XIENCE PRO™ 48

Стент-система коронарная, выделяющая лекарственный препарат эверолимус

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Содержание

1.0 ОПИСАНИЕ УСТРОЙСТВА
- Таблица 1-1. Наименование и размеры изделия
- Таблица 1-2. XIENCE PRO 48, 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 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 проведении 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 развертывания
- 15.6 Процедура извлечения
- 15.7 Дилатация стентированных сегментов после развертывания 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, полученные 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 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
  - 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™ 48, 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 48 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 48	8717648DES0001TC	2,5, 2,75, 3,0, 3,5	48

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 48, 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)
2,5, 2,75, 3,0	48	42,4	227	1110,7	249,2
3,5	48	57,5	290	1423,1	319,3

- 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 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	
2,5	48	5 F (1,42 мм / 0,056 дюйма)	11	1115	18	1824	84
2,75	48	5 F (1,42 мм / 0,056 дюйма)	11	1115	18	1824	86
3,0	48	5 F (1,42 мм / 0,056 дюйма)	11	1115	18	1824	87
3,5	48	5 F (1,42 мм / 0,056 дюйма)	11	1115	18	1824	85

* Эквивалентные значения в единицах измерения френч (F) приведены в отдельных спецификациях производителя.

** Убедитесь в полном развертывании стента (см. *разделе 15.5 «Процедура развертывания»*). Давление для развертывания должно рассчитываться исходя из характеристик пораженного участка.

2.0 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Стент-система коронарная XIENCE PRO™ 48, выделяющая лекарственный препарат эверолимус, предназначена для расширения диаметра просвета коронарных артерий в случаях, описанных ниже.

- 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 (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 (48 мм) при должном диаметре просвета сосуда ≥ 2,50 мм и ≤ 3,75 мм.

3.0 ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Стент-система коронарная XIENCE PRO™ 48, выделяющая лекарственный препарат эверолимус, предназначена для расширения диаметра просвета коронарных артерий.

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™ 48, 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 и снижение риска массивного кровотечения (3–5 по классификации 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™ 48, 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 (кобальту, хрому, никелю, вольфраму, метакриловому полимеру и фторполимерам), а также у пациентов с непереносимостью контрастного вещества.
- 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™ 48, 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 48, выделяющей лекарственный препарат эверолимус, составляет не менее 10 лет.

Стент-системы коронарные XIENCE PRO 48, выделяющие лекарственный препарат эверолимус, не предназначены для удаления после имплантации.

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

8.0 ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ

- XIENCE PRO™ 48, 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 изделия. 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. *разделе 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 48, выделяющий эверолимус, покрыт эверолимусом и полимерным покрытием по всей длине имплантируемого стента.

  Дистальная и средняя части устройства, кончик и конические сегменты баллона покрыты гидрофильным покрытием HYDROCOAT™.

  См. *разделе 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

- Установка стента должна 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 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 и развертывания 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™ 48, выделяющего эверолимус. См. инструкции в *разделе 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 развертывание 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 диаметром просвета, соответствующим размерам системы доставки стента.
- Операции по подготовке системы доставки к развертыванию стента и предварительному раздуванию баллона следует выполнять только в строгом соответствии с приведенными указаниями. Для промывки баллона используйте методику, описанную в *разделе 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 относительно несложных поражениях коронарных артерий с помощью аналогичного устройства столь же эффективно и безопасно, как и стентирование с предилатацией. При проведении предилатации ограничьте длину предварительного расширения 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 неразвернутой коронарной стент-системы необходимо придерживаться инструкций, приведенных в *разделе 10.4 «Извлечение стента/системы»*.
- Не раскрывайте стент до тех пор, пока он не будет правильно расположен в сосуде. (См. *разделе 10.4 «Извлечение стента/системы»*.)
- Диаметр раздутого баллона системы, используемой для развертывания 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 *разделе 15.5 «Процедура развертывания»*.
- В случае проведения постдилатации ее необходимо выполнять при высоком давлении с использованием неэластичного баллона.
- Недостаточное раскрытие 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. *разделе 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 трех стентов XIENCE PRO 48 длиной 48 мм или до четырех других выделяющих эверолимус коронарных стентов серии XIENCE™ (например, XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Xpedition™, XIENCE Alpine™, XIENCE Sierra™ и XIENCE Skypoint™) длиной $\leq$ 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 48 у пациентов, которым ранее проводилась брахитерапия целевого пораженного участка или брахитерапия рестеноза участка сосуда, стентированного стентами XIENCE PRO 48, не проводились. Сосудистая брахитерапия, равно как и установка стентов XIENCE PRO 48, оказывают влияние на ремоделирование артерий. Потенциальное комбинированное воздействие на артериальное ремоделирование этих двух видов лечения 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 48 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 развертывания**

  Если требуется извлечь систему для установки стента до его развертывания, 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 развернутого 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) В случае возникновения сопротивления в процессе извлечения катетера из развернутого стента выполните указанные далее действия для более эффективного сворачивания баллона.
     - Повторно раздуйте баллон до достижения номинального давления, сдуйте и измените давление на нейтральное.
     - Повторите вышеперечисленные действия 1–5.
  2) Если в какой-либо момент после успешного извлечения баллона из развернутого 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 развернутый 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. *разделе 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. *разделе 10.7.4 «Беременность»*. Надлежащие исследования применения эверолимуса или стентов XIENCE PRO™ 48 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 48 следует применять у беременных женщин только в том случае, если потенциальная польза от установки стента превышает потенциальные риски.

10.6.2 Лактация

См. *разделе 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 по прекращению или продолжению грудного вскармливания, прежде чем устанавливать стент.

10.6.3 Применение у детей

Безопасность и эффективность стентов XIENCE PRO 48 у пациентов детского возраста до настоящего времени не изучались.

[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

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.

Формальные исследования межлекарственного взаимодействия в отношении стента XIENCE PRO 48 не проводились по причине ограниченной системной экспозиции эверолимуса, выделяемого из стента. Поэтому при планировании установки стента XIENCE PRO 48 пациенту, получающему лекарственный препарат, который взаимодействует с эверолимусом, или при назначении такого препарата пациенту, которому недавно был установлен стент XIENCE PRO 48, 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).
- Индукторы изофермента CYP3A4/P-гликопротеина:
  - антибиотики (например, рифампин, рифабутин, ципрофлоксацин, офлоксацин);
  - антиконвульсанты (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин);
  - ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, эфавиренз, невирапин);
  - глюкокортикоиды (например, дексаметазон, преднизон, преднизолон);
  - ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (например, симвастатин, ловастатин);
  - 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 48, является иммуносупрессантом. Иммуносупрессия в клинических исследованиях SPIRIT и XIENCE не наблюдалось. Однако у пациентов, которым одновременно установлено несколько стентов XIENCE PRO 48, возможно временное приближение системных концентраций эверолимуса к иммуносупрессивным уровням, в особенности у пациентов с печеночной недостаточностью или у пациентов, получающих препараты, ингибирующие CYP3A4 или P-гликопротеин. Поэтому при назначении эверолимуса пациентам, получающим другие иммуносупрессанты, или пациентам с риском иммуносупрессии необходимо проявлять осторожность.

10.7.3 Потенциальное повышение уровня 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 назначении в соответствии с показаниями к применению ожидаемая системная экспозиция для концентраций эверолимуса, выделяемого стентами XIENCE PRO 48, была значительно ниже аналогичных показателей у пациентов после трансплантации. Повышения уровней холестерина и триглицеридов в сыворотке в клинических испытаниях изделий 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™ 48 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. *раздел 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 48 рекомендуется применять эффективные методы контрацепции. Несмотря на отсутствие противопоказаний, риски 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 48 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 48 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 стенту системы XIENCE PRO 48 ввиду аналогичной конструкции стента, аналогичных материалов системы доставки и идентичной технологии покрытия стента.

Для оценки потенциальной канцерогенности стентов XIENCE V после подкожной имплантации материалов стента трансгенным мышам было проведено 26-недельное исследование канцерогенности. В ходе исследования не было выявлено клинических отклонений, свидетельствующих о канцерогенном воздействии на испытуемую группу (для стента 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 Sprег — Доули. Стент XIENCE V не влиял на фертильность или репродуктивную способность самок крыс линии Sprег — Доули. Статистической разницы между исследуемым образцом (стент XIENCE V) и контрольной системой по какому-либо 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 CMR (обладающее канцерогенностью, мутагенностью или репродуктивной токсичностью) 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 проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ)

Доклинические испытания показали, что установка как одного стента, так и систем из нескольких перекрывающихся стентов XIENCE PRO 48 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 Тесла;
- 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 (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 48 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 48 при сканировании с применением последовательности градиент-эхо или спин-эхо в МРТ-системе и при индукции магнитного поля 3 Тесла.

При таких условиях во время МРТ не происходит смещения стента XIENCE PRO 48. 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 48.

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 медикаментозные реакции на эверолимус, антикоагулянт или антитромбоцитарный препарат.
- Осложнения в месте сосудистого доступа, которые могут потребовать трансфузии или реконструкции просвета сосудов, в том числе:
  - реакции в месте введения катетера;
  - кровотечение (экхимоз, подтекание крови, гематома, кровоизлияние, забрюшинное кровотечение);
  - артериовенозная фистула, псевдоаневризма, аневризма, расслоение, перфорация/разрыв сосуда;
  - эмболизация (воздухом, тканью, бляшкой, тромботическими массами или устройством);
  - поражение периферического нерва;
  - ишемия периферических сосудов.
- Осложнения со стороны коронарных артерий, которые могут потребовать дополнительного вмешательства, в том числе:
  - полная окклюзия или внезапное закрытие сосуда;
  - артериовенозная фистула, псевдоаневризма, аневризма, расслоение, перфорация / разрыв сосуда;
  - тканевой пролапс / сдвиг бляшки;
  - эмболизация (воздухом, тканью, бляшкой, тромботическими массами или устройством);
  - 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:
  - тампонада сердца;
  - перикардиальный выпот;
  - перикардит.
- Сердечные аритмии (включая нарушения проводимости, неспецифические, предсердные и желудочковые аритмии).
- Проявления ишемической болезни сердца, в том числе:
  - ишемия миокарда;
  - инфаркт миокарда (в том числе острый);
  - спазм коронарных артерий;
  - нестабильная или стабильная стенокардия.
- Инсульт / острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и транзиторная ишемическая атака (ТИА).
- Недостаточность со стороны систем органов:
  - остановка сердечно-легочной деятельности;
  - сердечная недостаточность;
  - сердечно-легочная недостаточность (включая отек легких);
  - почечная недостаточность;
  - 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.

Описание 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.
- Инфекционное заболевание (сообщалось о бактериальных, вирусных или протозойных инфекциях, в том числе вызванных условно-патогенными микроорганизмами). У пациентов, которые принимали эверолимус перорально, зафиксированы случаи полиомавирусной нефропатии (ПВН), полиомавирусной прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), фатальных инфекционных заболеваний и сепсиса.
- Тромбоз вен и артерий почек.
- Изменения в лабораторных анализах (повышение сывороточного креатинина, протеинурия, гипокалиемия, гиперкалиемия; 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.
- Мужское бесплодие.
- Нарушения менструального цикла.
- Тошнота.
- Нефротоксичность (в комбинации с циклоспорином).
- Неинфекционный пневмонит (в том числе интерстициальное заболевание легких).

[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

- 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™ 48, 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. Найдите устройство по базовому идентификатору UDI-DI 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 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 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 применения 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 значимого активного 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.

15.0 ИНФОРМАЦИЯ О КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ

15.1 Осмотр перед использованием

1. Внимательно осмотрите стерильную упаковку перед открытием и проверьте ее на предмет отсутствия повреждений стерильного барьера. 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 конверт и переместите содержащееся в нем изделие в стерильное поле с соблюдением правил асептики.

4. Перед применением системы EECSS XIENCE PRO™ 48 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 48 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 Извлечение из упаковки

Примечание. Пакет из фольги не обеспечивает стерильность. Стерильность обеспечивает только внутренний конверт (пакет), вложенный в пакет из фольги. Стерильным считается только содержимое внутреннего конверта. Наружная поверхность внутреннего конверта 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 сердечник 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. Промойте просвет для проводника гепаринизированным физиологическим раствором (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 системе доставки 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 *разделе 15.3.3 «Подготовка системы доставки»*, во избежание неравномерного расширения стента.

15.4 Процедура доставки

1. Подготовьте место сосудистого доступа в соответствии со стандартной практикой.
2. Решение о выполнении предилатации пораженного участка с помощью баллона соответствующего размера принимается исходя из характеристик конкретного пациента и пораженного участка. **При проведении предилатации** ограничьте длину предилатируемой области с помощью баллона для ЧТКА, чтобы предотвратить повреждение сосуда за пределами участка установки стента XIENCE PRO 48.
3. При стентировании длинных пораженных участков 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 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. *раздел 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 развертывания, 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 можно переходить к развертыванию стента.

15.5 Процедура развертывания

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ. См. таблицу 1-3 «Спецификации устройства *in vitro*», чтобы узнать диаметр стента, номинальное давление и ДРБ.

1. Перед развертыванием стента убедитесь в правильности его расположения относительно целевого пораженного участка, используя рентгеноконтрастные метки баллона в качестве ориентира.
2. Медленно разверните 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 развертывания 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 раскрыть 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. Инструкции по извлечению системы доставки стента см. в *разделе 15.6 «Процедура извлечения»*.

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

Примечание. Не превышайте указанное на этикетке ДРБ 18 атм (1824 кПа).

6. Стент XIENCE PRO 48 должен полностью охватывать весь пораженный участок и область воздействия баллона (включая участки расслоения), в достаточной степени перекрыв стентом здоровые ткани проксимальнее и дистальнее поражения.
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. Инструкции по извлечению системы доставки стента см. в *разделе 15.6 «Процедура извлечения»*.

8. Убедитесь в правильном положении и развертывании 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).

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

9. Если диаметр развернутого 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. Развернутые стенты нельзя оставлять не до конца дилатированными.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ. Дилатация стента свыше указанных ниже пределов запрещена.

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 охвата пораженного участка и области воздействия баллона необходимо более одного стента XIENCE PRO 48, 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 48 внутри уже развернутого первого стента перед раскрытием второго.
11. Повторно проверьте правильность размещения стента и ангиографическую картину. Повторяйте процедуру раздувания баллона, пока не достигнете оптимального развертывания стента.

15.6 Процедура извлечения

Извлечение доставляющего катетера из развернутого 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.

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 развертывания стента:

1. Убедитесь в правильном положении и развертывании 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 охвата пораженного участка и области воздействия баллона необходимо более одного стента XIENCE PRO 48, 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 48 внутри уже развернутого первого стента перед раскрытием второго.
4. Повторно проверьте правильность размещения стента и результаты ангиографии для оценки стентированного участка. Повторяйте процедуру раздувания баллона, пока не достигнете оптимального развертывания 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 развертывания стента

1. Необходимо принять все меры для обеспечения полной дилатации стента.
2. Если диаметр развернутого 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 раскрыть 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.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ. Не следует превышать пределы дилатации стента, указанные в *разделе 15.5 «Процедура развертывания»*.

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™ 48 создана на основе аналогичных систем: EECSS XIENCE V™, EECSS XIENCE PRIME™ и EECSS XIENCE Xpedition™.

В системе EECSS XIENCE PRO 48 используются идентичные системе EECSS XIENCE PRIME и системе EECSS XIENCE Xpedition компоненты и характеристики: платформа стента, состав и лекарственная форма покрытия, праймер для лекарственного покрытия, номинальное общее содержание лекарственного препарата и материалы баллона, контактирующие со стентом.

Система EECSS XIENCE PRO 48 отличается от системы EECSS XIENCE PRIME только системой доставки стента. В системе доставки стента XIENCE PRO 48 использованы те же принципы работы и материалы, что и в других системах быстрой замены (RX) для установки стентов и катетерах для баллонной дилатации коронарных артерий производства компании Abbott.

В сравнении с системой EECSS XIENCE V и системой EECSS XIENCE PRIME, система EECSS XIENCE PRO 48 имеет аналогичные характеристики безопасности стента, идентичное расположение стента на баллоне между баллонными маркерами, аналогичную форму кончика катетера и длину конического участка в сравнении со стентами XIENCE PRO 48 длиной до 28 мм. На основании аналогичных характеристик стентов XIENCE PRO 48 и XIENCE PRIME можно предположить, что система EECSS XIENCE PRO 48 будет иметь рабочие характеристики, аналогичные соответствующим показателям системы EECSS XIENCE V и системы EECSS XIENCE PRIME. Поэтому в настоящем разделе 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 при стентировании до трех пораженных участков *de novo* длиной $\leq$ 28 мм в нативных коронарных артериях с должным диаметром просвета сосуда (reference vessel diameter, RVD) от $\geq$ 2,5 мм до $\leq$ 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, обязательным требованием которых было послеоперационное наблюдение пациентов методами ангиографии), а также основные клинические исходы спустя 1 год и по последним данным периода послеоперационного наблюдения соответственно.

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

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 XIENCE V 2,25 мм	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 (Target Vessel Revascularization, 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	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 ≥ 2,5 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 (CO) 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).

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

Таблица 16.1-3. Основные клинические исходы, полученные 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)	XIENCE V 2,25 мм (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 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 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*	Клиническое испытание SPIRIT PRIME *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 исходы 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 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.

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

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* участками поражения 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 крупный эпикардиальный сосуд или боковую ветвь (при отсутствии 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, 1, 2 и 3 года
Ангиографическое послеоперационное наблюдение	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

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

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.

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 исследование 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 $\geq$ 75 лет; б) клиническое показание к длительной (не менее 6 месяцев) антикоагулянтной терапии; в) наличие в анамнезе массивного кровотечения, требовавшего медицинской помощи в течение 12 месяцев после индексной процедуры; г) инсульт (ишемический или геморрагический) в анамнезе; д) почечная недостаточность (креатинин $\geq$ 2,0 мг/дл) или почечная недостаточность, требующая проведения диализа; е) системные заболевания, связанные с повышенным риском кровотечения (например, гематологические заболевания, 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 учреждения. 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.

Исследование XIENCE 28 охватывало 58 центров в США и Канаде (XIENCE 28 USA) и 52 центра за пределами США (в XIENCE 28 Global участвовали 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 наступало ни одного 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 суток 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 массивное 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 $\pm$ 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 XVUSA (таблица 16.3-1). Это свидетельствует о том, что комбинированная частота всех случаев смерти / 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 группой 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 рамках исследования 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 большей эффективности составляет 0,025. Специальный анализ.

Не стратифицированная по показателю предрасположенности 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 изделие 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 ненадлежащего использования изделия и невозможности его отслеживания. Отсутствие оригинальной упаковки может привести к повреждению изделия, нарушению стерильности и риску получения травмы для пациента и (или) пользователя.

Комплектация: комплектация: одна (1) стент-система коронарная, выделяющая лекарственный препарат эверолимус, XIENCE PRO™ 48; одно (1) устройство для промывания.

Хранение: хранить 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 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