13 мм за контуры стента XIENCE PRO[A] при сканировании с последовательностью градиент-эхо или спин-эхо в МРТ-системе и при индукции магнитного поля 3 Тесла.

При таких условиях не происходит смещения стента XIENCE PRO[A] во время МРТ. Доклинические испытания для оценки смещения или нагрева стента в поле, превышающем 3 Тесла, не проводились. МРТ с напряженностью поля 1,5 или 3 Тесла можно выполнять сразу после имплантации стента XIENCE PRO[A].

11.0 ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

К нежелательным последствиям, которые могут быть связаны с ЧКВ и установкой стента в нативных коронарных артериях, относятся, помимо прочего, указанные далее.

- Аллергическая реакция на латекс, контрастное вещество, анестетики или материалы устройства (кобальт, хром, никель, вольфрам, метакриловый полимер и фторполимер) или гиперчувствительность к вышеуказанным веществам, а также лекарственные реакции на эверолимус, антикоагулянты или антитромбоцитарные препараты.
- Осложнения в месте сосудистого доступа, которые могут потребовать трансфузии или реконструкции просвета сосудов, в том числе:
  - o реакции в месте введения катетера;
  - o кровотечение (экхимоз, подтекание крови, гематома, кровоизлияние, забрюшинное кровотечение);
  - o артериовенозная фистула, псевдоаневризма, аневризма, расслоение, перфорация/разрыв сосуда;
  - o эмболизация (воздухом, тканью, бляшкой, тромботическими массами или устройством);
  - o поражение периферического нерва;
  - o ишемия периферических сосудов.
- Осложнения со стороны коронарных артерий, которые могут потребовать дополнительного вмешательства, в том числе:
  - o полная окклюзия или внезапное закрытие просвета сосуда;
  - o артериовенозная фистула, псевдоаневризма, аневризма, расслоение, перфорация/разрыв сосуда;
  - o тканевой пролапс / сдвиг бляшки;
  - o эмболизация (воздухом, тканью, бляшкой, тромботическими массами или устройством);
  - o коронарный тромбоз или тромбоз стента (острый, подострый, поздний, очень поздний);
  - o стеноз или рестеноз.
- Осложнения со стороны перикарда, которые могут потребовать дополнительного вмешательства, в том числе:
  - o тампонада сердца;
  - o перикардиальный выпот;
  - o перикардит.
- Сердечные аритмии (включая нарушения проводимости, неспецифические, предсердные и желудочковые аритмии).
- Проявления ишемической болезни сердца, в том числе:
  - o ишемия миокарда;
  - o инфаркт миокарда (в том числе острый);
  - o спазм коронарных артерий;
  - o нестабильная или стабильная стенокардия.
- Инсульт / острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и транзиторная ишемическая атака (ТИА).
- Недостаточность со стороны систем органов:
  - o остановка сердечно-легочной деятельности;
  - o сердечная недостаточность;
  - o сердечно-легочная недостаточность (включая отек легких);
  - o почечная недостаточность;
  - o шок.
- Кровотечение.
- Нарушения со стороны форменных элементов крови, включая гепарин-индуцированную тромбоцитопению (ГИТ).
- Артериальная гипотензия/гипертензия.
- Инфекция.
- Тошнота и рвота.
- Ощущение сердцебиения, головокружение, обморок.
- Боль в грудной клетке.
- Повышение температуры тела.
- Боль.
- Летальный исход.

Перечень нежелательных последствий ежедневного перорального приема эверолимуса в дозах от 1,5 до 10 мг см. в инструкции по медицинскому применению и общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП)[1]. Нижеуказанные риски включают возможные нежелательные последствия у пациентов с заболеваниями сердца, перечисленными в разделах «Противопоказания», «Предостережения» и «Меры предосторожности» инструкции по медицинскому применению / ОХЛП эверолимуса, и (или) те нежелательные последствия, частота возникновения которых составила ≥ 10 % на момент проведения клинических испытаний перорального применения эверолимуса по разным показаниям. Для получения более подробной информации о приведенных далее реже встречающихся нежелательных последствиях см. ОХЛП и Инструкцию по медицинскому применению данного препарата[1].

- Боль в животе.
- Анемия.
- Отек легких (повышенный риск при сопутствующем применении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)).
- Тромбоз артерий.
- Кровотечение и коагулопатия (включая гемолитический уремический синдром (ГУС), тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) и тромботическую микроангиопатию — повышенный риск при сопутствующем применении циклоспорина).
- Запор.
- Кашель.
- Сахарный диабет.
- Диарея.
- Одышка.
- Эмбриофетотоксичность.
- Эритема.
- Эритродермия.
- Головная боль.
- Тромбоз печеночной артерии (ТПА).
- Заболевания печени (включая гепатит и желтуху).
- Гиперчувствительность к действующему веществу эверолимуса или другим производным рапамицина.
- Артериальная гипертензия.
- Инфекции (сообщалось о бактериальных, грибковых, вирусных или протозойных инфекциях, в том числе вызванных условно-патогенными микроорганизмами). У пациентов, которые принимали эверолимус перорально, зафиксированы случаи полиомавирусной нефропатии (ПВН), прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), ассоциированной с вирусом Джона Каннингема, фатальных инфекционных заболеваний и сепсиса.
- Тромбоз вен и артерий почек.
- Изменения в лабораторных анализах (превышение сывороточного креатинина, протеинурия, гипокалиемия, гиперкалиемия; гипергликемия, дислипидемия, в том числе гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия; отклонения от нормы показателей функции печени; снижение уровня гемоглобина и числа лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов).
- Лимфома и рак кожи.
- Мужское бесплодие.
- Нарушения менструального цикла.
- Тошнота.
- Нефротоксичность (в комбинации с циклоспорином).
- Неинфекционный пневмонит (в том числе интерстициальное заболевание легких).
- Изъязвления в ротовой полости.
- Боль.
- Панкреатит.
- Перикардиальный выпот.
- Периферические отеки.
- Плевральный выпот.
- Пневмония.
- Пирексия.
- Сыпь.
- Почечная недостаточность.
- Инфекция верхних дыхательных путей.
- Инфекция мочевыводящих путей.
- Венозная тромбоэмболия.
- Рвота.
- Осложнения при заживлении ран (в том числе возникновение раневых инфекций и лимфоцеле).

12.0 ОТЧЕТ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОСЛЕДСТВИЯХ

Пользователь и (или) пациент должны сообщать о любом серьезном происшествии, имевшем место в связи со стент-системой коронарной XIENCE PRO™[A], выделяющей лекарственный препарат эверолимус, производителю и в компетентный орган государства — члена Европейского союза, где зарегистрирован пользователь и (или) пациент.

13.0 СВОДНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О БЕЗОПАСНОСТИ И КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИКАХ

Сводная информация о безопасности и клинических характеристиках (Summary of the Safety and Clinical Performance, SSCP) этого устройства доступна по адресу https://ec.europa.eu/tools/eudamed. Выполните поиск устройства по базовому идентификатору UDI-DI, приведенному в **таблице 1-1**. Это местоположение SSCP после запуска Европейской базы данных по медицинским изделиям (European Database on Medical Devices, EUDAMED).

14.0 ОТБОР И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

14.1 Определение лечебной тактики

Перед использованием систем EECSS серии XIENCE™ следует рассмотреть вышеперечисленные риски и преимущества для каждого конкретного пациента. Помимо прочих факторов отбора пациентов необходимо учитывать риск проведения антитромбоцитарной терапии. С особой осторожностью следует рассматривать вопрос об установке стента у пациентов, недавно перенесших обострение гастрита или язвенной болезни желудка.

В сочетании с системами EECSS серии XIENCE необходимо назначать антитромбоцитарные препараты в соответствии с рекомендациями American College of Cardiology, American Heart Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (ACC/AHA/SCAI) и European Society of Cardiology (ESC). Для определения схемы антитромбоцитарной/антикоагулянтной терапии, показанной конкретному пациенту, в условиях общей практики врач должен руководствоваться обширными данными, полученными в клинических испытаниях стентов XIENCE, современными данными литературы о выделяющих лекарственные препараты стентах, действующими рекомендациями, а также конкретными потребностями каждого пациента.

Необходимо следовать действующим рекомендациям по отмене двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ). Ответственность за решение о прерывании или отмене ДАТТ, принимаемое исходя из состояния конкретного пациента, лежит на лечащем враче. Данные двухлетних клинических испытаний коронарных стентов XIENCE свидетельствуют о низкой частоте тромбоза стента и об отсутствии повышенного риска тромбоза стента в случае непредвиденного прерывания или отмены ДАТТ в любое время по истечении одного месяца после имплантации коронарного стента XIENCE. Кроме того, у пациентов с ВРК, которым были имплантированы стенты серии XIENCE и ДАТТ проводилась в течение 1 месяца (не более 28 суток) после ЧКВ, частота возникновения тромбоза стента через 1–6 месяцев после имплантации оказалась низкой.

Очень важно, чтобы пациент соблюдал рекомендации по антитромбоцитарной терапии после проведения процедуры. Преждевременное прекращение приема назначенного антитромбоцитарного препарата может повысить риск тромбоза, инфаркта миокарда или летального исхода. Если до проведения ЧКВ пациенту планируется проведение хирургической операции или стоматологической процедуры, которые могут потребовать преждевременного прекращения антитромбоцитарной терапии, врач и пациент должны обстоятельно обсудить, являются ли установка стента, выделяющего лекарственный препарат, и связанная с этим рекомендованная антитромбоцитарная терапия подходящим выбором для ЧКВ. Если после ЧКВ пациенту будет рекомендовано проведение хирургического вмешательства или стоматологической процедуры, следует взвесить риски и преимущества такой процедуры в сравнении с возможным риском, связанным с преждевременным прекращением антитромбоцитарной терапии.

Пациенты, которым требуется прекращение антитромбоцитарной терапии на фоне выраженного кровотечения, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением для выявления сердечно-сосудистых осложнений, а после стабилизации состояния следует как можно раньше возобновить антитромбоцитарную терапию. Решение о возобновлении антитромбоцитарной терапии принимает лечащий врач.

15.0 ИНФОРМАЦИЯ О КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ

15.1 Осмотр перед использованием

1. Внимательно осмотрите стерильную упаковку перед открытием и проверьте ее на предмет отсутствия нарушений стерильности. Не используйте в случае наличия повреждений стерильной упаковки.
2. Нельзя использовать после истечения срока годности («Использовать до»).
3. Вскройте пакет из фольги и извлеките из него внутренний конверт.

Примечание. Наружная поверхность внутреннего конверта НЕСТЕРИЛЬНА. Вскройте внутренний пакет и переместите содержащееся в нем изделие в стерильное поле, придерживаясь принципов асептики.

4. Перед применением системы EECSS XIENCE PRO™[A] следует аккуратно извлечь ее из упаковки и осмотреть на наличие перегибов, перекручивания и других повреждений. Убедитесь в том, что стент не выходит за пределы, обозначенные рентгеноконтрастными метками баллона. Нельзя использовать устройство, если обнаружены какие-либо дефекты. Не касайтесь стента, не держите его в руках и не выполняйте с ним какие-либо манипуляции, поскольку это может повредить его покрытие, а также привести к загрязнению или смещению стента относительно баллона системы доставки.

Примечание. Если в процессе работы с системой EECSS XIENCE PRO[A] проксимальный стержень катетера из нержавеющей стали оказался изогнут или перекручен, не используйте такой катетер.

15.2 Необходимые материалы

- Соответствующий артериальный интродьюсер.
- Соответствующий (-е) проводниковый (-е) катетер (-ы).
- 2–3 шприца (10–20 мл).
- Гепаринизированный физиологический раствор (heparinized normal saline, HepNS), 1000 ЕД/500 мл.
- Вращающийся гемостатический клапан с соответствующим минимальным внутренним диаметром 2,44 мм (0,096 дюйма).
- Проводник диаметром 0,36 мм (0,014 дюйма) и длиной минимум 175 см.
- Поворотное устройство.
- Интродьюсер для проводника.
- Контрастное вещество, разведенное гепаринизированным физиологическим раствором в соотношении 1 : 1.
- Устройство для раздувания.
- Ангиопластический баллон соответствующего размера для предилатации.
- Неэластичный ангиопластический баллон соответствующего размера для постдилатации.
- Трехходовой запорный кран.
- Соответствующие антикоагулянтные и антитромбоцитарные препараты.

15.3 Подготовка

15.3.1 Распаковка

Примечание. Пакет из фольги не обеспечивает стерильность. Безопасность обеспечивает только внутренний конверт (пакет), вложенный в пакет из фольги. Стерильным считается только содержимое внутреннего пакета. Наружная поверхность внутреннего пакета НЕСТЕРИЛЬНА.

1. Для подготовки системы доставки следует осторожно вынуть систему доставки из защитной трубки. При использовании системы быстрой замены (rapid exchange, RX) не сгибайте и не перекручивайте гипотрубку в процессе извлечения.
2. Извлеките мандрен изделия и защитную гильзу стента, захватив одной рукой катетер проксимальнее стента (в проксимальной части присоединения баллона), а второй — предохранитель стента, осторожно потянув его в дистальном направлении. Если при извлечении мандрена и гильзы стента возникает необычное сопротивление, не используйте данное изделие и замените его новым. Для возврата неиспользованного устройства следуйте одноименной процедуре.

15.3.2 Промывание просвета для проводника

1. Промывайте просвет для проводника HepNS с помощью устройства для промывания, поставляемого с изделием. Вставьте устройство для промывания в кончик катетера и промывайте катетер до тех пор, пока жидкость не начнет выходить из выходного отверстия для проводника.

Примечание. Избегайте манипуляций со стентом в процессе промывания просвета для проводника во избежание нарушения расположения стента на баллоне.

15.3.3 Подготовка системы доставки

1. Подготовьте устройство для раздувания / шприц с разбавленным раствором контрастного вещества.
2. Подсоедините устройство для раздувания / шприц к запорному крану; подсоедините его к порту для раздувания изделия. Не сгибайте гипотрубку изделия при подключении к устройству для раздувания / шприцу.
3. Расположите систему доставки вертикально кончиком вниз.
4. Откройте запорный кран на системе доставки. Создайте отрицательное давление на 30 секунд, затем установите нейтральное давление для заполнения системы контрастным веществом.
5. Закройте запорный кран на системе доставки. Выпустите весь воздух из устройства для раздувания / шприца.
6. Повторяйте действия 3–5 до тех пор, пока весь воздух не будет удален. Не используйте устройство, если пузырьки воздуха не исчезают.
7. Если использовался шприц, подсоедините подготовленное устройство для раздувания к запорному крану.
8. Откройте запорный кран на системе доставки.
9. Давление должно оставаться нейтральным.

Примечание. При вводе системы доставки в сосуд не создавайте в ней отрицательное давление. В противном случае это может привести к смещению стента относительно баллона.

Примечание. Если в стержне катетера виден воздух, повторите действия 3–5 процедуры, описанной в *п. 15.3.3 «Подготовка системы доставки»*, во избежание неравномерного расширения стента.

15.4 Процедура доставки

1. Подготовьте место сосудистого доступа по стандартной процедуре.
2. Решение о выполнении предилатации пораженного участка с помощью баллона соответствующего размера принимается исходя из особенностей конкретного пациента и характеристик пораженного участка. **При проведении предилатации** ограничьте длину участка предилатации с помощью баллона ЧТКА, чтобы предотвратить повреждение сосуда за пределами участка установки стента XIENCE PRO[A].
3. При стентировании длинных участков поражения необходимо выбрать диаметр стента в соответствии с диаметром наиболее дистального участка сосуда.

Примечание. При выборе между двумя диаметрами стента для узких пораженных участков следует выбирать и раздувать стент меньшего диаметра. См. соответствующую информацию на этикетке изделия.

4. Поддерживайте нейтральное давление в устройстве для раздувания, присоединенном к системе доставки. Раскройте вращающийся гемостатический клапан как можно шире.
5. Верните систему доставки на проксимальную часть проводника, удерживая положение проводника в целевом пораженном участке.
6. Осторожно продвиньте систему доставки в проводниковый катетер по проводнику до целевого пораженного участка. При использовании RX-системы гипотрубка должна быть полностью распрямлена. Убедитесь в стабильности положения проводникового катетера перед продвижением стент-системы в коронарную артерию.

Примечание. Если до выхода стента из проводникового катетера возникает сопротивление больше обычного, не прикладывайте усилия для его продвижения. Сопротивление может указывать на наличие проблемы, а приложение избыточного усилия может привести к повреждению или смещению стента. Не меняя положения проводника в пораженном участке, извлеките систему доставки и проводниковый катетер как единое целое.

7. Продвиньте систему доставки по проводнику до целевого пораженного участка под непосредственным рентгеноскопическим контролем. Для точного размещения стента в пораженном участке используйте рентгеноконтрастные метки на баллоне. Для подтверждения правильности положения стента выполните ангиографию. Если положение стента не является оптимальным, следует осторожно изменить его или извлечь стент (см. *п. 15.6 «Процедура извлечения»*). Метками на баллоне обозначены края стента и плечи баллона. Не следует выполнять раскрытие стента, если он неправильно расположен в целевом пораженном участке.

Примечание. Если требуется извлечь систему для установки стента до его раскрытия, необходимо убедиться, что проводниковый катетер расположен коаксиально по отношению к системе доставки стента, и осторожно втянуть систему доставки стента в проводниковый катетер. Если в какой-либо момент при извлечении стента в направлении проводникового катетера возникает сопротивление больше обычного, систему доставки стента и проводниковый катетер необходимо извлечь как единое целое. Данную процедуру следует выполнять под непосредственным рентгеноскопическим контролем.

8. Плотно затяните вращающийся гемостатический клапан. Теперь стент можно раскрывать.

15.5 Процедура раскрытия

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ. См. таблицу 1-3 «Спецификации устройства *in vitro*», чтобы узнать диаметр стента, номинальное давление и ДРБ.

1. Перед раскрытием стента убедитесь в правильности его расположения относительно целевого пораженного участка, используя рентгеноконтрастные метки баллона в качестве ориентира.
2. Медленно раскрывайте стент, увеличивая давление в системе доставки каждые 5 секунд с шагом в 2 атм до тех пор, пока стент не будет полностью расширен. Полностью раскройте стент, раздув баллон до давления не ниже номинального. В соответствии с принятой практикой начальное давление для раскрытия стента должно расширить стент до внутреннего диаметра, примерно в 1,1 раза превышающего должный диаметр просвета сосуда.
3. При стентировании длинных участков поражения необходимо выбрать диаметр стента в соответствии с диаметром наиболее дистального участка сосуда и расширить стент, создав в баллоне давление не ниже номинального. Поддерживайте достигнутое давление в течение 30 секунд. При необходимости систему доставки можно подкачать или дополнительно надуть, чтобы добиться полного прилегания стента к стенке артерии.
4. Поддерживайте достигнутое давление в течение 30 секунд, чтобы обеспечить полное раскрытие стента. При раскрытии стента воспользуйтесь рентгеноскопической визуализацией для надлежащей оценки оптимального диаметра стента относительно диаметров проксимального и дистального участков нативной коронарной артерии (должные диаметры просвета сосуда). Оптимальное раскрытие и надлежащее прилегание стента означает, что стент полностью контактирует с артериальной стенкой.

Примечание. См. инструкции по извлечению системы доставки стента в *п. 15.6 «Процедура извлечения»*.

5. При необходимости систему доставки можно повторно или дополнительно раздуть, чтобы добиться полного прилегания стента к стенке артерии.

Примечание. Не превышайте указанное на этикетке ДРБ 18 атм (1824 кПа).

6. Полностью охватите стентом XIENCE PRO[A] весь пораженный участок и область воздействия баллона (включая расслоения), надлежащим образом перекрыв стентом здоровые ткани проксимальнее и дистальнее пораженного участка.
7. Сдуйте баллон, поддерживая отрицательное давление в устройстве для раздувания в течение 30 секунд. Перед началом перемещения системы доставки убедитесь, что баллон полностью сдут. Если при извлечении системы доставки стента возникает сопротивление больше обычного, обратите особое внимание на положение проводникового катетера.

Примечание. См. инструкции по извлечению системы доставки стента в разделе *15.6 «Процедура извлечения»*.

8. Убедитесь в правильном положении и раскрытии стента с помощью стандартных методов ангиографии. Для достижения оптимальных результатов стент должен охватывать весь стенозированный сегмент артерии. При раскрытии стента следует использовать рентгеноскопическую визуализацию для надлежащей оценки оптимального диаметра раскрытого стента относительно диаметров проксимального и дистального участков коронарной артерии. Оптимальное раскрытие подразумевает, что стент вошел в полный контакт со стенкой артерии. Необходимо убедиться в полном прилегании стента к стенке сосуда с помощью классических методов ангиографии, внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) или оптической когерентной томографии (ОКТ).
9. Если диаметр раскрытого стента все же недостаточен относительно должного диаметра просвета сосуда, для его дальнейшего раскрытия можно использовать баллон большего размера. Если при исходной ангиографии не была достигнута оптимальная визуализация, можно дополнительно раскрыть стент с помощью катетера для баллонной дилатации с низкопрофильным неэластичным баллоном высокого давления. В этом случае через стентированный сегмент следует снова осторожно провести проводник, позволив его кончику выгнуться в форме буквы J, чтобы не допустить нарушения геометрии стента. Раскрытые стенты нельзя оставлять не до конца дилатированными.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ. Не расширяйте стент сверх указанных ниже пределов.

Номинальный диаметр стента	Предел дилатации
2,0 мм — 2,5 мм	**3,25 мм**
2,75 мм — 3,25 мм	**3,75 мм**
3,5 мм — 4,0 мм	**4,5 мм**

10. Если для покрытия пораженного участка и области воздействия баллона необходимо более одного стента XIENCE PRO[A], во избежание возможного рестеноза зазоров необходимо обеспечить надлежащее перекрывание стентов. Для того чтобы убедиться в отсутствии зазоров между стентами, необходимо разместить метки баллона второго стента XIENCE PRO[A] внутри уже раскрытого первого стента перед расширением.
11. Повторно проверьте правильность размещения стента и ангиографическую картину. Повторяйте процедуру раздувания баллона, пока не достигнете оптимального раскрытия стента.

15.6 Процедура извлечения

Извлечение доставляющего стент катетера из раскрытого стента:

1. Сдуйте баллон, создав отрицательное давление в устройстве для раздувания. Для сдувания баллонов большей длины и объема потребуется больше времени (до 30 секунд), чем для сдувания баллонов меньшей длины и объема. Под контролем рентгеноскопии убедитесь в том, что баллон сдут, и подождите еще 10–15 секунд.
2. Установите на устройстве для раздувания отрицательное или нейтральное давление.
3. Стабилизируйте проводниковый катетер в непосредственной близости от устья коронарных артерий и зафиксируйте его на месте. Удерживайте проводник в стентируемом сегменте.
4. Осторожно извлеките систему доставки, медленно прикладывая равномерное усилие.
5. Плотно затяните вращающийся гемостатический клапан.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Если в процессе извлечения доставляющего стент катетера возникает сопротивление, для обеспечения оптимального сворачивания баллона выполните действия, перечисленные ниже.

- Повторно раздуйте баллон до номинального давления.
- Повторите вышеперечисленные действия 1–5.

Извлечение системы доставки стента после раскрытия, проверка раскрытия стента:

1. Убедитесь в правильном положении и раскрытии стента с помощью стандартных методов ангиографии. Для достижения оптимальных результатов стент должен охватывать весь стенозированный сегмент артерии. При раскрытии стента следует использовать рентгеноскопическую визуализацию для надлежащей оценки оптимального диаметра раскрытого стента относительно диаметров проксимального и дистального участков коронарной артерии. Оптимальное раскрытие подразумевает, что стент вошел в полный контакт со стенкой артерии. Необходимо убедиться в полном прилегании стента к стенке сосуда с помощью классических методов ангиографии, внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) или оптической когерентной томографии (ОКТ.
2. Если для покрытия пораженного участка и области воздействия баллона необходимо более одного стента XIENCE PRO^{A}, во избежание возможного рестеноза зазоров необходимо обеспечить надлежащее перекрывание стентов.
3. Для того чтобы убедиться в отсутствии зазоров между стентами, необходимо разместить метки баллона второго стента XIENCE PRO^{A} внутри уже раскрытого первого стента перед расширением.
4. Повторно проверьте правильность размещения стента и результаты ангиографии для оценки стентированного участка. Повторяйте процедуру раздувания баллона, пока не достигнете оптимального раскрытия стента. При необходимости постдилатации убедитесь в том, что конечный диаметр стента соответствует должному диаметру просвета сосуда. Убедитесь в полном контакте стента с артериальной стенкой.

15.7 Дилатация стентированных сегментов после раскрытия стента

1. Необходимо принять все меры для обеспечения полной дилатации стента.
2. Если диаметр раскрытого стента все же недостаточен (в сравнении с диаметром сосуда) или не удалось обеспечить полный контакт стента со стенкой сосуда, для его дальнейшего раскрытия можно использовать баллон большего размера. Стент можно дораскрыть с помощью катетера с низкопрофильным неэластичным баллоном высокого давления. В этом случае через стентированный сегмент следует снова осторожно провести проводник, позволив его кончику выгнуться в форме буквы J, чтобы не допустить смещения стента. Баллон должен быть расположен по центру стента и не должен выходить за пределы стентированного участка.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ. Не следует превышать пределы дилатации стента, указанные в *п. 15.5 «Процедура раскрытия»*.

15.8 Карта имплантации пациента

Врач или специалист медицинского центра должен выполнить нижеуказанные действия с картой имплантации пациента.

- Внести в карту имплантации идентификатор пациента (на лицевой стороне карты), информацию о медицинском центре или враче, адрес и контактный номер, а также дату установки имплантата (на обратной стороне карты).
- Нанести на карту снимающиеся наклейки с этикетки изделия.

Перед выпиской пациенту необходимо предоставить **полную** карту имплантации.

16.0 КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ СЕРИЙ SPIRIT И XIENCE

Система EECSS XIENCE PRO™^{A} создана на основе аналогичных устройств — системы EECSS XIENCE V™, системы EECSS XIENCE PRIME™ и системы EECSS XIENCE Xpedition™.

В системе EECSS XIENCE PRO^{A} используются идентичная системе EECSS XIENCE PRIME и системе EECSS XIENCE Xpedition платформа стента, идентичная формула лекарственного покрытия, идентичная лекарственная основа, идентичное номинальное общее содержание лекарственного препарата и идентичные материалы баллона, контактирующие со стентом.

Система EECSS XIENCE PRO^{A} отличается от системы EECSS XIENCE Xpedition только системой доставки стента. В системе доставки стента XIENCE PRO^{A} использованы те же принципы работы и материалы, что и в других RX-системах для установки стентов и катетерах для баллонной дилатации коронарных артерий производства компании Abbott.

В сравнении с системой EECSS XIENCE V, система EECSS XIENCE PRO^{A} имеет аналогичные характеристики безопасности стента, идентичное расположение стента на баллоне между баллонными маркерами, аналогичную форму кончика катетера и длину конического участка для стентов XIENCE PRO^{A} длиной до 28 мм. На основании сходства стентов XIENCE PRO^{A} и XIENCE PRIME можно предположить, что система EECSS XIENCE PRO^{A} будет иметь рабочие характеристики, аналогичные соответствующим показателям системы EECSS XIENCE V и системы EECSS XIENCE PRIME. Следовательно, в этом разделе кратко обобщены данные клинических испытаний для системы EECSS XIENCE V и системы EECSS XIENCE PRIME.

16.1 Клинические испытания до выпуска изделия на рынок

Основные характеристики безопасности и эффективности стента XIENCE V были установлены в серии клинических испытаний до выпуска изделия на рынок. В рамках опорного рандомизированного клинического испытания (randomized clinical trial, RCT) SPIRIT III было установлено, что стент XIENCE V обладает не меньшей эффективностью, чем стент TAXUS‡ Express‡ (стент TAXUS). SPIRIT IV является проспективным, рандомизированным, контролируемым по действующему веществу, простым слепым, многоцентровым исследованием по сравнительной оценке стента XIENCE V и стента TAXUS Express (стент TAXUS) при стентировании до трех пораженных участков *de novo* длиной ≤ 28 мм в нативных коронарных артериях с должным диаметром просвета сосуда (reference vessel diameter, RVD) от ≥ 2,5 мм до ≤ 4,25 мм. В ходе испытания SPIRIT IV было выявлено превосходство стента XIENCE V над стентом TAXUS Express. В рамках проспективного несравнительного открытого многоцентрового реестрового исследования SPIRIT Small Vessel (SV), проведенного в США, были установлены безопасность и эффективность применения стента XIENCE V диаметром 2,25 мм. В рамках проспективного, открытого, многоцентрового, нерандомизированного сравнительного клинического испытания SPIRIT PRIME с использованием стент-систем XIENCE PRIME и XIENCE PRIME LL основных размеров, проводимого в двух группах, оценивали безопасность и эффективность стентов XIENCE PRIME и XIENCE PRIME LL. В **таблицах 16.1-1–16.1-4** представлен дизайн испытаний, результаты ангиографии (для исследований, которые требовали последующего наблюдения методами ангиографии), а также основные клинические исходы спустя 1 год и по последним данным периода послеоперационного наблюдения соответственно.

Таблица 16.1-1. Дизайн клинических испытаний стентов XIENCE V серии SPIRIT (до выпуска на рынок)

	RCT SPIRIT III	SPIRIT IV	Реестровое исследование SPIRIT Small Vessel	Клиническое испытание SPIRIT PRIME	
				Данные для основных размеров	Данные для длинных пораженных участков
Тип/дизайн исследования	• Многоцентровое. • Рандомизированное. • Простое слепое. • Контролируемое по действующему веществу.	• Многоцентровое. • Рандомизированное. • Простое слепое. • Контролируемое по действующему веществу.	• Многоцентровое. • Открытое. • Несравнительное.	• Многоцентровое. • Открытое. • Несравнительное.	• Многоцентровое. • Открытое. • Несравнительное.
Количество пациентов, включенных в исследование	Всего: 1002 XIENCE V: 668 TAXUS Express, контроль: 334	Всего: 3690 XIENCE V: 2460 TAXUS Express, контроль: 1230[1]	Всего: 150 2,25 mm XIENCE V	Всего: 400 XIENCE PRIME	Всего: 100 XIENCE PRIME
Лечение	До двух участков поражения *de novo* в разных эпикардиальных сосудах	До трех участков поражения *de novo*, не более двух поражений в одном эпикардиальном сосуде	До двух участков поражения *de novo* в разных эпикардиальных сосудах	До двух участков поражения *de novo* в разных эпикардиальных сосудах	До двух участков поражения *de novo* в разных эпикардиальных сосудах
Размер участка поражения	RVD: ≥ 2,5 ≤ 3,75 мм. Длина: ≤ 28 мм	RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 мм [2]. Длина: ≤ 28 мм	RVD: ≥ 2,25 < 2,50 мм. Длина: ≤ 28 мм	RVD: ≥ 2,25 ≤ 4,25 мм. Длина: ≤ 22 мм.	XIENCE PRIME CS RVD: ≥ 2,25 ≤ 4,25 мм. Длина: ≤ 22 мм. XIENCE PRIME LL RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 мм. Длина: > 22 мм и ≤ 32 мм
Первичная конечная точка	Поздняя потеря просвета в сегменте через 240 суток	Неудачный исход лечения целевого поражения вследствие ишемии через 1 год (составной показатель, включающий остановку сердца, инфаркт миокарда (ИМ), связанный с целевым сосудом, или реваскуляризацию целевого поражения (TLR) вследствие ишемии)	Несостоятельность пораженного участка (TLF) через 1 год	Несостоятельность пораженного участка (TLF) через 1 год	Несостоятельность пораженного участка (TLF) через 1 год
Комбинированная первичная конечная точка	Несостоятельность целевого сосуда (TVF) через 270 суток	Нет	Нет	Нет	Нет
Клиническое послеоперационное наблюдение	30, 180, 240, 270 суток, 1–5 лет	30, 180, 270 суток, 1–3 года	30, 240 суток, 1–3 года	30, 180 суток, 1–3 года	30, 180 суток, 1–3 года
Ангиографическое послеоперационное наблюдение	240 суток (N = 564)	Нет	240 суток (N = 69)	Нет	Нет

[1] В группе стента TAXUS одному пациенту установили 1 стент TAXUS‡ Liberté‡.
[2] RVD от ≥ 2,5 мм до ≤ 3,75 мм; размеры стентов до 3,5 мм вплоть до поступления в продажу стентов TAXUS диаметром 4,0 мм.

Таблица 16.1-2. Результаты ангиографии, полученные при клинических испытаниях серии SPIRIT (до выпуска на рынок)

Результаты ангиографии	RCT SPIRIT III *240 суток*		SPIRIT Small Vessel *240 суток*
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	XIENCE V 2,25 мм (N = 69) (M = 69)
Поздняя потеря просвета в стенте (мм)	0,16 ± 0,41 (342)	0,30 ± 0,53 (158)	0,20 ± 0,40 (52)
Поздняя потеря просвета в сегменте (мм)	0,14 ± 0,39 (343)	0,26 ± 0,46 (158)	0,16 ± 0,41 (52)
Бинарный рестеноз стента	2,3 % (8/343)	5,7 % (9/158)	3,8 % (2/52)
Бинарный рестеноз сегмента	4,7 % (16/344)	8,9 % (14/158)	9,6 % (5/52)

Примечания
– Данные представлены в виде среднего значения (мм) ± стандартное отклонение (СО) или как % (n/N).
– N — общее количество пациентов. M — общее количество пораженных участков.
– Продолжительность исследований SPIRIT III и SV составила 240 суток, помимо периода послеоперационного наблюдения (240 + 28 суток).

Таблица 16.1-3. Основные клинические исходы через 1 год после начала клинических испытаний серии SPIRIT (до выпуска на рынок)

	SPIRIT IV		RCT SPIRIT III		SPIRIT Small Vessel	Клиническое испытание SPIRIT PRIME	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 мм XIENCE V (N = 144)	Данные для основных размеров (N = 401)	Данные для длинных пораженных участков (N = 104)
TLF	4,0 % (97/2416)	6,8 % (81/1195)	5,3 % (35/655)	9,7 % (31/319)	8,1 % (11/136)	4,5 % (18/399)	7,7 % (8/104)
TVF	5,5 % (134/2416)	7,7 % (92/1195)	8,5 % (56/655)	11,6 % (37/319)	11,0 % (15/136)	Неприменимо	Неприменимо
MACE	4,1 % (98/2416)	6,9 % (82/1195)	6,0 % (39/655)	10,3 % (33/319)	8,1 % (11/136)	4,5 % (18/399)	7,7 % (8/104)
Всего летальных исходов	1,0 % (25/2416)	1,3 % (15/1195)	1,2 % (8/657)	1,3 % (4/320)	1,5 % (2/136)	0,8 % (3/399)	1,0 % (1/104)
Остановка сердца	0,4 % (10/2416)	0,4 % (5/1195)	0,8 % (5/657)	0,9 % (3/320)	1,5 % (2/136)	0,3 % (1/399)	0,0 % (0/104)
ИМ	1,9 % (45/2416)	3,1 % (37/1195)	2,7 % (18/655)	4,1 % (13/319)	1,5 % (2/136)	1,8 % (7/399)	4,8 % (5/104)
Остановка сердца или ИМ	2,2 % (54/2416)	3,3 % (39/1195)	3,4 % (22/655)	4,7 % (15/319)	2,9 % (4/136)	2,0 % (8/399)	4,8 % (5/104)
TLR вследствие ишемии	2,3 % (56/2416)	4,6 % (55/1195)	3,4 % (22/655)	5,6 % (18/319)	5,1 % (7/136)	2,5 % (10/399)	2,9 % (3/104)
TVR вследствие ишемии, поражение нецелевого участка	2,2 % (54/2416)	2,4 % (29/1195)	3,2 % (21/655)	4,7 % (15/319)	5,9 % (8/136)	2,8 % (11/399)	2,9 % (3/104)
Тромбоз стента							
Подтвержденные/вероятные случаи по классификации Академического исследовательского консорциума (Academic Research Consortium, ARC)	0,29 % (7/2391)	1,10 % (13/1181)	0,9 % (6/650)	0,6 % (2/316)	1,5 % (2/136)	0,5 % (2/399)	0,0 % (0/104)
Подтвержденные случаи по классификации ARC	0,3 % (6/2385)	0,8 % (10/1183)	0,8 % (5/650)	0,3 % (1/317)	0,7 % (1/138)	0,5 % (2/399)	0,0 % (0/104)

Примечания
– Все значения, приведенные в данной таблице, отражают количество пациентов. Пациентов учитывали только один раз для каждого события в рамках каждого периода времени.
– Срок 1 год включает период послеоперационного наблюдения (365 + 28 суток) для всех испытаний.
– Несостоятельность пораженного участка (Target Lesion Failure, TLF) включает остановку сердца, связанный с целевым сосудом инфаркт миокарда (ИМ) и реваскуляризацию целевого пораженного участка (Target Vessel Revascularization, TLR) вследствие ишемии. В испытаниях SPIRIT SV и PRIME использовались данные о случаях TLR по клиническим показаниям, а не случаях TLR вследствие ишемии.
– Несостоятельность целевого сосуда (Target Vessel Failure, TVF) включает остановку сердца, ИМ, TLR и TVR (вне целевого поражения) вследствие ишемии. В испытаниях SPIRIT SV и PRIME использовались данные о случаях TLR и TVR по клиническим показаниям, а не TLR и TVR вследствие ишемии, как в испытаниях SPIRIT II, SPIRIT III и SPIRIT IV.
– Серьезные сердечно-сосудистые нежелательные последствия (Major Adverse Cardiac Events, MACE) включают остановку сердца, ИМ и TLR вследствие ишемии.

Таблица 16.1-4. Основные клинические исходы: последние данные периода послеоперационного наблюдения в рамках клинических испытаний серии SPIRIT (до выпуска на рынок)

	SPIRIT IV *3 года*		RCT SPIRIT III *5 лет*		SPIRIT Small Vessel *2 года*	SPIRIT PRIME Клиническое испытание *1 год*	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	XIENCE V 2,25 мм (N = 144)	Данные для основных размеров (N = 401)	Данные для длинных пораженных участков (N = 104)
TLF	9,5 % (223/2348)	11,9 % (138/1158)	13,4 % (81/605)	20,6 % (59/286)	8,3 % (11/133)	4,5 % (18/399)	7,7 % (8/104)
TVF	13,3 % (312/2348)	14,5 % (168/1158)	20,3 % (123/605)	26,6 % (76/286)	12,0 % (16/133)	Неприменимо	Неприменимо
MACE	9,8 % (231/2348)	12,3 % (142/1158)	14,4 % (87/605)	22,0 % (63/286)	8,3 % (11/133)	4,5 % (18/399)	7,7 % (8/104)
Всего летальных исходов	3,4 % (81/2348)	5,2 % (60/1158)	6,0 % (37/621)	10,3 % (31/300)	1,5 % (2/133)	0,8 % (3/399)	1,0 % (1/104)
Остановка сердца	1,4 % (34/2348)	1,9 % (22/1158)	2,7 % (17/621)	4,3 % (13/300)	1,5 % (2/133)	0,3 % (1/399)	0,0 % (0/104)
ИМ	3,1 % (73/2348)	4,7 % (55/1158)	4,6 % (28/605)	7,0 % (20/286)	1,5 % (2/133)	1,8 % (7/399)	4,8 % (5/104)
Остановка сердца или ИМ	4,5 % (105/2348)	6,0 % (70/1158)	7,1 % (43/605)	11,2 % (32/286)	3,0 % (4/133)	2,0 % (8/399)	4,8 % (5/104)
TLR вследствие ишемии	6,3 % (148/2348)	7,9 % (92/1158)	8,9 % (54/605)	12,9 % (37/286)	5,3 % (7/133)	2,5 % (10/399)	2,9 % (3/104)
TVR вследствие ишемии, поражение нецелевого участка	5,6 % (132/2348)	5,4 % (63/1158)	8,8 % (53/605)	11,9 % (34/286)	6,8 % (9/133)	2,8 % (11/399)	2,9 % (3/104)
Тромбоз стента							
Подтвержденные/вероятные случаи по классификации ARC	0,62 % (14/2263)	1,73 % (19/1098)	1,5 % (9/582)	1,9 % (5/268)	1,5 % (2/132)	0,5 % (2/399)	0,0 % (0/104)
Подтвержденные случаи по классификации ARC	0,49 % (11/2263)	1,28 % (14/1098)	1,2 % (7/582)	0,7 % (2/268)	0,8 % (1/132)	0,5 % (2/399)	0,0 % (0/104)

Примечания
– Все значения, приведенные в данной таблице, отражают количество пациентов. Пациентов учитывали только один раз для каждого события в рамках каждого периода времени.
– Данные включают результаты за период послеоперационного наблюдения + 28 суток для всех испытаний.
– Несостоятельность пораженного участка (Target Lesion Failure, TLF) включает остановку сердца, связанный с целевым сосудом инфаркт миокарда (ИМ) и реваскуляризацию целевого пораженного участка (Target Vessel Revascularization, TLR) вследствие ишемии. В испытаниях SPIRIT SV и PRIME использовались данные о случаях TLR по клиническим показаниям, а не случаях TLR вследствие ишемии.
– Несостоятельность целевого сосуда (Target Vessel Failure, TVF) включает остановку сердца, ИМ, TLR и TVR (вне целевого поражения) вследствие ишемии.
– Серьезные сердечно-сосудистые нежелательные последствия (Major Adverse Cardiac Events, MACE) включают остановку сердца, ИМ и TLR вследствие ишемии.

16.2 Клинические испытания после выпуска изделия на рынок

В США по требованию Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) было проведено проспективное многоцентровое клиническое испытание XIENCE V USA после выпуска изделия на рынок, направленное на оценку долгосрочной безопасности и эффективности применения системы EECSS XIENCE V в реальных условиях после ее выпуска в продажу в США, а также с целью поддержки инициативы FDA по применению ДАТТ. Целью несравнительного клинического исследования стента SPIRIT V Single Arm Study (SAS) было продолжение оценки эффективности применения системы EECSS XIENCE V при лечении пациентов с возникшими *de novo* поражениями коронарной артерии. XIENCE V India представляло собой проспективное открытое многоцентровое обсервационное несравнительное реестровое исследование, направленное на оценку долгосрочной безопасности и эффективности системы EECSS XIENCE V в ходе ее коммерческого применения в реальных условиях на территории Индии. В **таблицах 16.2-1–16.2-2** представлен дизайн клинических испытаний, основные клинические исходы через 1 год и по последним данным периода послеоперационного наблюдения соответственно.

Результаты этих клинических испытаний после выпуска изделия на рынок продемонстрировали безопасность и эффективность применения системы EECSS XIENCE V в реальных условиях. Кроме того, система EECSS XIENCE V показала улучшение исходов по оценке пациентов (включая повышение качества жизни, снижение частоты приступов стенокардии, стабилизацию стенокардии и уменьшение ограничений физической активности) после 6 месяцев, а также сохранение положительных результатов в течение 1 года у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Таблица 16.2-1. Дизайн клинических испытаний серий SPIRIT и XIENCE V (после выпуска на рынок)

	XIENCE V USA, когорта фазы I	XIENCE V USA, когорта долгосрочного послеоперационного наблюдения	XIENCE V USA, когорта AV-DAPT	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India
Тип/дизайн исследования	• Многоцентровое. • Проспективное. • Несравнительное.	• Многоцентровое. • Проспективное. • Несравнительное.	• Многоцентровое. • Рандомизированное. • Двойное слепое. • Плацебо-контролируемое.	• Многоцентровое. • Проспективное. • Несравнительное.	• Многоцентровое. • Проспективное. • Несравнительное.
Количество пациентов, включенных в исследование	8040	4663	868	2663	977
Лечение	Стандартное согласно правилам учреждения	Стандартное согласно правилам учреждения	Пациенты были рандомизированы для получения вместе с аспирином терапии тиенопиридином или плацебо в течение дополнительных 18 месяцев	Не более одного нативного целевого участка поражения *de novo* на большой эпикардиальный сосуд или боковую ветвь (без предварительной имплантации стента и предварительной брахитерапии), не более 4 плановых стентов, выделяющих эверолимус	Стандартное согласно правилам учреждения
Размер участка поражения	Без ангиографических ограничений			RVD = ≥ 2,25 ≤ 4,0 мм. Длина: ≤ 28 мм согласно визуальной оценке	Без ангиографических ограничений
Первичная конечная точка	Подтвержденный или вероятный случай тромбоза стента по классификации ARC, до 1 года	Подтвержденный или вероятный случай тромбоза стента по классификации ARC, от 1 года до 5 лет	MACE (составной показатель общего количества летальных исходов, ИМ и инсультов), от 12 до 33 месяцев	Составной показатель общего количества летальных исходов, ИМ, TVR через 30 суток	Подтвержденный/вероятный случай тромбоза стента по классификации ARC, 1 год и ежегодно до 3 лет
Комбинированная первичная конечная точка	Остановка сердца или любой ИМ, через 1 год	Остановка сердца или любой ИМ, от 1 года до 5 лет	Подтвержденный или вероятный случай тромбоза стента по классификации ARC, от 12 до 33 месяцев	Нет	Остановка сердца и любой ИМ, через 1 год
Клиническое послеоперационное наблюдение	14, 30, 180 суток и 1 год	2, 3 и 4 года	15, 24, 30 и 33 месяца	30 суток, 1 и 2 года	14, 30, 180 суток, а также 1, 2 и 3 года
Ангиографическое послеоперационное наблюдение	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

Таблица 16.2-2. Основные клинические исходы серий клинических испытаний SPIRIT и XIENCE V (после выпуска на рынок)

	XIENCE V USA фазы I *1 год*	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V India	
		1 год	*2 года*	*1 год*	*2 года*
	XIENCE V (N = 8040)	XIENCE V (N = 2663)	XIENCE V (N = 2663)	XIENCE V (N = 990)	XIENCE V (N = 990)
TLF (ARC)	9,4 % (707/7522)	5,25 % (138/2627)	7,49 % (192/2562)	2,4 % (24/986)	3,4 % (32/942)
TLF	6,8 % (513/7505)	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо
Всего летальных исходов, ИМ (ARC) и TVR	Неприменимо	7,04 % (185/2627)	10,34 % (265/2562)	Неприменимо	Неприменимо
Остановка сердца или ИМ (ARC)	7,2 % (545/7522)	4,23 % (111/2627)	5,74 % (147/2562)	1,9 % (19/986)	2,8 % (26/942)
Остановка сердца или ИМ	3,3 % (249/7505)	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо
TLR	4,6 % (349/7522)	1,90 % (50/2627)	3,04 % (78/2562)	1,2 % (12/986)	1,5 % (14/942)
TVR, реваскуляризация поражения нецелевого участка (не-TLR)	2,3 % (176/7522)	1,45 % (38/2627)	2,26 % (58/2562)	0,1 % (1/986)	0,1 % (1/942)
Всего летальных исходов	2,6 % (194/7522)	1,71 % (45/2627)	2,97 % (76/2562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Остановка сердца	1,4 % (108/7522)	1,10 % (29/2627)	1,87 % (48/2562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Всего ИМ (ARC)	6,3 % (475/7522)	3,54 % (93/2627)	4,45 % (114/2562)	1,3 % (13/986)	1,6 % (15/942)
Всего ИМ	2,2 % (162/7505)	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо
Тромбоз стента					
Подтвержденные/вероятные случаи по классификации ARC	0,81 % (60/7380)	0,65 % (17/2607)	0,79 % (20/2523)	0,51 % (5/986)	0,53 % (5/939)
Подтвержденные случаи по классификации ARC	0,54 % (40/7380)	Неприменимо	Неприменимо	0,41 % (4/986)	0,43 % (4/939)

Примечания
– Все значения, приведенные в данной таблице, отражают количество пациентов. Пациентов учитывали только один раз для каждого события в рамках каждого периода времени.
– Данные испытаний XIENCE V USA за 1 год включают дополнительный период продолжительностью 42 суток или до даты рандомизации включительно, если получены ранее чем спустя 407 суток для фазы включения во вторую часть исследования. Данные испытаний XIENCE V India за 1 год включают дополнительный период продолжительностью 47 суток. Данные испытаний SPIRIT V за 1 год включают дополнительный период продолжительностью 28 суток.
– Данные испытаний SPIRIT V за 2 года включают дополнительный период продолжительностью 28 суток. Данные испытаний XIENCE V India за 2 года включают дополнительный период продолжительностью 47 суток.
– Несостоятельность пораженного участка (Target Lesion Failure, TLF) (ARC) включает остановку сердца, связанный с целевым сосудом инфаркт миокарда (ИМ) (по определению ARC) и реваскуляризацию целевого пораженного участка (Target Vessel Revascularization, TLR) по клиническим показаниям. TLF включает остановку сердца, связанный с целевым сосудом ИМ (по определению протокола) и TLR по клиническим показаниям.

Abbott

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

16.3 Показания к назначению одномесячной (не более 28 суток) ДАТТ

Безопасность стента XIENCE™ у пациентов с высоким риском кровотечения (ВРК), получавших 1-месячную (не более 28 суток) двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ) после ЧКВ, была установлена в исследовании XIENCE 28.

Испытание XIENCE 28 — это проспективное несравнительное многоцентровое открытое нерандомизированное испытание для оценки безопасности 1-месячной (не более 28 суток) двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) у пациентов с высоким риском кровотечения (ВРК), перенесших ЧКВ стентом XIENCE. Пациенты включались в испытание XIENCE 28, если они соответствовали клиническим критериям, указывающим на ВРК, и если, по мнению лечащего врача, риск серьезного кровотечения на фоне ДАТТ продолжительностью более 1 месяца перевешивал пользу антитромботического эффекта препаратов. Чтобы считаться пациентом с ВРК, пациенты должны были соответствовать хотя бы одному из следующих критериев: а) возраст ≥ 75 лет; б) клиническое показание к длительной (не менее 6 месяцев) антикоагулянтной терапии; в) наличие в анамнезе серьезного кровотечения, требовавшего медицинской помощи в течение 12 месяцев после индексной процедуры; г) инсульт (ишемический или геморрагический) в анамнезе; д) почечная недостаточность (креатинин ≥ 2,0 мг/дл) или почечная недостаточность, требующая проведения диализа; е) системные заболевания, связанные с повышенным риском кровотечения (например, гематологические нарушения, включая тромбоцитопению в анамнезе или в настоящее время, определяемую как количество тромбоцитов < 100 000/мм^3, или любое известное нарушение свертывания крови, связанное с повышенным риском кровотечения); ж) анемия с уровнем гемоглобина < 11 г/дл. Стент XIENCE имплантировали в соответствии со стандартами лечения. Ангиографические ограничения по длине участка поражения отсутствовали, но длина самого длинного стента XIENCE, разрешенного для применения в исследовании, составляла 38 мм. Клиническое послеоперационное наблюдение проводилось через 1, 3, 6 и 12 месяцев.

Испытание XIENCE 28 включало 58 центров в США и Канаде (XIENCE 28 USA) и 52 центра за пределами США (XIENCE 28 Global включало центры в Европе и Азии). В общей сложности 1605 пациентов с ВРК прошли ЧКВ с применением стента XIENCE и получали ДАТТ (аспирин + ингибитор рецептора P2Y12) в течение первого месяца (не более 28 суток) после индексной процедуры. Пациенты считались «завершившими 1 месяц терапии» и могли прекратить прием ингибитора рецептора P2Y12 через 1 месяц и продолжить монотерапию аспирином до конца исследования, если у них не наступило ни одно из следующих событий: инфаркт миокарда, повторная коронарная реваскуляризация, инсульт или подтвержденный/вероятный тромбоз стента, а также если они соблюдали режим ДАТТ (что определялось как отсутствие перерывов в терапии на протяжении > 7 дней подряд) в течение первого месяца после процедуры.

Целью испытания было показать (после стратификации по показателю предрасположенности (propensity score, PS)) не меньшую эффективность по первичной конечной точке — количеству всех случаев смерти или всех случаев инфаркта миокарда (ИМ; модифицированная классификация ARC) в период от 1 до 6 месяцев после имплантации стента XIENCE у пациентов с ВРК, получавших ДАТТ в течение 1 месяца, по сравнению с архивной контрольной популяцией — пациентами, получавшими ДАТТ на протяжении до 12 месяцев. Метод стратификации по PS использовали для обеспечения объективного сравнения между популяцией испытания XIENCE 28 и архивной контрольной популяцией из испытания XIENCE V USA (XV USA). Пациентов из испытаний XIENCE 28 и XV USA разделили на пять страт по значениям PS, рассчитанным на основе характеристик на исходном уровне. Пациентов с аналогичными значениями PS относили к одной страте. Затем рассчитывали частоту событий в каждой страте. Основной вторичной конечной точкой было доказательство превосходства 1-месячной ДАТТ при массивных кровотечениях (типа 2–5 по классификации Bleeding Academic Research Consortium (BARC)) в период от 1 до 6 месяцев после имплантации стента XIENCE у пациентов с ВРК в сравнении с архивной контрольной популяцией из испытания XV USA (после стратификации по PS).

Характеристики пациентов и пораженных участков на исходном уровне испытания XIENCE 28 в популяции «завершивших 1 месяц терапии»

Из 1392 пациентов, завершивших 1 месяц терапии, женщины составляли 32,5 %, а средний возраст составлял 76 лет. Что касается критериев ВРК, 68,2 % пациентов были в возрасте 75 лет и старше, у 47,4 % была почечная недостаточность, 44,4 % принимали пероральные антикоагулянты, у 10,4 % в анамнезе был инсульт, у 3,3 % в анамнезе было серьезное кровотечение, у 14,5 % — анемия, и у 2,3 % — тромбоцитопения. К распространенным факторам риска относились артериальная гипертензия (84,7 %) и дислипидемия (67,5 %). Что касается состояния сердечно-сосудистой системы, то у 34,1 % пациентов был острый коронарный синдром (acute coronary syndrome, ACS), включавший инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (non-ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) или нестабильную стенокардию, а 65,9 % пациентов страдали хронической ишемической болезнью сердца. У большинства пациентов (80,3 %) проводилось стентирование одного участка поражения, и средняя общая длина стента на пациента составила 27,2 ± 14,4 мм.

Анализ первичной конечной точки

Достижение первичной конечной точки подтвердило безопасность стента XIENCE для пациентов с ВРК, получавших 1-месячную (не более 28 суток) ДАТТ после ЧКВ. Судя по количеству пациентов и наблюдаемой частоте событий в каждой страте, p-значение для не меньшей эффективности составило 0,0005, что соответствует заранее заданному уровню значимости 0,025. Средняя частота всех случаев смерти /ИМ в течение 1–6 месяцев после процедуры, стратифицированная по PS, у пациентов, завершивших 1 месяц терапии, составила 3,5 % в популяции исследования XIENCE 28 в сравнении с 4,3 % в архивной контрольной популяции из исследования XV USA (**таблица 16.3-1**). Это свидетельствует о том, что составной показатель случаев смерти и всех ИМ в течение 1–6 месяцев после процедуры у пациентов, получивших 1-месячный курс ДАТТ, не превышает частоту этих событий в архивной контрольной популяции, где пациенты получали рекомендованный 12-месячный курс ДАТТ.

Анализ основных вторичных конечных точек

Метод стратификации по PS также использовали для сравнения группы исследования XIENCE 28 с архивной контрольной популяцией в контексте конечной точки «кровотечение типа 2–5 по классификации BARC». Судя по количеству пациентов и наблюдаемой частоте событий в каждой страте, p-значение для превосходства составило 0,1888, что не соответствует заранее заданному уровню значимости 0,025. Хотя уровень значимости не был достигнут, средняя частота возникновения кровотечений типа 2–5 по классификации BARC в течение 1–6 месяцев, стратифицированная по PS, у пациентов, завершивших 1 месяц терапии в испытании XIENCE 28, в численном выражении оказалась ниже по сравнению с архивной контрольной популяцией (4,9 % в сравнении с 5,9 %; **таблица 16.3-1**).

Таблица 16.3-1. Результаты оценки первичной и значимой вторичной конечных точек — все случаи смерти / все ИМ и кровотечения типа 2–5 по классификации BARC в период 1–6 месяцев у пациентов, завершивших 1 месяц терапии

	XIENCE 28 Пациенты, завершившие 1 месяц терапии (N = 1392)	XIENCE V USA Пациенты, завершившие 1 месяц терапии (N = 1411)	p-значение
Все смерти / все ИМ	3,5 %	4,3 %	0,0005*
Кровотечение типа 2–5 по классификации BARC	4,9 %	5,9 %	0,1888**

* p-значение для не меньшей эффективности; предел не меньшей эффективности и односторонний уровень значимости составляют 2,5 % и 0,025 соответственно.

** p-значение для превосходства; уровень значимости для большей эффективности составляет 0,025.

Другие вторичные конечные точки

Другие вторичные конечные точки, которые анализировали в исследовании XIENCE 28, включали случаи кровотечения типа 3–5 по классификации BARC и тромбоз стента в течение 1–6 месяцев после процедуры у пациентов, завершивших 1 месяц терапии.

Несмотря на то, что это не было указано предварительно, для объективного сравнения частоты кровотечений типа 3–5 по классификации BARC между популяцией исследования XIENCE 28 и архивной контрольной популяцией из исследования XV USA применялся метод стратификации по PS. Этот анализ показывает меньшую частоту кровотечений у пациентов, получавших 1-месячную ДАТТ, по сравнению с 12-месячной ДАТТ. Средняя частота кровотечений типа 3–5 по классификации BARC в течение 1–6 месяцев, стратифицированная по PS, у пациентов, завершивших 1 месяц терапии в испытании XIENCE 28, была значительно ниже по сравнению с архивной контрольной популяцией (2,2 % в сравнении с 4,5 %; **таблица 16.3-2**).

Таблица 16.3-2. Стратифицированный по PS анализ частоты кровотечений типа 3–5 по классификации BARC в течение 1–6 месяцев у пациентов, завершивших 1 месяц терапии

	XIENCE 28 Пациенты, завершившие 1 месяц терапии (N = 1392)	XIENCE V USA Пациенты, завершившие 1 месяц терапии (N = 1411)	p-значение*
Кровотечение типа 3–5 по классификации BARC (средняя частота, стратифицированная по PS)	2,2 %	4,5 %	0,0156

* p-значение для превосходства; уровень значимости для превосходства составляет 0,025. Специальный анализ.

Частота подтвержденного /вероятного тромбоза стента в течение 1–6 месяцев среди пациентов, завершивших 1 месяц терапии (без стратификации по PS), составила 0,3 % как в испытании XIENCE 28, так и в архивной контрольной популяции (**таблица 16.3-3**).

Таблица 16.3-3. Тромбоз стента в период 1–6 месяцев среди пациентов, завершивших 1 месяц терапии (без стратификации по PS)

	XIENCE 28 Пациенты, завершившие 1 месяц терапии (N = 1392)	XIENCE V USA Пациенты, завершившие 1 месяц терапии (N = 1411)
Подтвержденный/вероятный случай тромбоза стента по классификации ARC	0,3 %	0,3 %

17.0 ФОРМА ВЫПУСКА И КОМПЛЕКТАЦИЯ

Стерильно. Данное устройство стерилизовано этиленоксидом. Апирогенно. Не использовать, если нарушена герметичность упаковки.

Данное одноразовое устройство не подлежит повторному использованию у другого пациента, так как оно не рассчитано на выполнение своей функции после первого использования. Изменение механических, физических и (или) химических свойств вследствие повторного применения, очистки и (или) повторной стерилизации может привести к нарушению целостности устройства и (или) разрушению материалов, из которых оно изготовлено, что, в свою очередь, может привести к загрязнению устройства по причине образования узких щелей и (или) надрывов, а также снизить его безопасность и (или) функциональность. Отсутствие оригинальной маркировки может стать причиной неверного использования устройства и лишить возможности его отслеживания. Отсутствие оригинальной упаковки может стать причиной повреждения устройства, нарушить стерильность и создать для пациента и (или) пользователя риск получения травм.

Комплектация: одна (1) стент-система коронарная, выделяющая лекарственный препарат эверолимус, XIENCE PRO™[A]; одно (1) устройство для промывания.

Хранение: хранить в сухом темном прохладном месте. Беречь от света. Извлекать из упаковки только перед непосредственным использованием. Хранить при температуре 25 °C (77 °F); допустимый температурный диапазон: 15–30 °C (59–86 °F).

Abbott Medical
3200 Lakeside Drive
Santa Clara, CA 95054 USA

CUSTOMER SERVICE
TEL: (800) 227-9902
FAX: (800) 601-8874
Outside USA TEL: +1 951-914-4669
Outside USA FAX: +1 951-914-2531

EC REP
Abbott Vascular International BVBA
Park Lane, Culliganlaan 2B
1831 Diegem, BELGIUM
TEL: + 32 2 714 14 11
FAX: + 32 2 714 14 12

Графические символы на этикетках медицинских изделий

Производитель

EC REP
Уполномоченный представитель в Европейском сообществе / Европейском союзе

EC
Импортер в ЕС

Срок годности

Дата изготовления

LOT
Номер серии

REF
Каталожный номер

UDI
Уникальный идентификатор устройства

STERILE EO
Стерилизовано этиленоксидом

Апирогенно

Упаковочная единица

MD
Медицинское изделие

MR
Не является противопоказанием к проведению МРТ

Проводниковый катетер

F
«Французская» шкала размеров или шкала Шарьерра

RX
Система быстрой замены (монорельсовая)

Ознакомьтесь с инструкциями по применению или с электронными инструкциями по применению

Для одноразового использования

Не подлежит повторной стерилизации

Не использовать, если упаковка повреждена. Ознакомьтесь с инструкциями по применению

Один стерильный барьер

Один стерильный барьер с защитной упаковкой снаружи

Беречь от солнечных лучей

Беречь от влаги

Внутренний диаметр

Содержит опасные вещества (номер в реестре CAS)

XXX
Содержание или присутствие

Содержит опасные вещества

EXCURSIONS
Допустимый диапазон отклонений температуры

Температура

POST DILATATION LIMIT
Предел постдилатации

FLUSHING TOOL
Устройство для промывания

Abbott

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru