



October 29, 2018

CERTIFICATION OF TRUTHFUL AND ACCURATE STATEMENT

I, Nivedita S Rao, in my capacity as Sr. Regulatory Affairs Specialist – Abbott Vascular certify that the attached **XIENCE Alpine Everolimus Eluting Coronary Stent System (EECSS), Instructions For Use** is a true, correct and complete copy of the original document in my control and that to the best of my knowledge.

Nivedita S Rao
Sr. Regulatory Affairs Specialist

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document, to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California
County of Santa Clara

On October 29, 2018, before me, Joanna Marie Lacuna Manuel, Notary Public, personally appeared Nivedita S Rao, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that she executed the same in her authorized capacity, and that by her signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Joanna Marie Lacuna Manuel, Notary Public

INSTRUCTION FOR USE
XIENCE Alpine Everolimus Eluting Coronary Stent System**Table of Contents**

1.0	MEDICAL DEVICE DESCRIPTION
1.1.	Medical Device Name
1.2.	Details of Manufacturers
1.3.	Technical Specification
1.4.	How Supplied
2.0	INDICATIONS
3.0	CONTRAINDICATIONS
4.0	WARNINGS
5.0	PRECAUTIONS
5.1	Stent Handling
5.2	Stent Placement
5.3	Use in Conjunction with Other Procedures
5.4	Stent / System Removal
5.5	Post Implant
5.6	Use in Special Populations
5.6.1	Pregnancy
5.6.2	Lactation
5.6.3	Pediatric use
5.7	Magnetic Resonance Imaging (MRI) Safety Information
5.8	Drug Interactions
5.9	Immune Suppression Potential
5.10	Lipid Elevation Potential
6.0	DRUG INFORMATION
6.1	Interactions with Drugs or Other Substances
6.2	Pregnancy
6.3	Lactation
7.0	POTENTIAL ADVERSE EVENTS
8.0	PATIENT SELECTION AND TREATMENT
8.1	Individualization of Treatment
9.0	CLINICIAN USE INFORMATION
9.1	Inspection Prior to Use
9.2	Materials Required
9.3	Preparation
9.3.1	Packaging Removal
9.3.2	Guide Wire Lumen Flush
9.3.3	Delivery System Preparation
9.4	Delivery Procedure

- 9.5 Deployment Procedure
- 9.6 Removal Procedure
- 9.7 Post-deployment Dilatation of Stent Segments
- 10.0 SPIRIT AND XIENCE FAMILY OF CLINICAL TRIALS
 - 10.1 Pre-Market Clinical Trials
 - Table 10.1-1: SPIRIT Family of XIENCE V Clinical Trial Designs (Pre-market)
 - Table 10.1-2: SPIRIT Family of Clinical Trials Angiographic Results (Pre-market)
 - Table 10.1-3: SPIRIT Family of Clinical Trials Principal 1-Year Clinical Outcomes (Pre-market)
 - Table 10.1-4: SPIRIT Family of Clinical Trials Principal Clinical Outcomes from Latest Follow-up (Pre-market)
 - 10.2 Post-Market Clinical Trials
 - Table 10.2-1: SPIRIT and XIENCE V Family Clinical Trial Designs (Post-market)
 - Table 10.2-2: SPIRIT and XIENCE V Family of Trials Principal Clinical Outcomes (Post-market)
 - 10.3 Pooled Clinical Trials Analysis for Stent Thrombosis Subsequent to DAPT Interruption / Discontinuation
 - Table 10.3-1: Stent Thrombosis (ARC Definite / Probable) Subsequent to DAPT Interruption / Discontinuation through 730 days Versus No Interruption; Pooled Data from 7 Pre- and Post-market Trials
- 11.0 STERILIZATION CONDITIONS
- 12.0 PACKAGING, USAGE
- 13.0 TRANSPORTATION AND STORAGE CONDITIONS
- 14.0 ENVIRONMENT PROTECTION REQUIREMENTS
- 15.0 DISPOSAL
- 16.0 DISCLAIMER WARRANTY AND LIMITATION OF REMEDY
- 17.0 PATENTS AND TRADEMARKS
- 18.0 GRAPHICAL SYMBOLS FOR MEDICAL DEVICE LABELING

1.0 MEDICAL DEVICE DESCRIPTION

1.1 Medical Device Name

The XIENCE Alpine Everolimus Eluting Coronary Stent System (hereinafter "XIENCE Alpine Stent System", "XIENCE Alpine Stent", "EECSS").

1.2 Details of Manufacturers

Legal Manufacturer: ABBOTT VASCULAR
3200 Lakeside Drive, Santa Clara, California, 95054, USA
Tel.: 408 845 3000, Fax: 408 845 3333

Manufacturing Sites:

- 26531 Ynez Road, Temecula, CA 92591, USA;
- Cashel Road, Clonmel, County Tipperary, Ireland;

Authorized Representative in Russia

Technoproject Ltd.
191 014 St. Petersburg, Mayakovskogo str., 22-24 lit. A, room 16N, Russian Federation
tel.: +7 (812) 272-97-87, 275-82-33

1.3 Technical Specification

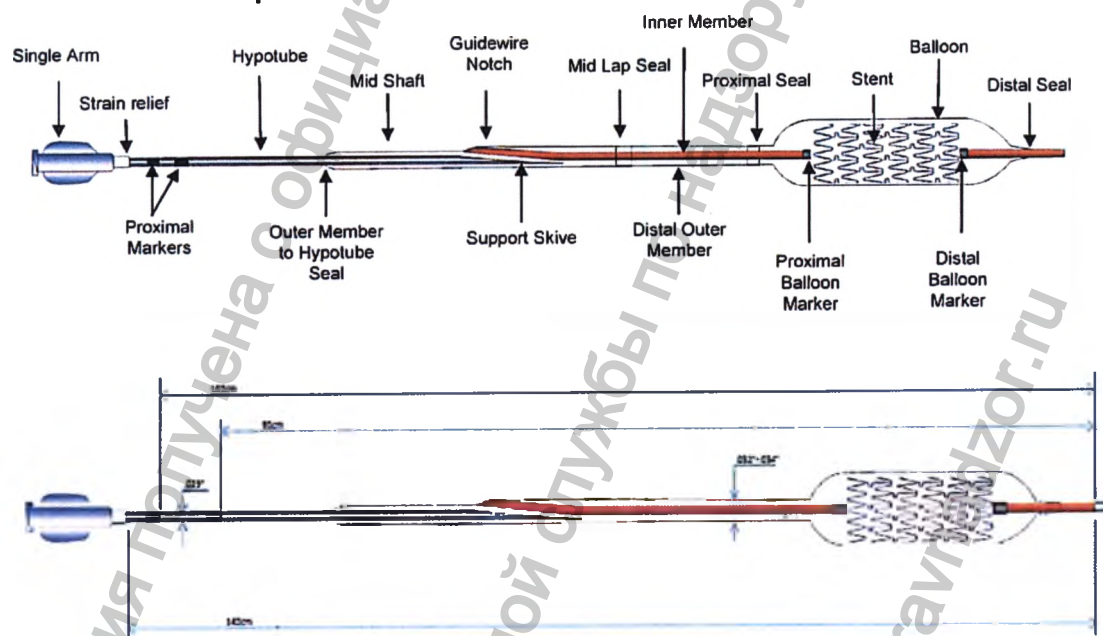
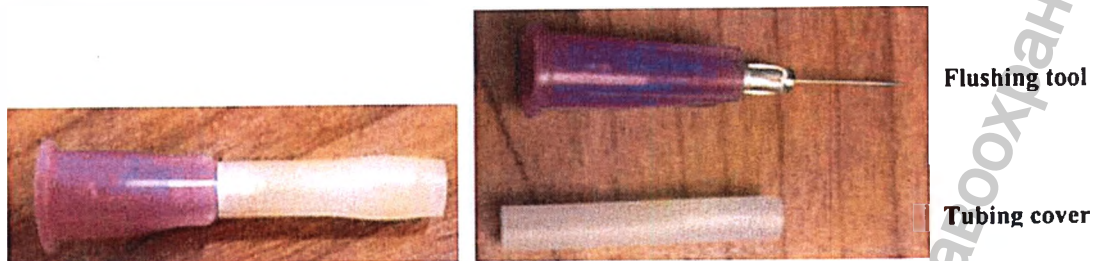


Figure 1. XIENCE Alpine Everolimus Eluting Coronary Stent System



Flushing tool

Tubing cover

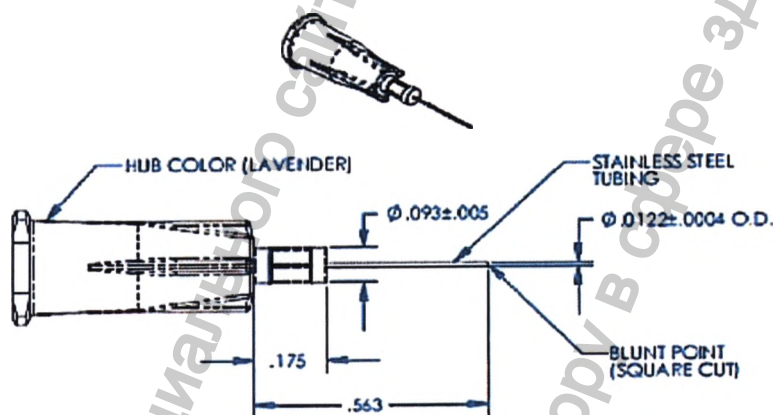


Figure 2. Flushing tool

The XIENCE Alpine Stent System includes the following sizes: 2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25, 3.5, and 4.0 mm diameters; 8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, and 38 mm stent lengths. The 33 and 38 mm lengths are omitted for the 2.0 and 2.25 mm diameters.

XIENCE Alpine Everolimus Eluting Coronary Stents are balloon-expandable stents composed of Co-Cr-W-Ni (ASTM F90) with a PBMA and PVDF-HFP/Everolimus coating. The Small and Medium stent designs have the same 3-link, short/long crest design. In order to allow for different expansion ranges, each design varies the number of short and long crests per ring. The Small Stents have 3 short and 3 long crests per ring. The Medium Stents have 3 short and 6 long crests per ring.

The XIENCE Alpine Delivery Catheter has a rapid-exchange (RX) co-axial design with the balloon and stent at the distal end of the catheter. The proximal lumen provides for inflation of the balloon with contrast medium and the central distal lumen permits a guide wire to facilitate advancement of the catheter. The distal and intermediate portions of the delivery catheter, the tip, and tapers of the balloon are coated with HYDROCOAT™ Hydrophilic Coating.

Radiopaque markers are positioned on the inner member underneath the balloon to provide accurate positioning of the stent/balloon in the artery. The balloon is designed to deliver an expandable stent of known diameter and length at specified pressures.

Markers located on the proximal outer shafts (95 cm and 105 cm proximal to the distal tip) help the physician gauge the delivery catheter position relative to the guiding catheter tip. A shaft color change denotes the guide wire exit notch. Working catheter length is 145 cm.

An adaption arm on the proximal end of the delivery catheter provides access to the inflation lumen. It is designed with a Luer-lock fitting to facilitate connection to an inflation device.

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

Table 1.

Stent Diameter (mm)	Stent Length (mm)	Drug Dose (µg)
2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25	8	40
2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25	12	60
2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25	15	74
2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25	18	88
2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25	23	109
2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25	28	137
2.5, 2.75, 3.0, 3.25	33	157
2.5, 2.75, 3.0, 3.25	38	185
3.5, 4.0	8	50
3.5, 4.0	12	75
3.5, 4.0	15	91
3.5, 4.0	18	116
3.5, 4.0	23	141
3.5, 4.0	28	174
3.5, 4.0	33	199
3.5, 4.0	38	232

In vitro Device Specifications are presented in a table below:

Table 2.

Stent Diameter (mm)	Stent Length (mm)	Minimum Guiding Catheter Compatibility (ID)	* <i>in vitro</i> Stent Nominal Pressure		Rated Burst Pressure (RBP)		Stent Free Area (%)
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2.0	8, 12, 15, 18, 23, 28	5F (0.056" / 1.42 mm)	10	1013	18	1824	81
2.25	8, 12, 15, 18, 23, 28	5F (0.056" / 1.42 mm)	10	1013	18	1824	83
2.5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1.42 mm)	10	1013	18	1824	84
2.75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1.42 mm)	10	1013	18	1824	86
3.0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1.42 mm)	10	1013	18	1824	87
3.25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1.42 mm)	10	1013	18	1824	88
3.5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1.42 mm)	10	1013	18	1824	85
4.0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33	5F (0.056" / 1.42 mm)	10	1013	18	1824	87
4.0	38	6F (0.066" / 1.68 mm)	10	1013	18	1824	87

* Assure full deployment of the stent. Deployment pressures should be based on lesion characteristics.

The technical characteristics of the flushing tool are presented in the table 3.

Table 3.

Needle outer diameter	0.0122" ± 0.0004"
Blunt Point	Square cut

1.4 How supplied

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

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

Contents – One (1) XIENCE Alpine Everolimus Eluting Coronary Stent System; one (1) flushing tool.

2.0 INDICATIONS

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

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

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

3.0 CONTRAINDICATIONS

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

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

4.0 WARNINGS

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

5.0 PRECAUTIONS

5.1 Stent Handling

- Implantation of the stent should be performed only by physicians who have received appropriate training.
- Stent placement should only be performed at centers where emergency coronary artery bypass graft (CABG) is available.
- **The foil pouch is not a sterile barrier.** The inner header bag (pouch) within the foil pouch is the sterile barrier. **Only the contents of the inner pouch should be considered sterile.** The outside surface of the inner pouch is NOT sterile.

- To confirm sterility has been maintained, ensure that the inner package sterile barrier has not been opened or damaged prior to use.
- Care should be taken to control the guiding catheter tip during stent delivery, deployment, and balloon withdrawal. Before withdrawing the stent delivery system, visually confirm complete balloon deflation by fluoroscopy to avoid guiding catheter movement into the vessel and subsequent arterial damage.
- Special care must be taken not to handle or in any way disrupt the stent on the balloon. This is most important during catheter removal from packaging, placement over the guide wire, and advancement through the rotating hemostatic valve adapter and guiding catheter hub.
- **Do not manipulate, touch, or handle the stent** with your fingers, as this may cause coating damage, contamination, or dislodgement of the stent from the delivery balloon.
- Use only the appropriate balloon inflation media. Do not use air or any gaseous medium to inflate the balloon, as this may cause uneven expansion and difficulty in deployment of the stent. If gaseous medium is used and balloon rupture occurs, there is the potential of causing air embolism and / or vessel injury.

5.2 Stent Placement

- Use guiding catheters which have lumen sizes that are suitable to accommodate the stent delivery system.
- Do not prepare or pre-inflate the delivery system prior to stent deployment other than as directed. Use balloon purging technique described under *Section 9.3.3, Delivery System Preparation*.
- When pre-dilatation is performed, an appropriate balloon size should be used. Failure to do so may increase the difficulty of stent placement and cause procedural complications.
- The decision to pre-dilate the lesion with an appropriate sized balloon should be based on patient and lesion characteristics. Direct stenting in less complex coronary lesions has been shown to be as effective and safe as stenting with pre-dilation for device lengths up to 28 mm in real-world settings. **If pre-dilation is performed**, limit the length of pre-dilation by the PTCA balloon to avoid creating a region of vessel injury that is outside the boundaries of the implanted stent.
- When introducing the delivery system into the vessel, do not induce negative pressure on the delivery system. This may cause dislodgement of the stent from the balloon.
- Do not torque the catheter more than one (1) full turn.
- Implanting a stent may lead to dissection of the vessel distal and / or proximal to the stent, and may cause abrupt closure of the vessel requiring additional

intervention (CABG, surgery, further dilation, placement of additional stents, or other).

- An unexpanded stent may be retracted into the guiding catheter one time only. An unexpanded stent should not be reintroduced into the artery once it has been pulled back into the guiding catheter. Subsequent movement in and out through the distal end of the guiding catheter should not be performed, as the stent may be damaged or dislodged during retraction back into the guiding catheter.
- Should resistance be felt at any time during removal of the undeployed coronary stent system, please refer to the steps provided in *Section 6.4 Stent / System Removal*.
- Do not expand the stent if it is not properly positioned in the vessel. (See *Section 6.4 Stent / System Removal – Precautions*.)
- The inflated balloon diameter of the system used to deploy the stent should approximate the diameter of the vessel. Oversizing of the stent can result in a ruptured vessel. To ensure full expansion of the stent, the balloon should be inflated to a minimum of nominal pressure.
- Do not exceed RBP as indicated on product label. Monitor balloon pressures during inflation. Use of pressures higher than specified on product label may result in a ruptured balloon with possible intimal damage and dissection.
- When performed, post-dilatation should be performed at high pressure with a noncompliant balloon.
- Under-expansion of the stent may result in stent movement. Care must be taken to properly size the stent to ensure that the stent is in full contact with the arterial wall upon deflation of the balloon. All efforts should be made to assure that the stent is not under dilated. Refer to *Section 9.0 Clinician Use Information*.
- Placement of a stent has the potential to compromise side branch patency.
- Stent retrieval methods (use of additional wires, snares, and / or forceps) may result in additional trauma to the coronary vasculature and / or the vascular access site. Complications may include bleeding, hematoma, or pseudoaneurysm.
- When treating multiple lesions within the same vessel, stent the distal lesion prior to stenting the proximal lesion. Stenting in this order obviates the need to cross the proximal stent during placement of the distal stent, and reduces the chance of damaging or dislodging the proximal stent.
- When multiple DES stents are required, only stent material with similar composition (e.g., XIENCE Everolimus Eluting Coronary family Stents with the identical cobalt-chromium stent substrate and identical drug-eluting polymer coating) should be used. Potential interaction with other drug-eluting stents or

coated stents has not been evaluated, and should be avoided. Placing multiple stents of different metals in contact with each other may increase the potential for corrosion *in vivo*, although *in vitro* corrosion tests using an L-605 CoCr alloy stent in combination with a 316L stainless steel alloy stent did not appear to increase corrosion.

- The extent of the patient's exposure to drug and polymer is directly related to the number of stents implanted. A patient can receive up to four XIENCE Xpedition, Alpine Everolimus Eluting Coronary Stents or other everolimus eluting coronary stents from the XIENCE family (i.e., XIENCE V, XIENCE PRIME, XIENCE Xpedition, XIENCE Alpine) depending on the number of vessels treated and the lesion length. Those patients receiving bailout stenting will receive additional XIENCE family stents. The use of multiple XIENCE family stents will result in the patient receiving larger amounts of drug and polymer.
- The safety and effectiveness of the XIENCE Alpine Everolimus Eluting Coronary Stent in patients with prior brachytherapy of the target lesion or the use of brachytherapy for treated site restenosis in a XIENCE Everolimus Eluting Coronary family stent have not been established. Both vascular brachytherapy and the XIENCE Everolimus Eluting Coronary family stents alter arterial remodeling. The potential combined effect on arterial remodeling by these two treatments is not known.

5.3 Use in Conjunction with Other Procedures

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

5.4 Stent / System Removal

- **Stent delivery system removal prior to stent deployment:**

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

- **Withdrawal of the stent delivery system / post-dilation balloon from the deployed stent:**

1. Deflate the balloon by pulling negative on the inflation device. Larger and longer balloons will take more time (up to 30 seconds) to deflate than smaller and shorter balloons. Confirm balloon deflation under fluoroscopy and wait 10 – 15 seconds longer.
2. Position the inflation device to "negative" or "neutral" pressure.

3. Stabilize guide catheter position just outside coronary ostium and anchor in place. Maintain guide wire placement across stent segment.
4. Gently remove the stent delivery system / post-dilation balloon with slow and steady pressure.
5. Tighten the rotating hemostatic valve.

Notes:

1. **If during withdrawal of the catheter from the deployed stent, resistance is encountered, use the following steps to improve balloon rewrap:**
 - Re-inflate the balloon up to nominal pressure.
 - Repeat steps 1 through 5 above.
2. After successful withdrawal of the balloon from the deployed stent, should any resistance be felt at any time when withdrawing the stent delivery system or post-dilatation balloon into the guide catheter, remove the entire system as a single unit.
 - Failure to follow these steps and / or applying excessive force to the delivery system can potentially result in loss or damage to the stent and / or delivery system components.
 - If it is necessary to retain guide wire position for subsequent artery / lesion access, leave the guide wire in place and remove all other system components.

5.5 Post Implant

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

5.6 Use in Special Populations

5.6.1 Pregnancy

Pregnancy Category C: see *Section 6.2 Pregnancy*. This product has not been tested in pregnant women or in men intending to father children. Effects on the developing foetus have not been studied. Effects of a XIENCE V on pre-natal and post-natal rat development were no different than the controls. When administered at oral doses of 0.1 mg/kg or above to animals, everolimus has shown reproductive toxicity effects including embryo toxicity and foetotoxicity¹. Effective contraception is recommended to be initiated

before implanting and continued for one year after implantation. While there is no contraindication, the risks and reproductive effects are unknown at this time¹.

5.6.2 Lactation

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

5.6.3 Pediatric use

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

5.7. Magnetic Resonance Imaging (MRI) Safety Information

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

- Static magnetic field of 1.5 or 3 T
- Maximum Spatial gradient field of 2500 gauss/cm
- Maximum MR System reported whole-body-averaged specific absorption rate (SAR) of 2.0 W/kg (normal operating mode)

Under the scan conditions defined above, the XIENCE Alpine stent is expected to produce a maximum temperature rise of less than 3.3°C after 15 minutes of continuous scanning.

In non-clinical testing, the image artifact caused by the device extends approximately 13 mm from the XIENCE Alpine stent when imaged with a gradient pulse sequence and a 3T MRI system.

5.8 Drug Interactions

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

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

patient taking a drug with known interaction with everolimus, or when deciding to initiate therapy with such a drug in a patient who has recently received the XIENCE Alpine stent.

5.9 Immune Suppression Potential

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

5.10 Lipid Elevation Potential

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

6.0 DRUG INFORMATION

6.1 Interactions with Drugs or Other Substances

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

Everolimus, when prescribed as an oral medication, may interact with the following including, but not limited to:

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

For more detailed drug interaction information, please reference the most recent everolimus drug label¹.

6.2 Pregnancy

Pregnancy Category C: There are no adequate everolimus or XIENCE Alpine stent-related studies in pregnant women. Effects of a similar stent, XIENCE V, on pre-natal and post-natal rat development were no different than the controls. When administered at oral doses of 0.1 mg/kg or above to animals, everolimus has shown reproductive toxicity effects including embryotoxicity and foetotoxicity². Effective contraception is recommended to be initiated before implanting a XIENCE Alpine stent and continued for one year post-implantation. The XIENCE Alpine stent should be used in pregnant women only if potential benefits of the stent outweigh potential risks.

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

6.3 Lactation

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

² Certican® UK label Mar 2015, Afinitor® EU authorization SPC Dec 2014, Votubia® EU SPC Sept 2014, Afinitor® US label Jan 2015, and Zortress® US label Sept 2015. Refer to www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu, and www.fda.gov for the most recent versions of these SPC/labels.

7.0 POTENTIAL ADVERSE EVENTS

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

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

- Pain
- Death

Adverse events associated with daily oral administration of everolimus in doses varying from 1.5 mg to 10 mg daily can be found in the Summary of Product Characteristics (SPC) and labels for the drug³. The risks described below include the anticipated adverse events relevant for the cardiac population referenced in the contraindications, warnings and precaution sections of the everolimus labels / SPCs and / or observed at incidences $\geq 10\%$ in clinical trials with oral everolimus for different indications. Please refer to the drug SPCs and labels¹ for more detailed information and less frequent adverse events:

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

³ Certican® UK label Mar 2015, Afinitor® EU authorization SPC Dec 2014, Votubia® EU SPC Sept 2014, Afinitor® US label Jan 2015, and Zortress® US label Sept 2015. Refer to www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu, and www.fda.gov for the most recent versions of these SPC/labels.

- Oral ulcerations
- Pain
- Pancreatitis
- Pericardial effusion
- Peripheral edema
- Pleural effusion
- Pneumonia
- Pyrexia
- Rash
- Renal failure
- Upper respiratory tract infection
- Urinary tract infection
- Venous thromboembolism
- Vomiting
- Wound healing complications (including wound infections and lymphocele)

8.0 PATIENT SELECTION AND TREATMENT

8.1 Individualization of Treatment

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

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

Current guidelines for the DAPT discontinuation should be followed and are recommended. The decision to interrupt or discontinue DAPT is the responsibility of the treating physician, taking into consideration the individual patient's condition. In case an unanticipated interruption or discontinuation of DAPT is required any time after one month following XIENCE coronary stent implantation, two-year data from the XIENCE coronary clinical trials show low stent thrombosis rates and no observed increased risk for stent thrombosis. Refer to Table 10.3-1 for rate information.

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

antiplatelet therapy is the appropriate PCI choice. Following PCI, should a surgical or dental procedure be recommended, the risks and benefits of the procedure should be weighed against the possible risk associated with premature discontinuation of antiplatelet therapy.

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

9.0 CLINICIAN USE INFORMATION

9.1 Inspection Prior to Use

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

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

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

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

9.2 Materials Required

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

- Appropriate sized post-dilatation noncompliant angioplasty balloon
- Three-way stopcock
- Appropriate anticoagulation and antiplatelet drugs

9.3 Preparation

9.3.1 Packaging Removal

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

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

9.3.2 Guide Wire Lumen Flush

1. Flush the guide wire lumen with HepNS using the flushing tool supplied with the product. Insert the flushing tool into the tip of the catheter and flush until fluid exits the guide wire exit notch.

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

9.3.3 Delivery System Preparation

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

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

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

9.4 Delivery Procedure

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

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

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

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

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

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

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

9.5 Deployment Procedure

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

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

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

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

Note: Do not exceed the labeled rated burst pressure (RBP) of 18 atm (1824 kPa).

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

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

8. Confirm stent position and deployment using standard angiographic techniques. For optimal results, the entire stenosed arterial segment should be covered by the stent. Fluoroscopic visualization during stent expansion should be used in order to properly judge the optimum expanded stent diameter as compared to the proximal and distal coronary artery diameter(s). Optimal expansion requires that the stent be in full contact with the artery wall. Stent wall contact should be verified through routine angiography or intravascular ultrasound (IVUS).
9. If the deployed stent size is still inadequate with respect to reference vessel diameter, a larger balloon may be used to further expand the stent. If the initial angiographic appearance is suboptimal, the stent may be further expanded using

a low profile, high pressure, noncompliant balloon dilation catheter. If this is required, the stented segment should be carefully recrossed with a prolapsed guide wire to avoid disrupting the stent geometry. Deployed stents should not be left underdilated.

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

<u>Nominal Stent Diameter</u>	<u>Dilation Limit</u>
2.0 – 2.5 mm	3.25 mm
2.75 – 3.25 mm	3.75 mm
3.5 – 4.0 mm	4.50 mm

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

9.6 Removal Procedure

Withdrawal of the stent delivery catheter from the deployed stent:

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

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

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

Post stent delivery system withdrawal; Stent deployment confirmation

- Confirm stent position and deployment using standard angiographic techniques. For optimal results, the entire stenosed arterial segment should be covered by the stent. Fluoroscopic visualization during stent expansion should be used in order to properly judge the optimum expanded stent diameter as compared to the

proximal and distal coronary artery diameter(s). Optimal expansion requires that the stent be in full contact with the artery wall. Stent wall contact should be verified through routine angiography or intravascular ultrasound (IVUS).

2. If more than one XIENCE Alpine stent is needed to cover the lesion and balloon-treated area, it is suggested that, to avoid the potential for gap restenosis, the stents be adequately overlapped.
3. To ensure that there are no gaps between stents, the balloon marker bands of the second XIENCE Alpine stent should be positioned inside the deployed stent prior to expansion.
4. Reconfirm stent position and angiographic results to assess stented area. Repeat inflations until optimal stent deployment is achieved. If post-dilation is necessary, ensure that the final stent diameter matches the reference vessel diameter. Ensure that the stent wall is in contact with the artery wall.

9.7 Post-deployment Dilation of Stent Segments

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

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

<u>Nominal Stent Diameter</u>	<u>Dilation Limit</u>
2.0 – 2.5 mm	3.25 mm
2.75 – 3.25 mm	3.75 mm
3.5 – 4.0 mm	4.50 mm

10.0 SPIRIT AND XIENCE FAMILY OF CLINICAL TRIALS

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

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

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

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

10.1 Pre-market Clinical Trials

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

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

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

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

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

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

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

Notes:

- Data are mean (mm) ± SD or % (n/N).
- N is total number of patients. M is total number of lesions.
- SPIRIT III and SV 240-day include follow-up window (240 + 28 days).

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

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

Notes:

- All counts presented in this table are subject counts. Subjects are counted only once for each event for each time period.
- 1-year includes the follow-up window (365 + 28 days) for all trials.
- TLF includes cardiac death, MI attributed to target vessel and ischemia-driven TLR. SPIRIT SV and PRIME used clinically indicated TLR definition rather than ischemia-driven TLR.

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

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

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

Notes:

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

10.2 Post-Market Clinical Trials

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

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

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

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

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

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

Notes:

- All counts presented in this table are subject counts. Subjects are counted only once for each event for each time period.
- XIENCE V USA 1-year data include 42-day window or through randomization date if occurred earlier than 407 days for the second enrollment phase. XIENCE V India 1-year data include 47-day window. SPIRIT V 1-year data include 28-day window.
- SPIRIT V 2-year data include 28-day window. XIENCE V India 2-year data include 47-day window.
- TLF (ARC) includes cardiac death, MI attributed to target vessel (per ARC definition), clinically indicated TLR. TLF includes cardiac death, MI attributed to target vessel (per protocol definition), clinically indicated TLR.

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

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

This includes patients who discontinued or interrupted dual antiplatelet therapy (DAPT) after 1 month post coronary stent implantation. Clinical trials described below and / or in the published literature have been analyzed for stent thrombosis correlated with DAPT. The data (Table 10.3-1) are from a pooled patient level analysis of the following pre- and post-market trials:

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

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

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

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

11.0 STERILIZATION CONDITIONS

The XIENCE Alpine Everolimus Eluting Coronary Stent System is supplied sterile. The XIENCE Alpine Everolimus Eluting Coronary Stent System is sterilized with ethylene oxide gas.

Disposable medical product. Do not re-sterilize. Do not use if the package is open or damaged. Medical device is non-pyrogenic.

Each lot of products produced by ABBOTT VASCULAR is inspected to be in compliance with product specifications including sterilization process validation. A Declaration of Conformity with recognized global standards is issued by ABBOTT VASCULAR. Products which are not compliant with product specifications and the required global standards cannot be distributed.

12.0 PACKAGING, USAGE

Each product is individually packed.

The XIENCE Alpine Stent System has a protective sheath that covers the stent/balloon area. The protective sheath (manufactured in-house by Abbott Vascular) is a polymer-

based material (composed of Linear Low Density Polyethylene (LLDPE) used to cover and protect the drug coated stent. The finished product stent system is inserted into a high-density polyethylene (HDPE) dispenser coil. The dispenser coil is placed into a Polyethylene (LLDPE)/Nylon/Polyethylene (LLDPE)/Tyvek® inner header bag, which is heat sealed and given a product label. The inner header bag with a Tyvek portion allows for steam, ethylene oxide (EO), and oxygen gas exchange during sterilization while maintaining the sterile barrier. Header bags are placed into individual cartons and then a corrugated box for shipping and EO sterilization. An Instruction for Use booklet (in Russian) is placed in each product carton post sterilization, during addendum labeling prior to shipping product to the region.

The product packaging ensures sterility and functionality until the expiry date stated on the product labels. Labels are placed on the primary and secondary packaging for accurate identification of the product, determination of its size, the lot number and expiration date. The labels also include symbols regarding product warnings and precautions.

13.0 TRANSPORTATION AND STORAGE CONDITIONS

Devices packaged by manufacturer may be transported by all modes of transport in covered vehicles in accordance with the rules of transportation of goods for each type of transport. The temperature at transportation should be between -20°C to +50°C with a range of ±2°C and Relative Humidity from 30% to 75% with a range of ± 5%.

Products should be stored at 15°C – 30°C in an enclosed space in the original manufacturer's packaging for the labeled shelf life.

Shelf life of the XIENCE Alpine Everolimus Eluting Coronary Stent System is 3 years (36 months).

14.0 ENVIRONMENT PROTECTION REQUIREMENTS

The XIENCE Alpine Everolimus Eluting Coronary Stent System does not adversely impact the environment

15.0 DISPOSAL

Products, which had contact with blood and/or other biological liquids of patients should be disposed and eliminated in accordance with the requirements for handling medical waste, established by SanPiN 2.1.7.2790-2010 for class B and other normative legal acts of the Russian Federation.

Unused products, including the ones which expired (which had no contact with the biological liquids of patients) should be disposed in accordance with the procedure of disposal of solid domestic waste established by the legislation of the Russian Federation for class A by SanPiN 2.1.7.2790.

16.0 DISCLAIMER OF WARRANTY AND LIMITATION OF REMEDY

Abbott Vascular has exercised reasonable care in the manufacture of this device; however, numerous factors beyond Abbott Vascular's control can affect this device and the results obtained from its use. **ABBOTT VASCULAR, THEREFORE, MAKES NO WARRANTIES REGARDING THIS DEVICE AND EXPRESSLY DISCLAIMS ALL WARRANTIES, WHETHER EXPRESS OR IMPLIED BY OPERATION OF LAW OR OTHERWISE, INCLUDING, BUT NOT LIMITED TO, ANY IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. ABBOTT VASCULAR SHALL NOT BE LIABLE TO ANY PERSON OR ENTITY FOR ANY INCIDENTAL OR CONSEQUENTIAL LOSS, DAMAGE, OR EXPENSE, DIRECTLY OR INDIRECTLY ARISING FROM THE USE OF THIS DEVICE. NO PERSON HAS ANY AUTHORITY TO ASSUME ANY LIABILITY ON BEHALF OF ABBOTT VASCULAR WITH RESPECT TO THE DEVICE OR TO MAKE ANY GUARANTEE, REPRESENTATION, OR WARRANTY WITH RESPECT TO THE DEVICE.** The exclusions and limitations set forth above are not intended to and should not be construed so as to contravene mandatory provisions of applicable law. If any term of this Disclaimer of Warranty is held to be illegal, unenforceable or in conflict with applicable law by a court of competent jurisdiction, the validity of the remaining portions of this Disclaimer of Warranty shall not be affected.

Descriptions or specifications in any Abbott Vascular printed material are intended solely to generally describe the device at the time of manufacture and do not constitute any express warranties.

ABBOTT VASCULAR WILL NOT BE RESPONSIBLE FOR ANY DIRECT, INCIDENTAL OR CONSEQUENTIAL LOSS, DAMAGE, OR EXPENSE RESULTING FROM REUSE, REPROCESSING, OR RE-STERILIZATION OF THIS DEVICE.

17.0 PATENTS AND TRADEMARKS

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

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

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

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

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

XIENCE, XIENCE V, XIENCE PRIME, XIENCE PRO, XIENCE Xpedition, and XIENCE Alpine are trademarks of the Abbott group of companies.



Abbott Vascular
3200 Lakeside Drive
Santa Clara, CA 95054 USA

CUSTOMER SERVICE

TEL: (800) 227-9902

FAX: (800) 601-8874

Outside USA TEL: (951) 914-4669






















Outside USA FAX: (951) 914-2531

Информация получена с официального сайта

Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения

www.goszdravnadzor.ru

18.0 GRAPHICAL SYMBOLS FOR MEDICAL DEVICE LABELING

 Manufacturer	 Catalogue number	 French size	 15°C (59°F) 30°C (86°F) EXCURSIONS Excursions permitted to temperature range
	 Sterilized using ethylene oxide	 Consult instructions for use	
 Use by	 Batch code	 Do not reuse	 25°C (77°F) Temperature limitation
 Date of manufacture	 Inner diameter	 Outer diameter	
 Non-pyrogenic	 Contents (numeral represents quantity of units inside)	 Guiding catheter	 FLUSHING TOOL Flushing tool
 MR Conditional	 Do not resterilize	 Stent length	 Do not use if package is damaged

©2018 Abbott

Перевод с английского языка на русский язык

«Эбботт Васкуляр»

Лейксайт Драйв 3200,
г. Санта-Клара, штат Калифорния, 95054, США

Тел.: 408-845-3000
Факс: 408-845-3743

Логотип

29 октября 2018 года

СВИДЕТЕЛЬСТВО О ДОСТОВЕРНОСТИ И ТОЧНОСТИ ЗАЯВЛЕНИЯ

Я, Ниведита С. Рао, выступая в качестве Старшего специалиста Отдела нормативно-правового регулирования компании «Эбботт Васкуляр», подтверждаю, что прилагаемая **Инструкция по применению (Россия) на медицинское изделие Стент-система коронарная XIENCE Alpine, выделяющая лекарственный препарат эверолимус**, по имеющимся у меня сведениям, представляют собой верный, точный и полный оригинальный документ, находящийся в моем распоряжении.

(подписано)

Ниведита С. Рао
Старший специалист Отдела нормативно-правового регулирования

Штат Калифорния
Округ Санта-Клара

Государственный нотариус или иное должностное лицо, оформившее настоящее свидетельство, удостоверяет исключительно личность лица, подписавшего документ, к которому прилагается настоящее свидетельство, и не подтверждает верность, точность или действительность содержания указанного документа.

29 октября 2018 года ко мне, Джоанне Мари Лакуна Мануэль, государственному нотариусу, лично явилась Ниведита С. Рао, которая на основании достаточных доказательств подтвердила в моем присутствии, что она является лицом, имя которого указано в настоящем документе, уполномоченным на исполнение указанного действия, а также что посредством ее подписи, поставленной на настоящем документе, физическое или юридическое лицо, от имени и по поручению которого действует вышеуказанное лицо, оформило настоящий документ.

Настоящим, под страхом НАКАЗАНИЯ ЗА ЛЖЕСВИДЕТЕЛЬСТВО в соответствии с законодательством штата Калифорния, удостоверяю, что информация, приведенная в абзаце выше, является точной и верной.

В ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ВЫШЕИЗЛОЖЕННОГО скрепляю настоящий документ собственноручной подписью и официальной печатью.

(подписано)

Джоанна Мари Лакуна Мануэль,
государственный нотариус

Штамп:
БОЛЬШАЯ ПЕЧАТЬ
ШТАТА КАЛИФОРНИЯ
ДЖОАННА МАРИ
ЛАКУНА МАНУЭЛЬ
Государственный
нотариус — штат
Калифорния
Округ Санта-Клара
Лицензия № 2178057
Лицензия истекает 1
января 2021 года

Abbott
Обещание жизни

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ
Стент-система коронарная XIENCE Alpine, выделяющая лекарственный
препарат эверолимус

Содержание

1.0	ОПИСАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ	3
1.1	Наименование медицинского изделия	3
1.2	Сведения о производителях	3
1.3	Техническое описание	3
1.4	Форма выпуска	6
2.0	ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ	6
3.0	ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ	7
4.0	ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ	7
5.0	МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ	7
5.1	Меры предосторожности при обращении со стентом	7
5.2	Меры предосторожности при установке стента	8
5.3	Использование в сочетании с другими процедурами	10
5.4	Меры предосторожности при извлечении стента или всей системы	10
5.5	Меры предосторожности после имплантации	11
5.6	Меры предосторожности при использовании с особыми группами пациентов	11
5.6.1	Беременность	11
5.6.2	Лактация	11
5.6.3	Педиатрия	11
5.7	Положение о совместимости с МРТ	11
5.8	Взаимодействие с лекарственными средствами	12
5.9	Потенциальное подавление иммунитета	12
5.10	Потенциальное повышение уровня липидов	12
6.0	ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВЕННОМ СРЕДСТВЕ	13
6.1	Взаимодействие с другими лекарственными средствами	13
6.2	Беременность	13
6.3	Лактация	14
7.0	ВОЗМОЖНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ	14
8.0	ОТБОР И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ	16
8.1	Подбор индивидуальных вариантов лечения	16
9.0	ИНФОРМАЦИЯ О КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ	17
9.1	Осмотр перед использованием	17
9.2	Необходимые материалы	17
9.3	Подготовка	17
9.3.1	Извлечение из упаковки	17
9.3.2	Промывание просвета для проводника	18
9.3.3	Подготовка системы доставки	18
9.4	Процедура доставки	18
9.5	Процедура раскрытия	19
9.6	Процедура извлечения	21
9.7	Дилатация стентированных сегментов после раскрытия стента	21

10.0	КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ СЕРИЙ SPIRIT И XIENCE	22
10.1	Клинические испытания перед выпуском изделия на рынок	22
	Таблица 10.1-1: Дизайны клинических испытаний XIENCE V серии SPIRIT (перед выпуском изделия на рынок)	
	Таблица 10.1-2: Ангиографические результаты исследований серии SPIRIT (перед выпуском изделия на рынок)	
	Таблица 10.1-3. Основные 1-летние клинические результаты испытаний серии SPIRIT (перед выпуском изделия на рынок)	
	Таблица 10.1-4: Основные отдаленные клинические результаты испытаний серии SPIRIT (перед выпуском изделия на рынок)	
10.2	Клинические испытания после выпуска изделия на рынок	26
	Таблица 10.2-1. Дизайны клинических испытаний серии SPIRIT и XIENCE (после выпуска изделия на рынок)	
	Таблица 10.2-2: Основные клинические результаты испытаний серии SPIRIT и XIENCE V (после выпуска изделия на рынок)	
10.3	Сводный анализ клинических испытаний в отношении тромбоза стента, последовавшего после преждевременного прекращения или прерывания двойной антитромбоцитарной терапии (DAPT)	28
	Таблица 10.3-1. Частота тромбоза стента после преждевременного прекращения или прерывания DAPT в течение 730 дней после начала приема (подтвержденных/вероятных случаев по классификации ARC) и при непрерывном приеме; сводные данные по 7 испытаниям до и после выпуска на рынок	
11.0	УСЛОВИЯ СТЕРИЛИЗАЦИИ	29
12.0	УПАКОВКА, ПРИМЕНЕНИЕ	29
13.0	УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ И ХРАНЕНИЯ	29
14.0	ТРЕБОВАНИЯ К ЗАЩИТЕ ОХРАНЕ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ	30
15.0	УТИЛИЗАЦИЯ	30
16.0	ГАРАНТИЙНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА И ОГРАНИЧЕНИЕ ОТВЕТСТВЕННОСТИ	30
17.0	ПАТЕНТЫ И ТОРГОВЫЕ МАРКИ	30
18.0	ГРАФИЧЕСКИЕ СИМВОЛЫ НА ЭТИКЕТКЕ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ	32

1.0 ОПИСАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

1.1 Наименование медицинского изделия

Стент-система коронарная XIENCE Alpine, выделяющая лекарственный препарат эверолимус, (далее по тексту «стент-система XIENCE Alpine», «стент XIENCE Alpine», «EECSS»).

1.2 Сведения о производителе

Производитель: Эбботт Васкуляр

3200 Лейксайт Драйв, Санта Клара, Калифорния 95054, США

тел.: 408 845 3000, факс: 408 845 3333

Адреса мест производства

- 26531 Инез Роуд, Темекула, Калифорния 92591, США;
- Кашел Роуд, Клонмель, графство Типперари, Ирландия;

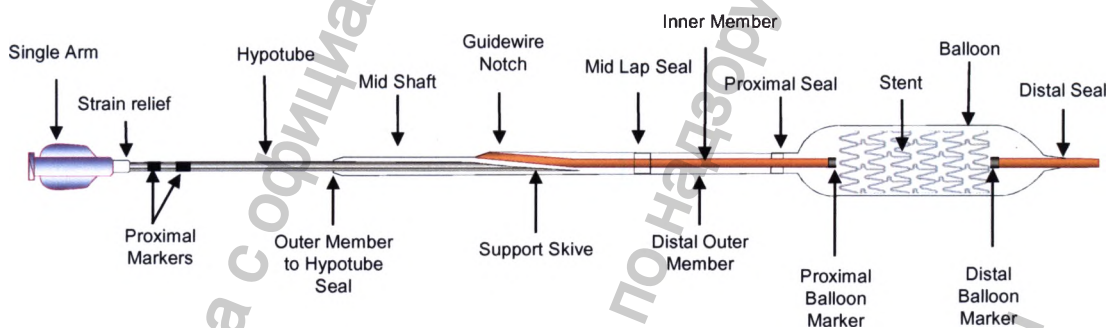
Уполномоченный представитель производителя на территории России

ООО «Технопроект»

191014, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д.22-24, лит.А, пом 16Н

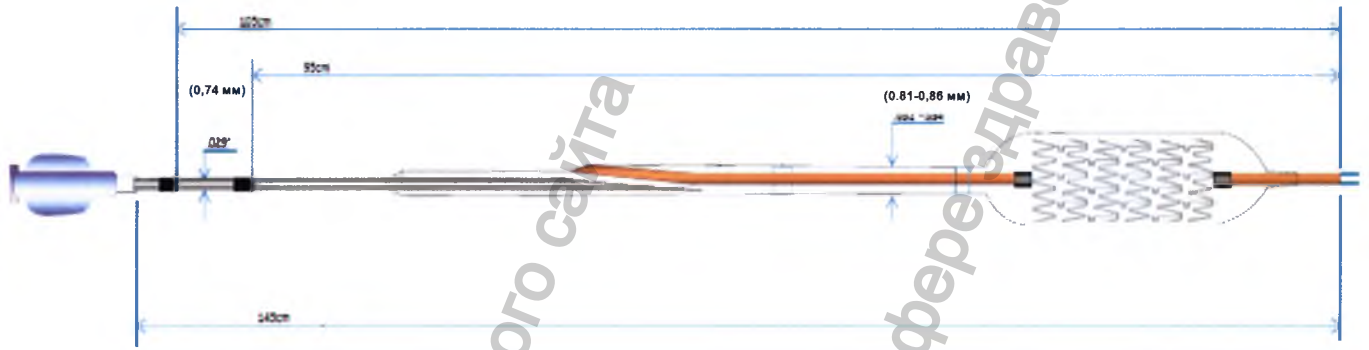
тел.: +7 (812) 272-97-87, 275-82-33

1.3 Техническое описание



Single Arm	Одноплечий луэр
Strain relief	Деталь снятия напряжения
Hypotube	Гипотрубка
Mid Shaft	Средний shaft
Guidewire Notch	Выходной желобок управляемого проводника
Mid Lap Seal	Непроницаемая средняя перемычка
Inner Member	Внутренний элемент
Proximal Seal	Проксимальный клапан
Stent	Стент
Balloon	Баллон
Distal Seal	Дистальный кончик
Proximal Markers	Проксимальные маркеры
Outer Member to Hypotube Seal	Внешний элемент конца гипотрубки
Support Skive	Поддерживающий срез
Distal Outer Member	Дистальный внешний элемент
Proximal Balloon Marker	Проксимальный маркер баллона
Distal Balloon Marker	Дистальный маркер баллона

Рисунок 1. Стент-система XIENCE Alpine

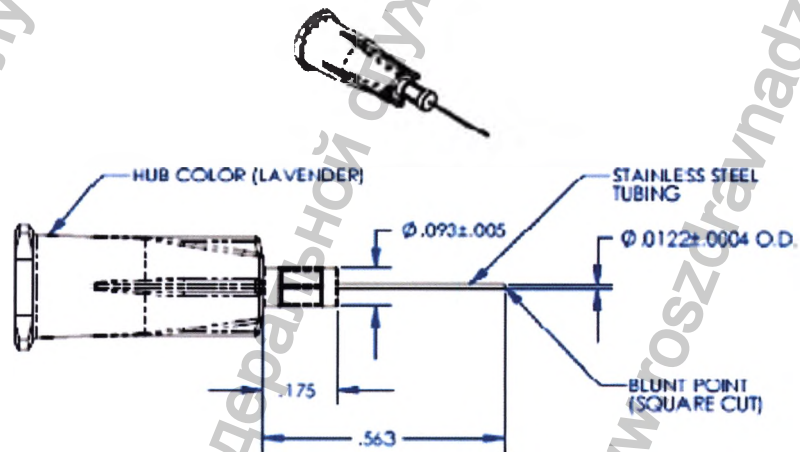


Чертеж Стент-система XIENCE Alpine



Устройство для промывания

Колпачок



Hub color (lavender)

Цвет втулки (фиолетовый)

Stainless steel tubing	Трубка из нержавеющей стали
Blunt point (square cut)	Тупой кончик (прямой срез)

Рисунок 2. Устройство для промывания

Стент-система XIENCE Alpine выпускается в следующих размерах: диаметр - 2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25, 3.5, и 4.0 мм; длина - 8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, и 38 мм. Стенты длиной 33 и 38 мм не выпускаются с диаметром 2.0 и 2.25 мм.

Стент-системы коронарные XIENCE Alpine, выделяющие лекарственный препарат эверолимус, представляют собой баллоннорасширяемые стенты, изготовленные из сплава Co-Cr-W-Ni (ASTM F90) с PBMA и PVDF-HFP/Everolimus покрытием. Стенты малого и среднего диаметра конструкции имеют одинаковый 3-связь, короткий/длинный гребень, дизайн. Для обеспечения различного уровня давления в конструкции стента варьирует количество коротких и длинных перемычек между кольцами. Стенты малого диаметра имеют 3 коротких и 3 длинных перемычки между кольцами. Стенты среднего диаметра имеют 3 коротких и 6 длинных перемычки между кольцами.

Коаксиальная система доставки быстрой замены (RX) стента XIENCE Alpine представлена баллоном с монтированным стентом на дистальном конце катетера. Проксимальный просвет предназначен для введения контрастного вещества для раздувания баллона, центральный дистальный просвет позволяет вводить проводник с целью облегчения продвижения катетера. Дистальная, средняя часть системы доставки, кончик, и сужающаяся часть баллона имеют гидрофильное покрытие HYDROCOAT™.

Рентгеноконтрастные маркеры расположены в нижней части баллона позволяют отслеживать рабочую длину баллона и длину раскрытого стента во время рентгеноскопии. Баллон предназначен для доставки расширяемого стента заданного диаметра и длины при заданном уровне давления. Две проксимальные метки на катетере системы доставки (расположенные на 95 и 105 см проксимальнее дистального конца) указывают на положение системы доставки относительно конца проводникового катетера при использовании плечевого или бедренного доступа. Изменение цвета катетера указывает на выходное отверстие для проводника. Рабочая длина катетера 145 см.

Рукоятка на проксимальном конце системы доставки обеспечивает доступ к инфляционному каналу. Он разработан с Луер-замком фитинг для облегчения подключения к инфляции устройства.

Доступная доза эверолимуса, содержащаяся в покрытии стента, зависит от размера стента. Содержание лекарственного препарата в коронарных стентах XIENCE Alpine, выделяющих эверолимус представлено в таблице ниже.

Таблица 1.

Диаметр стента (мм)	Длина стента (мм)	Доза препарата (мкг)
2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25	8	40
2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25	12	60
2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25	15	74
2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25	18	88
2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25	23	109
2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25	28	137
2.5, 2.75, 3.0, 3.25	33	157
2.5, 2.75, 3.0, 3.25	38	185
3.5, 4.0	8	50
3.5, 4.0	12	75
3.5, 4.0	15	91
3.5, 4.0	18	116
3.5, 4.0	23	141
3.5, 4.0	28	174
3.5, 4.0	33	199

3.5, 4.0	38	232
----------	----	-----

Спецификация изделия *in vitro* представлена в таблице ниже.

Таблица 2.

Диаметр стента (мм)	Длина стента (мм)	Минимальный совместимый проводниковый катетер (ID)	*Номинальное давление раскрытия стенты <i>in vitro</i>		Давление разрыва баллона (RBP)		Соотношение площади стента к его общей площади (%)
			(атм)	кПа	(атм)	кПа	
2.0	8, 12, 15, 18, 23, 28	5F (0.056" / 1.42 мм)	10	1013	18	1824	81
2.25	8, 12, 15, 18, 23, 28	5F (0.056" / 1.42 мм)	10	1013	18	1824	83
2.5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1.42 мм)	10	1013	18	1824	84
2.75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1.42 мм)	10	1013	18	1824	86
3.0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1.42 мм)	10	1013	18	1824	87
3.25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1.42 мм)	10	1013	18	1824	88
3.5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1.42 мм)	10	1013	18	1824	85
4.0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33	5F (0.056" / 1.42 мм)	10	1013	18	1824	87
4.0	38	6F (0.066" / 1.68 мм)	10	1013	18	1824	87

* Убедитесь в полном раскрытии стента. Давление для раскрытия стента должно рассчитываться с учетом характеристик поражения.

Технические характеристики устройства для промывания указаны в таблице 3.

Таблица 3.

Наружный диаметр иглы из нержавеющей стали	0.0122" ± 0.0004"
Кончик иглы	Тупой (квадратный срез)

1.4 Форма выпуска

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

Данное устройство предназначено для одноразового использования. Его нельзя использовать повторно для другого пациента, поскольку после первого применения оно утрачивает функциональные свойства. Изменение механических, физических и (или) химических свойств вследствие повторного применения, очистки и (или) повторной стерилизации может привести к нарушению целостности конструкции и (или) разрушению материалов, что способствует загрязнению устройства из-за образования щелей и (или) надрывов, снижает безопасность применения устройства и (или) ухудшает его функциональные свойства. Отсутствие оригинальной маркировки может стать причиной неверного использования и исключить возможность отслеживания. Отсутствие оригинальной упаковки может стать причиной повреждения устройства, нарушить стерильность и создать для пациента и (или) пользователя риск получения травмы.

Комплектация: Одна (1) Стент-система коронарная XIENCE Alpine, выделяющая лекарственный препарат эверолимус; одно (1) устройство для промывания

2.0 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Стент-система коронарная XIENCE Alpine, выделяющая лекарственный препарат эверолимуc, предназначена для расширения диаметра просвета коронарных сосудов в следующих случаях:

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

Во всех случаях длина поражения, лечение которого осуществляется, 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 $\geq 2,00$ мм и $\leq 4,25$ мм.

3.0 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Применение стент-системы коронарной XIENCE Alpine, выделяющей лекарственный препарат эверолимуc, противопоказано в следующих случаях:

- Пациентам с непереносимостью, включая аллергическую реакцию или гиперчувствительность, антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии во время вмешательства и после.
- Пациентам с гиперчувствительностью, или которым противопоказан эверолимуc или родственные соединения, а также известной гиперчувствительностью к компонентам стента (кобальту, хрому, никелю, вольфраму, акриловой смоле, фторполимерам), или чувствительностью к контрастному веществу.

4.0 ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ

- **Только для одноразового использования.** Для одноразового использования, не подвергать повторной стерилизации. Обратите внимание на дату истечения срока годности в поле «Использовать до».
- Не рекомендуется лечить пациентов с поражением, которое затрудняет полную инфляцию баллона для ангиопластики.
- Антитромбоцитарную терапию следует назначать после процедуры (см. Раздел 8.1 «8.1 лу индивидуальных вариантов лечения»).
- Данный продукт противопоказан пациентам, которые вряд ли будут соблюдать рекомендации по антитромбоцитарной терапии
- Следует осуществлять тщательный отбор пациентов, поскольку использование данного изделия связано с риском возникновения тромбоза стента, сосудистых осложнений и / или кровотечений.

5.0 МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

5.1 Меры предосторожности при обращении со стентом

- Имплантация стента должна проводиться только врачами, прошедшими специальную подготовку.
- Установка коронарного стента должна проводиться только в больницах, где есть возможность проведения экстренного коронарного шунтирования (АКШ).
- **Пакет из фольги не обеспечивает стерильность.** Стерильность обеспечивает только вложенный в пакет из фольги внутренний конверт (пакет). **Стерильно только содержимое внутреннего конверта.** Наружная поверхность внутреннего конверта **НЕСТЕРИЛЬНА.**
- Чтобы убедиться в сохранении стерильности изделия, перед использованием проверьте, что внутренняя стерильная упаковка не была вскрыта или повреждена.
- При обращении соблюдайте осторожность, контролируйте наконечник направляющего катетера во время доставки стента, его установки и снятия баллона. Перед извлечением системы доставки стента визуально проверьте полную дефляцию баллона с помощью флюороскопии, чтобы избежать продвижения направляющего катетера в сосуд и последующего повреждения артерий.
- При обращении соблюдайте предельную осторожность, чтобы избежать какого-либо смещения или повреждения стента на баллоне. Данное условие является наиболее важным при извлечении катетера из упаковки, размещении на проводнике, продвижении через переходник вращающегося гемостатического клапана и через разъем проводникового катетера.
- **Не выполняйте манипуляций и не дотрагивайтесь до стента пальцами,** поскольку это может повредить его покрытие, привести к загрязнению или смещению стента относительно баллона системы доставки.
- Используйте только соответствующие среды для раздувания баллона. Нельзя использовать воздух или другие газовые смеси для раздувания баллона, поскольку это может привести к неравномерному расширению баллона и затруднить раскрытие стента. В случае использования газообразной среды происходит разрыв баллона, существует вероятность возникновения воздушной эмболии и / или повреждения сосудов.

5.2 Меры предосторожности при установке стента

- Используйте направляющие катетеры с подходящим размером просвета для размещения системы доставки стента.
- **Подготавливать систему доставки к раскрытию стента и предварительно раздувать баллон следует только в строгом соответствии с указаниями.** Следует использовать технику продувки баллона, описанную в разделе 9.3.3. *Подготовка системы доставки*
- При выполнении предварительной дилатации используйте баллонный катетер подходящего размера. Невыполнение данного указания может усложнить процесс размещения стента и стать причиной процедурных осложнений.
- Решение о выполнении предварительной дилатации поражения с помощью баллона соответствующего размера принимается с учетом характеристик пациента и поражения. В реальных условиях, прямое стентирование в менее сложных поражениях коронарных артерий настолько же эффективно и безопасно, как стентирование с предварительным расширением для изделий длиной до 28 мм. **При проведении предварительной дилатации** ограничьте продольный размер предварительного расширения с помощью баллона ЧТКА, чтобы предотвратить повреждение сосуда за пределами участка установки стента XIENCE Alpine.

- При вводе системы доставки в сосуд не создавайте в ней отрицательного давления. Это может привести к смещению стента с баллона.
- Не поворачивайте катетер больше чем на 1 (один) полный оборот.
- Имплантация стента может привести к расслоению стенки сосуда на дистальном и (или) проксимальном относительно стента участке и вызвать острое закрытие просвета сосуда, требующее дополнительного вмешательства (АКШ, хирургического вмешательства, дополнительной дилатации, установки дополнительных стентов и др.).
- Нерасширенный стент может быть втянут только в направляющий катетер. Нерасширенный стент не следует повторно вводить в артерию после того, как он был возвращен в направляющий катетер. Последующее перемещение стента внутрь и наружу через дистальный конец направляющего катетера не должно выполняться, так как стент может быть поврежден или вытеснен во время возврата в направляющий катетер.
- Если во время удаления нераскрытой системы коронарного стента вы почувствуете сопротивление, обратитесь к рекомендациям, приведенным в разделе 5.4 «Меры предосторожности при извлечении стента или всей системы».
- Не расширяйте стент до тех пор, пока он не будет правильно расположен в сосуде (Смотрите раздел 5.4. *Меры предосторожности при извлечении стента или всей системы*)
- Для установки стента следует выбирать баллон, диаметр которого в раздутом состоянии соответствует диаметру сосуда. Установка стента с диаметром, превышающим диаметр сосуда, может привести к разрыву сосуда. Для того чтобы обеспечить полное расширение стента, в баллоне необходимо создать давление не ниже номинального.
- **Не превышайте расчетное давление разрыва баллона (РДР), которое указано на этикетке изделия.** Следите за давлением в баллоне в процессе раздувания. Раздувание баллона под давлением, превышающим значение, указанное на этикетке изделия, может привести к разрыву баллона и повреждению интимы с расслоением стенки сосуда.
- При выполнении постдилатации с использованием некомплаентного баллона необходимо поддерживать высокое давление.
- Недостаточное расширение стента может привести к его смещению. Необходимо тщательно подбирать размер стента для обеспечения его полного прилегания к стенке артерии при сдувании баллона. Требуется приложить все усилия для предотвращения неполного расширения стента. Обратитесь к указаниям раздела 9.0 «Информация о клиническом применении»
- Установка стента может стать причиной перекрытия ответвлений артерии.
- Извлечение стента с использованием дополнительных средств (проводников, петель или зажимов) может вызвать дополнительное повреждение сосудистой сети и (или) участка сосудистого доступа. К осложнениям могут относиться кровотечение, гематома или формирование ложной аневризмы.
- При лечении множественных поражений одного сосуда выполните стентирование дистального поражения перед стентированием проксимального поражения. Выполнение стентирования в указанном порядке исключает перекрытие проксимального стента во время размещения дистального стента и снижает вероятность повреждения и смещения проксимального стента.
- При необходимости применения нескольких стентов, выделяющих лекарственное вещество, следует использовать только стенты из аналогичного по составу материала (например, стенты коронарные XIENCE с лекарственным покрытием с идентичным субстратом из кобальта и хрома). Потенциальное взаимодействие с другими стентами с лекарственным покрытием, или покрытыми стентами, не подвергалось оценке, и его следует избегать. Размещение нескольких стентов из разных металлов, находящихся в контакте друг с другом, может увеличить вероятность коррозии in vivo, несмотря на то что

испытания на коррозию in vitro с использованием стента из сплава L-605 CoCr в сочетании со стентами из нержавеющей стали 316L не продемонстрировали распространения коррозии.

- Степень воздействия на пациента лекарственного средства и полимера напрямую связана с количеством имплантированных стентов. Пациенту может быть установлено до четырех стентов коронарных XIENCE Xpedition с лекарственным покрытием эверолимус на системе доставки или других стентов коронарных с лекарственным покрытием эверолимус на системе доставки из семейства XIENCE (XIENCE V, XIENCE PRIME, XIENCE Xpedition, XIENCE Alpine) в зависимости от количества обрабатываемых сосудов и длины поражения. Пациентам, подвергаемым неотложному стентированию, могут быть установлены дополнительные стенты из семейства XIENCE. Использование нескольких стентов из семейства XIENCE приводит к увеличению дозы лекарственного вещества и полимера, получаемой пациентом.

Безопасность и эффективность коронарных стентов XIENCE Alpine, выделяющих лекарственный препарат эверолимус при лечении пациентов с брахитерапией целевого поражения или использование брахитерапии для рестеноза при стентировании коронарных сосудов с использованием стентов коронарных, выделяющих лекарственный препарат эверолимус, из семейства XIENCE не установлены. Как стенты для сосудистой брахитерапии, так и стенты коронарные, выделяющие лекарственный препарат эверолимус, XIENCE приводят к артериальному ремоделированию. Потенциальное комбинированное воздействие на ремоделирование артерий с использованием указанных двух методов лечения является неизвестным.

5.3 Использование в сочетании с другими процедурами

В то время как подготовка сосудов при лечении сложных поражений может включать в себя использование различных механических атеректомических устройств, безопасность и эффективность стентов XIENCE Alpine не были установлены в рамках клинических испытаний с использованием механических атеректомических устройств (направленных атеректомических катетеров, вращающихся атеректомических катетеров) или лазерных ангиопластических катетеров.

5.4 Меры предосторожности при извлечении стента или всей системы

- **Извлечение системы доставки стента перед его раскрытием**

Если перед раскрытием стента потребуется извлечь систему доставки, убедитесь в том, что проводниковый катетер расположен коаксиально с системой доставки, и осторожно извлеките систему доставки в проводниковый катетер. Если в какой-либо момент при извлечении стента в проводниковый катетер возникает необычное сопротивление, систему доставки стента и проводниковый катетер необходимо извлечь как единое целое. Эту процедуру следует выполнять под непосредственной рентгеноскопической визуализацией.

- **Извлечение системы доставки стента/баллона после дилатации из раскрытого стента:**
 1. Сдуйте баллон, создав отрицательное давление в устройстве для раздувания. Сдувание баллонов большего размера и длины займет больше времени (до 30 секунд), чем баллонов меньшего размера и длины. Под контролем рентгеноскопии убедитесь в том, что баллон сдулся, и подождите еще 10-15 секунд.
 2. Установите на устройстве для раздувания отрицательное (negative) или нейтральное (neutral) давление.
 3. Стабилизируйте положение проводникового катетера снаружи от устья коронарной артерии и зафиксируйте его на месте. Удерживайте проводник в стентированном сегменте.
 4. Осторожно извлеките систему доставки/баллон после дилатации, медленно прикладывая равномерное усилие.

5. Затяните вращающийся гемостатический клапан.

Примечания:

1. Если в процессе извлечения катетера из раскрытого стента возникает сопротивление, для лучшего повторного сворачивания баллона выполните действия, перечисленные ниже:
 - Повторно раздуйте баллон до номинального давления.
 - Повторите вышеперечисленные действия 1–5.
2. После успешного извлечения баллона из раскрытого стента, если вы почувствуете какое-либо сопротивление при извлечении системы доставки стента или баллона после дилатации в направляющий катетер, извлеките всю систему целиком.
 - Невыполнение указанных действий и (или) приложение чрезмерных усилий к системе доставки может привести к отсоединению или повреждению стента и (или) компонентов системы доставки.
 - Если необходимо сохранить положение проводника для последующего доступа к артерии или поражению, оставьте проводник на месте и извлеките все остальные компоненты системы.

5.5 Меры предосторожности после имплантации

- При необходимости перекрещивания развернутого стента с использованием направляющего проводника, баллона, системы доставки или катетеров для визуализации, старайтесь избегать нарушения геометрии стента.
- Последующий рестеноз может потребовать повторной дилатации артериального сегмента, в котором расположен стент. Долгосрочные результаты повторной дилатации стентов на сегодняшний день неизвестны.
- Если пациенту требуется проведение МРТ, см. Раздел 5.7 «Положение о совместимости с МРТ».

5.6 Меры предосторожности при использовании у особых групп пациентов

5.6.1 Беременность

Беременность категории C: см. Раздел 6.2 «Беременность». Данное изделие не было протестировано у беременных женщин и мужчин, которые готовятся стать отцами. Воздействие изделия на развивающийся плод не изучено. Воздействие XIENCE V на развитие подопытных крыс во время дородового и постнатального периодов не продемонстрировало отличий от контрольных групп. При введении пероральных доз 0,1 мг/кг или выше животным эверолимус демонстрировал репродуктивную токсичность, включая токсическое воздействие на эмбрион и фетокотоксичность¹. Эффективную контрацепцию рекомендуется начинать перед имплантацией и продолжать в течение одного года после имплантации. Несмотря на отсутствие противопоказаний риски и репродуктивные воздействия на сегодняшний день неизвестны¹.

5.6.2 Лактация

См. Раздел 6.3 «Лактация». Потенциальное проникновение эверолимуса в материнское молоко является неизвестным. Необходимо принять решение о прекращении лактации до имплантации стента, учитывая важность процедуры стентирования для матери.

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

5.6.3 Педиатрия

Безопасность и эффективность стента XIENCE Alpine в педиатрии не установлены.

5.7 Положение о совместимости с МРТ

Доклинические испытания показали, что установка как одного стента, так и систем из нескольких перекрывающихся стентов XIENCE Alpine общей длиной до 71 мм не является противопоказанием к проведению МРТ. Безопасность МРТ установлена для следующих условий:

- статическое магнитное поле напряженностью 1,5 или 3 Тл;
- пространственный градиент не более 2500 Гс/см;
- максимальная удельная поглощаемая мощность (SAR), усредненная для всего тела - 2,0 Вт/кг (обычный рабочий режим) при сканировании в течение не более 15 минут для каждой последовательности.

В условиях сканирования, описанных выше, ожидается, что стент XIENCE Alpine достигнет максимального повышения температуры менее 3,3 °С по истечении 15 минут непрерывного сканирования.

При неклинических испытаниях дефекты изображения, вызванные изделием, распространяются на расстоянии приблизительно 13 мм от стента XIENCE Alpine при визуализации с использованием последовательности градиентных импульсов и МРТ с индукцией магнитного поля 3 Тл.

5.8 Взаимодействие с лекарственными средствами

См. Раздел 6.1 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами». Известно, что некоторые лекарственные средства оказывают влияние на метаболизм эверолимуса, а также способны вызывать другие взаимодействия с лекарственными средствами. Известно, что эверолимус является субстратом как для цитохрома P4503A4 (CYP3A4), так и для Р-гликопротеина (Pgp). Действие эверолимуса и его последующее выведение могут зависеть от оказывающих воздействие на данные процессы лекарственных средств. Также известно, что эверолимус сокращает продолжительность выведения из организма некоторых рецептурных препаратов при пероральном введении совместно с циклоспорином (CsA). Официальные исследования взаимодействия с лекарственными средствами на стенте XIENCE Alpine не проводились по причине ограниченного воздействия стента коронарного, выделяющего лекарственный препарат эверолимус. Поэтому следует уделить должное внимание возможности как системного, так и локального взаимодействия лекарственных средств в стенке сосуда при принятии решения об использовании стента XIENCE Alpine на пациентах, принимающих лекарственные средства с известным взаимодействием с эверолимусом, или при принятии решения о начале лечения данными препаратами пациента, недавно проходившего лечение с применением стента XIENCE Alpine.

5.9 Потенциальное подавление иммунитета

Эверолимус, активный ингредиент XIENCE Alpine, представляет собой иммуносупрессивное средство. Подавление иммунитета при проведении клинических испытаний стентов семейства SPIRIT и XIENCE не наблюдалось. Тем не менее, для пациентов, которые одновременно проходят терапию несколькими изделиями XIENCE Alpine, не исключена возможность достижения иммуносупрессивных уровней системной концентрации эверолимуса, в особенности у пациентов, которые также имеют печеночную недостаточность или принимают препараты, ингибирующие CYP3A4 или Р-гликопротеин. По данной причине следует с особой тщательностью рассматривать процедуру лечения пациентов, принимающих другие иммуносупрессоры или подверженных риску подавления иммунитета.

5.10 Потенциальное повышение уровня липидов

Пероральное введение эверолимуса при пересадке почки и у пациентов с почечной карциномой всегда ассоциировалось с повышенным уровнем холестерина в сыворотке и уровнем триглицеридов, что в некоторых случаях требовало лечения. Данный эффект наблюдался при длительной пероральной терапии как с низкой, так и с высокой дозировкой в зависимости от дозы препарата. При использовании в соответствии с показаниями по применению ожидается, что воздействие системных концентраций эверолимуса, выделяющихся из стента XIENCE Alpine, будет значительно ниже, чем концентрация, обычно получаемая перенесшими трансплантацию пациентами. Повышение уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке крови при проведении клинических испытаний стентов SPIRIT и XIENCE не наблюдалось. Пероральное введение эверолимуса в сочетании с циклоспорином ассоциировано с увеличением уровня холестерина в сыворотке крови и повышением уровня триглицеридов.

6.0 ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВЕННОМ СРЕДСТВЕ

6.1 Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Эверолимус в значительной степени метаболизируется цитохромом P4503A4 (CYP3A4) в стенках кишечника и печени и является субстратом для белка-переносчика P-гликопротеина. По этой причине всасывание и последующее выведение эверолимуса может зависеть от препаратов, которые влияют на эти пути. Также было продемонстрировано, что эверолимус снижает клиренс некоторых рецептурных препаратов при пероральном применении вместе с циклоспорином A (CsA). Формальные исследования взаимодействия стент-системы коронарной XIENCE Alpine, выделяющей лекарственный препарат эверолимус с другими лекарственными препаратами не проводились. Поэтому при принятии решения об установке коронарного стента XIENCE Alpine, выделяющего эверолимус, следует принимать во внимание вероятность как системного, так и местного (в стенке сосуда) взаимодействия лекарственных препаратов у субъектов, принимающих препарат, взаимодействующий с эверолимусом.

При пероральном приеме эверолимус может взаимодействовать с представленными ниже лекарственными препаратами или пищевыми продуктами^{2,3}:

- 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, бромкриптин, циметидин, даназол, силденафил, терфенадин, астемизол, грейпфрут/грейпфрутовый сок, дигоксин).
- Индукторы изофермента CYP3A4/P-гликопротеина:
 - антибиотики (например, рифампин, рифабутин, цiproфлоксацин, офлоксацин);
 - антиконвульсанты (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин);
 - нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, эфавиренз, невирапин);
 - глюкокортикоиды (например, дексаметазон, преднизон, преднизолон);
 - ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (симвастатин, ловастатин);
 - другие (например, зверобой).

Для получения более подробной информации о взаимодействии с лекарственными препаратами см. последнюю информацию на этикетке препарата эверолимус¹.

² Лист назначения препарата Certican®, дата самого последнего обновления: 30 марта 2011 г. Novartis

³ Резюме характеристики изделия Afinitor®, дата получения разрешения 8 марта 2009 г., Novartis

6.2 Беременность

Беременность категории C: соответствующих исследований воздействия эверолимуса или стента XIENCE Alpine с участием беременных женщин не проводилось. Воздействие изделия на развивающийся плод не изучено. Воздействие XIENCE V на развитие подопытных крыс во время дородового и постнатального периодов не продемонстрировало отличий от контрольных групп. При введении пероральных доз 0,1 мг/кг или выше у животных эверолимус показал эффекты репродуктивной токсичности, включая токсическое воздействие на эмбрион и фетокотоксичность⁴. Рекомендуется применять эффективную контрацепцию перед имплантацией стента XIENCE Alpine и продолжать ее применение в течение одного года после имплантации. Стент XIENCE Alpine следует использовать беременным женщинам только в том случае, если потенциальные преимущества стента превышают потенциальные риски его применения.

Безопасность стентов XIENCE Alpine для мужчин, готовящихся стать отцами, не исследовалась.

6.3 Лактация

Неизвестно, проникает ли эверолимус в материнское молоко. Кроме того, для детей грудного возраста не были определены профили фармакокинетики и безопасности эверолимуса. Следовательно, кормящих матерей следует информировать о возможных серьезных побочных реакциях на эверолимус у грудных детей. Перед имплантацией стента XIENCE Alpine необходимо принять решение относительно того, следует ли прекратить лактацию или провести альтернативную процедуру чрескожного коронарного вмешательства.

7.0 ВОЗМОЖНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Неблагоприятные события, которые могут быть связаны с процедурами чрескожного интервенционного лечения и использованием стента на нативной коронарной артерии, включают, но не ограничиваются следующими:

- Аллергическая реакция или гиперчувствительность к латексу, контрастному агенту, анестезии, материалам устройства (кобальт, хром, никель, вольфрам, акрил и фторполимеры), а также реакции на эверолимус, антикоагулянты или антиагреганты
- Осложнения сосудистого доступа, которые могут потребовать переливания крови или восстановления сосудистой стенки, включая:
 - Реакции в месте размещения катетера
 - Кровотечение (экхимоз, просачивание, гематома, кровоизлияние, забрюшинное кровоизлияние)
 - Артериовенозная фистула, псевдоаневризм, аневризма, диссекция, перфорация/разрыв сосуда
 - Эмболия (воздух, ткань, налет, тромботический материал или устройство)
 - Повреждение периферического нерва
 - Периферическая ишемия
- Осложнения в области коронарной артерии, которые могут потребовать дополнительного вмешательства, включая следующее:
 - Полная окклюзия или внезапное закрытие сосуда
 - Артериовенозная фистула, псевдоаневризм, аневризма, диссекция, перфорация/разрыв сосуда
 - Пролапс ткани/ смещение бляшки
 - Эмболия (воздух, ткань, бляшка, тромботический материал или устройство)
 - Коронарный или тромбоз стента (острый, подострый, поздний, очень поздний)
 - Стеноз или рестеноз

⁴ Сертификат Certican[®] UK Mar 2015, сертификат Afinitor[®] EU SPC Dec 2014, Votubia[®] EU SPC, сентябрь 2014 года, логотип Afinitor[®] US Jan 2015 и лейбл Zortress[®] US сентябрь 2015 года. См. www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu и www.fda.gov для последних версий этих SPC / меток.

- Перикардальные осложнения, которые могут потребовать дополнительного вмешательства, в том числе:
 - Сердечная тампонада
 - Перикардальный выпот
 - Перикардит
- Сердечные аритмии (включая нарушения проводимости, специфические, предсердные и желудочковые аритмии)
- Сердечные ишемические состояния (включая ишемию миокарда, инфаркт миокарда (включая острый), спазм коронарной артерии и нестабильную или стабильную стенокардию)
- Инсульт / транзиторная ишемическая атака (ТИА)
- Нарушения работы органов:
 - Сердечно-респираторный арест
 - Сердечная недостаточность
 - Сердечно-легочная недостаточность (включая отек легких)
 - Почечная недостаточность/отказ почек
 - Шок
- Расстройства клеток крови (включая индуцированную гепарином тромбоцитопению (НIT))
- Гипотония/гипертония
- Инфекционные заболевания
- Тошнота и рвота
- Сердцебиение, головокружение и обморок
- Боль в груди
- Лихорадка
- Другие боли
- Летальный исход

Неблагоприятные воздействия, связанные с ежедневным пероральным введением эверолимуса в дозировке от 1,5 мг до 10 мг в день, описаны в Сводке характеристик продукта (SPC) и на этикетке препарата⁵, описанные ниже риски, включают в себя ожидаемые неблагоприятные воздействия, имеющие отношение к страдающим кардиологическими заболеваниями пациентам, на которые ссылаются в противопоказаниях, предупреждениях и предостережениях на этикетках/кратких характеристиках лекарственных средств с содержанием эверолимуса и/или которые наблюдаются с частотой $\geq 10\%$ при выполнении клинических испытаний с пероральным введением эверолимуса по различным показаниям. Ознакомьтесь с содержанием кратких характеристик лекарственного средства и этикетки¹ для получения более подробной информации о следующих менее частых побочных эффектах:

- Боль в животе
- Малокровие
- Ангиодистрофия (повышенный риск с применением ингибитора АПФ)
- Артериальные тромботические воздействия
- Кровотечение и коагулопатия (в том числе гемолитический уремический синдром [ГУС], тромботическая тромбоцитопеническая пурпура [ТТП] и тромботическая микроангиопатия с повышенным риском возникновения при совместном использовании циклоспорина)
- Запор
- Кашель
- Сахарный диабет
- Диарея
- Одышка
- Эмбрио/фетотоксичность
- Эритема
- Эритродермия
- Головная боль

⁵ Сертификат Certican® UK Mar 2015, сертификат Afinitor® EU SPC Dec 2014, Votubia® EU SPC, сентябрь 2014 года, логотип Afinitor® US Jan 2015 и лейбл Zortress® US сентябрь 2015 года. См. www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu и www.fda.gov для последних версий этих SPC / меток.

- Тромбоз печеночной артерии (НАТ)
- Печеночные расстройства (включая гепатит и желтуху)
- Гиперчувствительность к активному веществу или другим производным рапамицина
- Повышенное артериальное давление
- Инфекция (бактериальные, грибковые, вирусные или простейшие инфекции, включая инфекции с оппортунистическими патогенами). Сообщалось о вирусах, связанных с вирусом вируса полиомы (PVAN) JC, связанных с прогрессирующей множественной лейкоэнцефалопатией (PML), фатальными инфекциями и сепсисом у пациентов, получавших пероральный эверолимус.
- Почечный артериальный и венозный тромбоз
- Изменения результатов лабораторных исследований (повышение уровня креатинина в сыворотке, протеинурия, гипокалиемия, гипергликемия, дислипидемия, включая гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемию, аномальные результаты тестов на функцию печени, снижение гемоглобина, лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов)
- Лимфома и рак кожи
- Тошнота
- Нефротоксичность (в комбинации с циклоспорином)
- Неинфекционный пневмонит (включая интерстициальное заболевание легких)
- Афтозный стоматит
- Боли
- Панкреатит
- Перикардиальный выпот
- Периферический отек
- Плевральный выпот
- Пневмония
- Лихорадочное состояние
- Высыпание
- Почечная недостаточность
- Инфекция верхних дыхательных путей
- Инфекция мочевыводящих путей
- Венозная тромбоземболия
- Рвота
- Ухудшение заживления ран (включая инфекции и лимфоцеле)

8.0. ОТБОР И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

8.1. Подбор индивидуальных вариантов лечения

Перед использованием стента из серии XIENCE EECSS следует рассмотреть вышеперечисленные риски и преимущества индивидуально для каждого пациента. Помимо прочих факторов отбора пациентов следует учитывать риск проведения антитромбоцитарной терапии. Особо тщательно следует рассматривать вопрос о возможности установки стента пациентам, недавно перенесшим обострение гастрита или обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Антиагрегантные препараты должны использоваться совместно с изделием XIENCE EECSS согласно указаниям Американской кардиологической коллегии, Американской ассоциации кардиологов и Общества сердечной-сосудистой ангиографии и интервенционных вмешательств (ACC/AHA/SCAI), а также рекомендаций ESC. Для определения конкретной схемы антитромбоцитарной/антикоагулянтной терапии врач должен руководствоваться обширными данными, полученными в клинических испытаниях стентов XIENCE, современными данными о выделяющих лекарственные препараты стентах, действующими инструкциями, а также конкретными потребностями каждого пациента.

Необходимо следовать текущим инструкциям по прерыванию DAPT. Ответственность за принятие решения о прерывании DAPT, принимаемое исходя из состояния конкретного пациента, лежит на лечащем враче. В случае непредвиденного прерывания или отказа от DAPT, которое

потребовалось в любое время по истечении одного месяца после имплантации коронарного стента XIENCE, данные клинических испытаний по стентам XIENCE за 2 года свидетельствуют о низком показателе частоты тромбоза стента и отсутствии повышенного риска тромбоза стента. Информация о показателях частоты приведена в Таблице 10.3-1.

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

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

9.0 ИНФОРМАЦИЯ О КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ

9.1 Осмотр перед использованием

1. Тщательно осмотрите стерильную упаковку перед вскрытием и убедитесь в отсутствии повреждений стерильного барьера. Не используйте изделие в случае нарушения целостности стерильной упаковки.
2. Не используйте изделие после истечения срока годности.
3. Надорвите пакет из фольги и извлеките внутренний пакет.

Примечание: Наружная часть стерильного пакета НЕ является стерильной. Откройте внутренний пакет и поместите извлеченное изделие в стерильную зону с применением асептического метода.

4. Перед использованием изделия XIENCE Alpine EECSS аккуратно извлеките систему из упаковки и осмотрите ее на предмет отсутствия перегибов, вмятин и прочих повреждений. Убедитесь, что стент не выходит за пределы рентгеноконтрастных маркеров баллона. Не используйте изделие при наличии дефектов. Не используйте, не прикасайтесь и не выполняйте операций со стентом, которые могут привести к повреждению оболочки, загрязнению или смещению стента по отношению к баллону системы доставки.

Примечание: При обнаружении перегиба или вмятины на проксимальном shafte изделия XIENCE Alpine EECSS из нержавеющей стали не используйте данное изделие.

9.2 Необходимые материалы

- подходящий артериальный проводник
- подходящий (-е) проводниковый (-е) катетеры;
- 2-3 шприца (10-20 мл);
- гепаринизированный физиологический раствор, 1000 ЕД/500 мл (HepNS);
- врашающийся гемостатический клапан с минимальным внутренним диаметром 0,096 дюйма (2,44 мм);
- проводник 0,014 дюйма (0,36 мм) x 175 см (минимальная длина);
- поворотное устройство

- контрастное вещество, разведенное физиологическим раствором в пропорции 1:1;
- устройство для раздувания баллона;
- баллон соответствующего размера для предилатационной ангиопластики
- баллон соответствующего размера для постдилатационной некомплаентной ангиопластики
- трехходовой запорный кран;
- соответствующие антикоагулянтные и антитромбоцитарные препараты

9.3 Подготовка

9.3.1 Извлечение из упаковки

Примечание. Пакет из фольги не обеспечивает стерильность. Стерильность обеспечивает только вложенный в пакет из фольги внутренний пакет. Стерильно только содержимое внутреннего пакета. Наружная поверхность внутреннего пакета НЕСТЕРИЛЬНА.

1. Осторожно извлеките систему доставки из защитных трубок для ее подготовки. При использовании системы быстрой замены (RX) не перекручивайте и не сгибайте трубку hurotube в процессе извлечения.
2. Снимите оправку изделия и защитную оболочку стента, захватив одной рукой катетер несколько проксимальнее стента (в проксимальном конце соединения баллона), а второй – за предохранитель стента, и осторожно потянув его в дистальном направлении. Если при снятии оправки изделия и защитной оболочки стента ощущается необычное сопротивление, не используйте такое изделие и замените его новым. Для возврата неиспользованного устройства следуйте соответствующей процедуре.

9.3.2 Промывание просвета для проводника

1. Промывайте просвет для проводника гепаринизированным физиологическим раствором (HepNS) с помощью устройства для промывания, поставляемого вместе с изделием. Вставьте устройство для промывания в кончик катетера и промывайте катетер, пока жидкость не появится из выходного отверстия для проводника.

Примечание. Избегайте манипуляций со стентом в процессе промывания просвета для проводника, так как это может привести к смещению стента на баллоне.

9.3.3 Подготовка системы доставки

1. Подготовьте устройство для раздувания или шприц с разбавленным раствором контрастного вещества.
2. Подсоедините устройство для раздувания или шприц к запорному крану; подсоедините к порту для раздувания изделия. Не перекручивайте трубку hurotube при соединении изделия с устройством для раздувания или шприцем.
3. Ориентируйте систему доставки вертикально кончиком вниз.
4. Откройте запорный кран на системе доставки; создайте отрицательное давление на 30 секунд; отпустите для возврата к нейтральному давлению и заполнения 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 выпущен. Нельзя использовать изделие, если остались пузырьки воздуха.
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 отрицательного давления. Это может привести к смещению стента с баллона.

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

9.4 Процедура доставки

1. Подготовьте место сосудистого доступа в соответствии со стандартной практикой.
2. Решение о выполнении предварительной дилатации поражения с помощью баллона соответствующего размера принимается исходя из характеристик пациента и поражения. В реальных условиях было доказано, что прямое стентирование в менее сложных поражениях коронарных артерий с помощью утвержденного устройства для стента XIENCE Alpine EECSS (XIENCE V EECSS) длиной до 28 мм настолько же эффективно и безопасно, как стентирование с предварительным расширением. **При проведении предварительной дилатации** ограничьте продольный размер предварительного расширения с помощью баллона ЧТКА, чтобы предотвратить повреждение сосуда за пределами участка установки стента XIENCE Alpine.
3. При стентировании длинных поражений необходимо выбрать диаметр стента в соответствии с диаметром наиболее дистального участка сосуда.

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

4. Поддерживайте нейтральное давление в устройстве для раздувания, присоединенном к системе доставки. Откройте вращающийся гемостатический клапан как можно шире.
5. Наденьте систему доставки на проксимальный конец проводника, удерживая дистальный конец проводника в целевом поражении.
6. Осторожно продвиньте систему доставки в проводниковый катетер и через проводник до целевого пораженного участка. При использовании системы доставки быстрой замены (RX), трубка hurotube должна быть полностью распрямлена. Удостоверьтесь в стабильности положения проводникового катетера перед введением системы стента в коронарную артерию.

Примечание. Если до появления стента из проводникового катетера ощущается необычное сопротивление, не прикладывайте усилия для его продвижения. Сопротивление может указывать на наличие проблемы, а приложение избыточного усилия может привести к повреждению или смещению стента. Проведите направляющий проводник через поврежденный участок и извлеките систему доставки и проводниковый катетер как единое целое.

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

Примечание. Если перед раскрытием стента потребуется извлечь систему доставки, убедитесь в том, что проводниковый катетер расположен коаксиально с системой доставки, и осторожно извлеките систему доставки в проводниковый катетер. Если в какой-либо момент при извлечении стента в проводниковый катетер возникает необычное сопротивление, систему доставки стента и проводниковый катетер необходимо извлечь как единое целое. Эту процедуру следует выполнять под непосредственной рентгеноскопической визуализацией.

8. Затяните вращающийся гемостатический клапан. Теперь стент можно раскрывать.

9.5 Процедура раскрытия

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

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

Примечание: Инструкции по извлечению системы доставки стента приведены в разделе 9.6. «Процедура извлечения».

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

Примечание: Не превышайте указанное на этикетке расчетное давление разрыва баллона (RBP) 18 атм (1824 кПа).

6. Полностью накройте стентом XIENCE Alpine весь пораженный участок и область воздействия баллона (включая расслоения), в достаточной степени перекрыв стентом здоровые ткани проксимальнее и дистальнее пораженного участка.
7. Сдуйте баллон, создав отрицательное давление в устройстве для раздувания на 30 секунд. Перед попыткой продвижения системы доставки убедитесь в том, что баллон полностью спущен. Если при извлечении системы доставки стента ощущается необычное сопротивление, необходимо внимательно проверить положение проводникового катетера.

Примечание: Инструкции по извлечению системы доставки стента приведены в разделе 9.6. «Процедура извлечения».

8. Убедитесь в правильном расположении и раскрытии стента с помощью стандартных методов ангиографии. Для достижения оптимальных результатов стент должен покрывать весь стенозированный сегмент артерии. При расширении стента следует использовать рентгеноскопическую визуализацию для надлежащей оценки оптимального диаметра раскрытого стента относительно диаметров проксимального и дистального участков коронарной артерии. Для оптимального раскрытия стент должен контактировать с артериальной стенкой всей поверхностью. Необходимо удостовериться в полном контакте стента со стенкой сосуда с помощью классических методов ангиографии или внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ).
9. Если диаметр раскрытого стента все же недостаточен относительно должного диаметра просвета сосуда, для его дальнейшего раскрытия можно использовать баллон большего размера. Если результаты ангиографии не оптимальны, стент можно дополнительно раскрыть с помощью другого низкопрофильного катетера для баллонной дилатации

высокого давления. В этом случае через стентированный сегмент следует снова провести проводник с J-образной формой кончика, чтобы не допустить деформации стента. Просвет раскрытого стента должен быть полностью дилатирован (расширен).

ВНИМАНИЕ! Дилатация стента более указанных ниже пределов запрещена.

<u>Номинальный диаметр стента</u>	<u>Предел дилатации</u>
2,0-2,5 мм	3,25 мм
2,75-3,25 мм	3,75 мм
3,5-4,0 мм	4,50 мм

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

9.6 Процедура извлечения

Извлечение доставляющего катетера из раскрытого стента

1. Сдуйте баллон, создав отрицательное давление в устройстве для раздувания. Сдувание баллонов большего размера и длины займет больше времени (до 30 секунд), чем баллонов меньшего размера и длины. С помощью рентгеноскопии удостоверьтесь в том, что баллон спался, и подождите еще 10-15 секунд.
2. Установите на устройстве для раздувания отрицательное (negative) или нейтральное (neutral) давление.
3. Стабилизируйте положение проводникового катетера снаружи от устья коронарной артерии и зафиксируйте его на месте. Проводник должен оставаться в стентированном сегменте.
4. Осторожно извлеките систему доставки, медленно прикладывая равномерное усилие.
5. Затяните вращающийся гемостатический клапан.

Если в процессе извлечения доставляющего катетера возникает сопротивление, предпримите следующие действия, для лучшего повторного сворачивания баллона выполните действия, перечисленные ниже

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

Извлечение системы доставки стента; проверка раскрытия стента

1. Удостоверьтесь в правильном расположении и раскрытии стента с помощью стандартных методов ангиографии. Для достижения оптимальных результатов стент должен покрывать весь стенозированный сегмент артерии. При раскрытии стента следует использовать рентгеноскопическую визуализацию для надлежащей оценки его оптимального диаметра в раскрытом состоянии относительно диаметров проксимального и дистального участков коронарной артерии. Для оптимального раскрытия стент должен контактировать с артериальной стенкой всей поверхностью. Необходимо удостовериться в полном контакте стента со стенкой сосуда с помощью классических методов ангиографии или внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ).
2. Если для покрытия поражения и области воздействия баллона необходимо более одного стента XIENCE Alpine, во избежание возможного рестеноза зазоров между стентами необходимо обеспечить надлежащее перекрывание стентов.

3. Для того чтобы удостовериться в отсутствии зазоров между стентами, необходимо разместить метки баллона второго стента XIENCE Alpine внутри раскрытого стента перед расширением.
4. Удостоверьтесь в правильности размещения стента и проверьте результаты ангиографии. Повторяйте процедуры раздувания до оптимального раскрытия стента. При необходимости выполнения повторной дилатации убедитесь в том, что конечный диаметр стента соответствует должному диаметру сосуда. Убедитесь в полном контакте стента с артериальной стенкой.

9.7 Дилатация стентированных сегментов после раскрытия стента

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

ВНИМАНИЕ! Дилатация стента более указанных ниже пределов запрещена.

<u>Номинальный диаметр стента</u>	<u>Предел дилатации</u>
2,0-2,5 мм	3,25 мм
2,75-3,25 мм	3,75 мм
3,5-4,0 мм	4,50 мм

10.0 КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ СЕРИЙ SPIRIT И XIENCE

XIENCE Alpine EECSS создана на основе сертифицированных изделий XIENCE V EECSS, XIENCE PRIME EECSS и XIENCE Xpedition EECSS.

Для набора для установки выделяющего эверолимус коронарного стента XIENCE Alpine используются идентичная с XIENCE PRIME EECSS и XIENCE Xpedition EECSS платформа стента, идентичная формула лекарственного покрытия, идентичная лекарственная основа, идентичное номинальное содержание лекарственного препарата и идентичные материалы баллона, контактирующие со стентом.

Стент-система коронарная XIENCE Alpine, выделяющая лекарственный препарат эверолимус отличается от стента коронарного XIENCE Xpedition только системой доставки стента. В системе доставки стента XIENCE Alpine использованы те же принципы работы и материалы, что и в других системах доставки быстрой замены и коронарных дилатационных катетеров компании Эбботт Васкуляр.

Характеристики безопасности, расположение стента между метками на баллоне, профиль введения кончика, длина конического кончика стент-системы XIENCE Alpine длиной до 28 мм у стент-системы XIENCE Alpine те же, что и у стента XIENCE V. На основании того, что стенты XIENCE Alpine и XIENCE PRIME идентичны, можно предположить, что применение стент-системы XIENCE Alpine может быть столь же эффективным, как и стенты XIENCE V и XIENCE PRIME. Поэтому данные клинических испытаний для стентов XIENCE V и XIENCE PRIME обобщены в этом разделе.

10.1 Клинические испытания перед выпуском изделия на рынок

Основные характеристики безопасности и эффективности стента XIENCE V были установлены в серии клинических испытаний перед выпуском изделия на рынок. В рамках опорного клинического рандомизированного испытания SPIRIT III RCT было установлено, что показатели эффективности и безопасности стента XIENCE V не ниже показателей стента TAXUS® Express® (стент TAXUS). В рамках проспективного рандомизированного активно контролируемого простого

слепого многоцентрового клинического испытания SPIRIT IV было проведено сравнение применения стентов XIENCE V и TAXUS Express (стент TAXUS) для лечения до трех *de novo* поражений ≤ 28 мм в интактных коронарных артериях с должными диаметрами просвета сосудов $\geq 2,5$ мм и $\leq 4,25$ мм. В испытании SPIRIT IV было показано превосходство стента XIENCE V перед стентом TAXUS Express. В рамках проспективного несравнительного открытого многоцентрового регистрового исследования в США SPIRIT Small Vessel (SV) Registry (реестр SPIRIT для сосудов малого диаметра) была установлена безопасность и эффективность применения стента XIENCE V диаметром 2,25 мм. В рамках проспективного открытого многоцентрового нерандомизированного сравнительного клинического испытания SPIRIT PRIME с использованием основных размеров систем стентов XIENCE PRIME и XIENCE PRIME LL были оценены безопасность и эффективность применения стентов XIENCE PRIME и XIENCE PRIME LL. В таблицах с 10.1-1 по 10.1-4 представлен дизайн испытаний, ангиографические результаты (для исследований, которые требовали наблюдения методами ангиографии), а также основные клинические результаты через 1 год и по последним данным послеоперационного периода наблюдения соответственно.

Таблица 10.1-1: Дизайны клинических испытаний XIENCE V серии SPIRIT (перед выпуском изделия на рынок)

	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	SPIRIT Small Vessel Registry	Клиническое испытание SPIRIT PRIME	
				Данные для основных размеров	Данные для длинных поражений
Тип/дизайн исследования	<ul style="list-style-type: none"> • многоцентровое • рандомизированное • простое слепое • активно контролируемое 	<ul style="list-style-type: none"> • многоцентровое • рандомизированное • простое слепое • активно контролируемое 	<ul style="list-style-type: none"> • многоцентровое • открытое • несравнительное 	<ul style="list-style-type: none"> • многоцентровое • открытое • несравнительное 	<ul style="list-style-type: none"> • многоцентровое • открытое • несравнительное
Количество привлеченных участников	Всего: 1,002 XIENCE V: 668 TAXUS Express Контроль: 334	Всего: 3,690 XIENCE V: 2,460 TAXUS Express Контроль: 1,230 ¹	Всего: 150 2,25 мм XIENCE V	Всего: 400 XIENCE PRIME	Всего: 100 XIENCE PRIME
Лечение	До двух <i>de novo</i> поражений в разных эпикардиальных сосудах	До трех <i>de novo</i> поражений, не более двух поражений в одном эпикардиальном сосуде	До двух <i>de novo</i> поражений в разных эпикардиальных сосудах	До двух <i>de novo</i> поражений в разных эпикардиальных сосудах	До двух <i>de novo</i> поражений в разных эпикардиальных сосудах
Размер поражения	Должный диаметр просвета сосуда: $\geq 2.5 \leq 3.75$ мм Длина: ≤ 28 мм	Должный диаметр просвета сосуда: $\geq 2.5 \leq 4.25$ мм ² Длина: ≤ 28 мм	Должный диаметр просвета сосуда: $\geq 2.25 < 2.50$ мм Длина: ≤ 28 мм	Должный диаметр просвета сосуда: $\geq 2.25 \leq 4.25$ мм Длина: ≤ 22 мм	XIENCE PRIME CS: Должный диаметр просвета сосуда: $\geq 2.25 \leq 4.25$ мм Длина: ≤ 22 мм XIENCE PRIME LL: Должный диаметр просвета сосуда: $\geq 2.5 \leq 4.25$ мм Длина: > 22 мм и ≤ 32 мм

	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	SPIRIT Small Vessel Registry	Клиническое испытание SPIRIT PRIME	
				Данные для основных размеров	Данные для длинных поражений
Первичный критерий	Поздняя потеря просвета в сегменте через 240 суток	Неудачный исход лечения целевого поражения вследствие ишемии через 1 год (комбинация остановки сердца, связанного с целевым сосудом инфаркта миокарда (ИМ) или реваскуляризация целевого поражения вследствие ишемии)	Неудачный исход лечения целевого поражения вследствие ишемии через 1 год	Неудачный исход лечения целевого поражения вследствие ишемии через 1 год	Неудачный исход лечения целевого поражения вследствие ишемии через 1 год
Первичный составной критерий	Неудачный исход лечения целевого сосуда через 270 суток	Нет	Нет	Нет	Нет
Клиническое наблюдение	30, 180, 240, 270 суток, 1-5 лет	30, 180, 270 суток, 1-3 года	30, 240 суток, 1-3 года	30, 180 суток, 1-3 года	30, 180 суток, 1-3 года
Ангиографическое наблюдение	240 суток (N = 564)	Нет	240 суток (N = 69)	Нет	Нет

¹ В группе стента TAXUS был 1 субъект, которому установили 1 стент TAXUS®Liberte® stent.

² В продаже доступны стенты TAXUS размерами от 3,5 мм до 4,0 мм для сосудов с должными диаметрами просвета сосудов ≥ 2.5 мм и ≤ 3.75 мм.

Таблица 10.1-2: Ангиографические результаты исследований серии SPIRIT (перед выпуском изделия на рынок)

Ангиографические результаты	SPIRIT III RCT 240 суток		SPIRIT Small Vessel 240 суток
	XIENCE V (N=376) (M=427)	TAXUS (N=188) (M=220)	2.25 mm XIENCE V (N=69) (M=69)
Поздняя потеря просвета в стенте (мм)	0.16 ± 0.41 (342)	0.30 ± 0.53 (158)	0.20 ± 0.40 (52)
Поздняя потеря просвета в сегменте (мм)	0.14 ± 0.39 (343)	0.26 ± 0.46 (158)	0.16 ± 0.41 (52)
Бинарный рестеноз стента	2.3% (8/343)	5.7% (9/158)	3.8% (2/52)
Бинарный рестеноз сегмента	4.7% (16/344)	8.9% (14/158)	9.6% (5/52)

Примечания:

- Данные представлены как среднее значение (мм) ± SD или % (n/N).
- N – общее количество пациентов. M – общее количество поражений.
- Продолжительность исследований SPIRIT III и SV составила 240 суток с периодом наблюдений (240 + 28 суток).

Таблица 10.1.-3. Основные 1-летние клинические результаты испытаний серии SPIRIT (перед выпуском изделия на рынок)

	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT Small Vessel	Клиническое исследование PRIME SPIRIT	
	XIENCE V (N=2458)	TAXUS (N=1229)	XIENCE V (N=669)	TAXUS (N=333)	2.25 mm XIENCE V (N=144)	Данные для основных размеров (N=401)	Данные для длинных поражений (N=104)
Неудачный исход лечения поражения	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)
Неудачный исход лечения целевого сосуда	5.5% (134/2416)	7.7% (92/1195)	8.5% (56/655)	11.6% (37/319)	11.0% (15/136)	N/A	N/A
Серьезные кардиальные осложнения	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)
Инфаркт миокарда (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)
Реваскуляризация целевого поражения вследствие ишемии	2.3% (56/2416)	4.6% (55/1195)	3.4% (22/655)	5.6% (18/319)	5.1% (7/136)	2.5% (10/399)	2.9% (3/104)
Реваскуляризация целевого сосуда вследствие ишемии, нецелевое поражение	2.2% (54/2416)	2.4% (29/1195)	3.2% (21/655)	4.7% (15/319)	5.9% (8/136)	2.8% (11/399)	2.9% (3/104)
Тромбоз стента							
Подтвержденных/вероятных случаев 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)
Подтвержденных случаев 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 участников. Участников учитывали только один раз для каждого события в рамках каждого периода времени.
- Под сроком в 1 год подразумевается период в 365 + 28 суток для всех клинических испытаний.
- Неудачный исход лечения пораженного участка включает остановку сердца, связанный с целевым сосудом ИМ и реваскуляризацию целевого поражения вследствие ишемии.
- Неудачный исход лечения целевого сосуда включает остановку сердца, ИМ, реваскуляризацию целевого поражения или сосуда вследствие ишемии, нецелевое поражение. В испытаниях SPIRIT для SV и PRIME использовались данные о случаях реваскуляризации целевого поражения или сосуда по клиническим показаниям, а не вследствие ишемии, как в испытаниях SPIRIT II, SPIRIT III и SPIRIT IV.
- Серьезные кардиальные осложнения включают остановку сердца, ИМ и реваскуляризацию целевого поражения вследствие ишемии.

Таблица 10.1-4: Основные отдаленные клинические результаты испытаний серии SPIRIT (перед выпуском изделия на рынок)

	SPIRIT IV 3 года		SPIRIT III RCT 5 лет		SPIRIT Small Vessel 2 года	Клинические испытания PRIME SPIRIT 1 год	
	XIENCE V (N=2458)	TAXUS (N=1229)	XIENCE V (N=669)	TAXUS (N=333)	2.25 mm XIENCE V (N=144)	Данные для основных размеров (N=401)	Данные для длинных поражений (N=104)

Неудачный исход лечения поражения	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)
Неудачный исход лечения целевого сосуда	13.3% (312/2348)	14.5% (168/1158)	20.3% (123/605)	26.6% (76/286)	12.0% (16/133)	N/A	N/A
Серьезные кардиальные осложнения	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)
Инфаркт миокарда (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)
Реваскуляризация целевого поражения вследствие ишемии	6.3% (148/2348)	7.9% (92/1158)	8.9% (54/605)	12.9% (37/286)	5.3% (7/133)	2.5% (10/399)	2.9% (3/104)
Реваскуляризация целевого сосуда вследствие ишемии, нецелевое поражение	5.6% (132/2348)	5.4% (63/1158)	8.8% (53/605)	11.9% (34/286)	6.8% (9/133)	2.8% (11/399)	2.9% (3/104)
Тромбоз стента							
Подтвержденных/вероятных случаев 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)
Подтвержденных случаев 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 участников. Участников учитывали только один раз для каждого события в рамках каждого периода времени.
- Данные включают результаты за период наблюдений + 28 суток для всех испытаний.
- Неудачный исход лечения пораженного участка включает остановку сердца, связанный с целевым сосудом ИМ и реваскуляризацию целевого поражения вследствие ишемии. В испытаниях SPIRIT SV и PRIME использовались данные о случаях реваскуляризации целевого поражения по клиническим показаниям, а не вследствие ишемии.
- Неудачный исход лечения целевого сосуда включает остановку сердца, ИМ, реваскуляризацию целевого поражения или сосуда вследствие ишемии, нецелевое поражение.
- Серьезные кардиальные осложнения включают остановку сердца, ИМ и реваскуляризацию целевого поражения вследствие ишемии.

10.2 Клинические испытания после выпуска изделия на рынок

В США было проведено исследование XIENCE V USA, проспективное многоцентровое санкционированное FDA клиническое испытание после выпуска изделия на рынок, направленное на оценку долгосрочной безопасности и эффективности применения стент-системы XIENCE V в реальных условиях после его выпуска на рынок США, а также с целью поддержки инициативы FDA по внедрению двойной антитромбоцитарной терапии (DAPT). Целью несравнительного клинического исследования стента SPIRIT V Single Arm Study (SAS) было продолжение оценки эффективности применения стент-системы XIENCE V при лечении пациентов с возникшими *de novo* поражениями коронарной артерии. В Индии было проведено испытание стента XIENCE V India, проспективное открытое многоцентровое несравнительное исследование по данным наблюдений, направленное на оценку долгосрочной безопасности и эффективности применения стент-системы XIENCE V в ходе коммерческого применения в реальных условиях на территории Индии. В таблицах с 10.2-1 по 10.2-2 представлен дизайн испытаний, основные клинические результаты через 1 год, а также последние данные периода послеоперационного наблюдения, соответственно.

Результаты этих клинических испытаний после выпуска изделия на рынок продемонстрировали безопасность и эффективность применения стента XIENCE V в реальных условиях. Кроме того, XIENCE V показал более высокие результаты по оценке пациентов (включая повышение качества жизни, снижение частоты приступов стенокардии, повышение стабильности относительно стенокардии и снижение ограничений физической активности) после 6 месяцев, а

также сохранение положительных результатов в течение 1 года у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Таблица 10.2-1. Дизайны клинических испытаний серии SPERIT и XIENCE (после выпуска изделия на рынок)

	Когортное исследование XIENCE V USA фаза 1	Когортное исследование XIENCE V USA, долгосрочное наблюдение	Когортное исследование XIENCE V USA AV-DAPT	SPERIT V (SAS)	XIENCE V India
Тип/дизайн исследования	<ul style="list-style-type: none"> • многоцентровое • проспективное • несравнительное 	<ul style="list-style-type: none"> • многоцентровое • проспективное • несравнительное 	<ul style="list-style-type: none"> • многоцентровое • рандомизированное • двойное слепое • плацебо-контролируемое 	<ul style="list-style-type: none"> • многоцентровое • проспективное • несравнительное 	<ul style="list-style-type: none"> • многоцентровое • проспективное • несравнительное
Количество привлеченных участников	8040	4663	868	2663	977
Лечение	Стандартное, согласно правилам учреждения	Стандартное, согласно правилам учреждения	Пациенты были рандомизированы на получающих вместе с аспирином терапию тиенопиридином или плацебо в течение дополнительных 18 месяцев	Не более одного <i>de novo</i> интактного целевого поражения на большой эпикардиальный сосуд или боковую ветвь (без предварительной имплантации стента, без предварительной брахитерапии), не более 4 плановых стентов, выделяющих эверолимус	Стандартное, согласно правилам учреждения
Размер поражения	Без ангиографических ограничений			Должный диаметр просвета сосуда $\geq 2.25 \leq 4.0$ мм Длина ≤ 28 мм согласно визуальной оценке	Без ангиографических ограничений
Первичный критерий	Подтвержденный или вероятный случай тромбоза стента по классификации ARC, до 1 года	Подтвержденный или вероятный случай тромбоза стента по классификации ARC, от 1 до 5 лет	Серьезные кардиальные осложнения (комбинированная: всего летальных исходов, ИМ и инсульт) 12-33 месяца	Комбинированная частота общего количества летальных исходов, ИМ, реваскуляризация целевого сосуда, через 30 суток	Подтвержденный/ вероятный случай подъема сегмента ST по классификации ARC, 1 год и ежегодно до 3 лет
Первичный составной критерий	Остановка сердца или любой ИМ, через 1 год	Остановка сердца или любой ИМ, от 1 до 5 лет	Подтвержденный или вероятный случай подъема сегмента ST по классификации ARC, 12-33 месяца	Нет	Остановка сердца или любой ИМ, через 1 год
Клиническое наблюдение	14, 30, 180 суток и 1 год	2, 3 и 4 года	15, 24, 30 и 33 месяцев	30 дней и 1 и 2 года	14, 30, 180 дней и 1, 2 и 3 года
Ангиографическое наблюдение	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

Таблица 10.2-2: Основные клинические результаты испытаний серии SPIRIT и XIENCE V (после выпуска изделия на рынок)

	XIENCE V USA фаза 1 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)
Неудачный исход лечения целевого поражения (ARC)	9.4% (707/7522)	5.25% (138/2627)	7.49% (192/2562)	2.4% (24/986)	3.4% (32/942)
Неудачный исход лечения поражения	6.8% (513/7505)	Не применимо	Не применимо	Не применимо	Не применимо
Всего летальных исходов, ИМ (ARC) и реваскуляризация целевого сосуда	Не применимо	7.04% (185/2627)	10.34% (265/2562)	Не применимо	Не применимо
Остановка сердца или ИМ (ARC)	7.2% (545/7522)	4.23% (111/2627)	5.74% (147/2562)	1.9% (19/986)	2.8% (26/942)
Остановка сердца или ИМ	3.3% (249/7505)	Не применимо	Не применимо	Не применимо	Не применимо
Реваскуляризация целевого поражения	4.6% (349/7522)	1.90% (50/2627)	3.04% (78/2562)	1.2% (12/986)	1.5% (14/942)
Реваскуляризация целевого сосуда, нецелевое поражение	2.3% (176/7522)	1.45% (38/2627)	2.26% (58/2562)	0.1% (1/986)	0.1% (1/942)
Всего летальных исходов	2.6% (194/7522)	1.71% (45/2627)	2.97% (76/2562)	0.9% (9/986)	1.7% (16/942)
Остановка сердца	1.4% (108/7522)	1.10% (29/2627)	1.87% (48/2562)	0.9% (9/986)	1.7% (16/942)
Всего ИМ (ARC)	6.3% (475/7522)	3.54% (93/2627)	4.45% (114/2562)	1.3% (13/986)	1.6% (15/942)
Всего ИМ	2.2% (162/7505)	Не применимо	Не применимо	Не применимо	Не применимо
Тромбоз стента					
Подтвержденных/ вероятных случаев по классификации ARC	0.81% (60/7380)	0.65% (17/2607)	0.79% (20/2523)	0.51% (5/986)	0.53% (5/939)
Подтвержденных случаев по классификации ARC	0.54% (40/7380)	Не применимо	Не применимо	0.41% (4/986)	0.43% (4/939)

Примечания:

- Все значения, приведенные в данной таблице, отражают количество участников. Участников учитывали только один раз для каждого события в рамках каждого периода времени.
- Данные испытаний XIENCE V USA за 1 год включают дополнительный период 42 суток или учитывают дату рандомизации, если получены ранее чем через 407 суток для второй фазы испытаний. Данные испытаний XIENCE V India за 1 года включают дополнительный период 47 суток. Данные испытаний SPIRIT V за 1 год включают дополнительный период 28 суток.
- Данные испытаний SPIRIT V за 2 года включают дополнительный период 28 суток. Данные испытаний XIENCE V India за 2 года включают дополнительный период 47 суток.
- Неудачный исход лечения поражения (ARC) включает остановку сердца, связанный с целевым сосудом ИМ (по определению ARC) и реваскуляризацию целевого поражения по клиническим показаниям. Неудачный исход лечения поражения включает остановку сердца, связанный с целевым сосудом ИМ (по определению протокола) и реваскуляризацию целевого поражения по клиническим показаниям.

10.3 Сводный анализ клинических испытаний в отношении тромбоза стента, последовавшего после преждевременного прекращения или прерывания двойной антитромбоцитарной терапии (DAPT)

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

Это относится и к пациентам, которые преждевременно прекратили или прервали двойную антитромбоцитарную терапию (DAPT) через 1 месяц после имплантации коронарного стента. Клинические испытания, описанные ниже и (или) опубликованные в литературе, были проанализированы на предмет выявления корреляции между частотой тромбоза стента и DAPT. Данные (таблица 10.3-1) представляют сводный анализ на уровне пациентов следующих клинических испытаний, проведенных до и после выпуска на рынок:

- до выпуска на рынок: SPIRIT II, SPIRIT III, SPIRIT IV;
- после выпуска на рынок: SPIRIT V, SPIRIT Women, XIENCE V USA, XIENCE V India.

Таблица 10.3-1. Частота тромбоза стента после преждевременного прекращения или прерывания DAPT в течение 730 дней после начала приема (подтвержденных/вероятных случаев по классификации ARC) и при непрерывном приеме; сводные данные по 7 испытаниям до и после выпуска на рынок

Сводные результаты 7 испытаний (результаты за 2 года) N = 11 219			
	DAPT прервана ≤30 суток	DAPT прервана >30-730 суток	Нет прерывания DAPT
Последующий тромбоз стента (подтвержденные/вероятные)	2.51% (12/478)	0.38% (13/3445)	0.66% (44/6648)

11.0 УСЛОВИЯ СТЕРИЛИЗАЦИИ

Стент-система коронарная XIENCE Alpine, выделяющая лекарственный препарат эверолимус, поставляется в стерильном виде.

Стерилизация Стент-системы коронарной XIENCE Alpine, выделяющей лекарственный препарат эверолимус, проводится с помощью этиленоксида.

Медицинское изделие предназначено для одноразового применения. Не применять повторно. Не применять в случае, если упаковка вскрыта или повреждена. Медицинское изделие апиrogenно.

Каждая серия изделия, изготовленного Эбботт Васкуляр, проходит контроль на предмет соответствия производственным стандартам, процедуры сертификации стерилизационного процесса и получает свидетельство о соответствии/несоответствии принятым стандартам. Продукты, не удовлетворяющие требованиям стандартов, к реализации не допускаются.

12.0 УПАКОВКА

Каждое изделие упаковывают в отдельную упаковку.

Стент-система XIENCE Alpine имеет защитную оболочку, которая покрывает область стента/баллона. Защитная оболочка (собственного производства компании Эбботт Васкуляр) является материалом на полимерной основе (состоит из линейного полиэтилена низкой плотности (ЛПЭНП)), используется для покрытия и защиты стента с лекарственным покрытием. Конечный продукт помещают в спиральную оплетку из полиэтилена высокой плотности (ПЭНД). Спиральную оплетку помещают во внутренний пакет (материалы пакета –полиэтилен низкой плотности (ЛПЭНП)/нейлон/Тайвек®), герметичный с нанесенной этикеткой. Внутренний пакет с подложкой из материала Тайвек обеспечивает газо- и паропроницаемость при проведении стерилизации паром, этиленоксидом (ЭО), являясь при этом превосходным микробным барьером. Пакет помещается в индивидуальную картонную коробку и затем в короб из гофрокартона для транспортировки и стерилизации этиленоксидом. Инструкция по применению

(на русском языке) помещается в каждую упаковку продукции после стерилизации. Это происходит во время нанесения маркировки прямо перед отправкой в регион. Упаковка продукта гарантирует стерильность и функциональность до истечения срока годности, указанного на этикетке изделия. Этикетки размещаются на первичной и вторичной упаковке для точной идентификации продукта, определения его размера, номер лота и срока годности. Этикетка также включает предупредительные символы и сведения о мерах предосторожности.

13.0 УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ И ХРАНЕНИЯ

Устройства в заводской упаковке транспортируют любым видом транспорта, в крытых транспортных средствах, в соответствии с требованиями к транспортировке товаров, отдельных для каждого вида транспорта.

Температура транспортировки должна составлять от -20°C до $+50^{\circ}\text{C}$ ($\pm 2^{\circ}\text{C}$), относительная влажность - от 30% до 75% ($\pm 5\%$).

Хранить изделия следует при температуре 15°C – 30°C в закрытом темном помещении в оригинальной упаковке, в течение допустимого срока хранения.

Срок хранения Стент-системы коронарной XIENCE Alpine, выделяющей лекарственный препарат эверолимус, составляет 3 года (36 месяцев).

14.0 ТРЕБОВАНИЯ К ОХРАНЕ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Стент-система коронарная XIENCE Alpine, выделяющая лекарственный препарат эверолимус, не оказывает негативного влияния на окружающую среду.

15.0 УТИЛИЗАЦИЯ

Изделия, имевшие контакт с кровью и/или другими биологическими жидкостями пациентов, подлежат утилизации и уничтожению в соответствии с требованиями к обращению с медицинскими отходами, установленными СанПиН 2.1.7.2790-2010 по классу Б и иными нормативно-правовыми актами Российской Федерации.

Неиспользованные изделия, в т.ч. с истекшим сроком годности (не имевшие контакта с биологическими жидкостями пациентов) должны быть утилизированы в соответствии с порядком утилизации твердых бытовых отходов, установленным законодательством Российской Федерации по классу А СанПиН 2.1.7.2790.

16.0 ГАРАНТИЙНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА И ОГРАНИЧЕНИЕ ОТВЕТСТВЕННОСТИ

Эбботт Васкуляр осуществляет необходимый уровень контрольных действий при изготовлении описанного изделия; однако, многочисленные факторы, находящиеся вне контроля Эбботт Васкуляр могут оказывать влияние на изделие и результаты, полученные при его использовании. **ЭББОТТ ВАСКУЛЯР, СЛЕДОВАТЕЛЬНО, ДАЕТ НИКАКИХ ГАРАНТИЙ ОТНОСИТЕЛЬНО ОПИСАННОГО ИЗДЕЛИЯ, И ОТКАЗЫВАЕТСЯ ОТ ВСЕХ ГАРАНТИЙ, ЯВНЫХ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫХ, В СИЛУ ЗАКОНА ИЛИ ИНЫХ, ВКЛЮЧАЯ, НО НЕ ОГРАНИЧИВАЯСЯ ЛЮБЫМИ ПОДРАЗУМЕВАЕМОМИ ГАРАНТИЯМИ ТОВАРНОЙ ПРИГОДНОСТИ ИЛИ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОНКРЕТНОЙ ЦЕЛИ. ЭББОТТ ВАСКУЛЯР НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ПЕРЕД ЛЮБЫМ ЛИЦОМ ИЛИ ОРГАНИЗАЦИЕЙ ЗА ЛЮБЫЕ СЛУЧАЙНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ, УЩЕРБ ИЛИ РАСХОДЫ, ПРЯМО ИЛИ КОСВЕННО СВЯЗАННЫЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДАННОГО ИЗДЕЛИЯ. НИ ОДИН ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ЭББОТТ ВАСКУЛЯР НЕ ИМЕЕТ ПРАВА ВНОСИТЬ ИЗМЕНЕНИЯ В ВЫШЕУПОМЯНУТЫЕ СВЕДЕНИЯ ИЛИ БРАТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА ИЛИ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ В СВЯЗИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДАННОГО ИЗДЕЛИЯ.** Исключения и ограничения, изложенные выше, не задуманы и не должны толковаться так, чтобы противоречить обязательным положениям применимых законодательных актов. В случае признания какого-либо условия данных Гарантийных обязательств незаконным, недействительным или противоречащим действующему законодательству судом компетентной юрисдикции, остальные положения настоящих Гарантийных обязательств это затрагивать не должно.

Описания или спецификации, представленные в любых печатных материалах Эбботт Васкуляр,

предназначены исключительно для общего описания и не представляют каких-либо дополнительных гарантий.

ЭББОТТ ВАСКУЛЯР НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА ЛЮБЫЕ ПРЯМЫЕ, НЕПРЕДНАМЕРЕННЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ, УЩЕРБ ИЛИ РАСХОДЫ, ВОЗНИКШИЕ ИЗ-ЗА ПОВТОРНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ПОВТОРНОЙ СТЕРИЛИЗАЦИИ ОПИСАННОГО ИЗДЕЛИЯ.

17.0 ПАТЕНТЫ И ТОРГОВЫЕ МАРКИ

Настоящее изделие и/или его использование может покрываться один из следующих патентов США: 6,179,810; 6,440,990; 6,629,994; 6,656,220; 6,746,423; 6,887,219; 6,887,510; 6,890,318; 6,929,657; 6,939,373; 6,957,152; 7,549,975; 7,828,766; 7,833,193; 7,906,066; 7,947,207; 8,043,553; 8,052,638; 8,075,583; 8,394,055; 8,444,608; 8,444,802; 8,535,596; 8,540,927; 8,613,722. В отношении других патентов США ожидается решение о выдаче патента. Другие патенты выданы или ожидают решения о выдаче патента за пределами США.


CERTICAN, AFINITOR, VOTUBIA и ZORTRESS являются торговыми марками группы компаний «НОВАРТИС».

AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY является торговой маркой Американской кардиологической коллегии.

AMERICAN HEART ASSOCIATION является торговой маркой Американской ассоциации кардиологов.















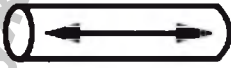

TAXUS и TAXUS LIBERTÉ являются торговыми марками группы компаний «Бостон Сайнтифик».

XIENCE, XIENCE V, XIENCE PRIME, XIENCE PRO, XIENCE Xpedition и XIENCE Alpine являются торговыми марками группы компаний «Эбботт».

 **Эбботт Васкуляр**
3200 Лейксайт Драйв
Санта Клара, Калифорния 95054 США

Отдел по работе с клиентами
Тел: (800) 227-9902
Факс: (800) 601-8874
За пределами США Тел: (951) 914-4669
За пределами США Факс: (951) 914-2531

18.0 ГРАФИЧЕСКИЕ СИМВОЛЫ НА ЭТИКЕТКЕ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

 Изготовитель	REF Номер по каталогу	F Размер в Френчах	 15°C (59°F) — 30°C (86°F) Температурный диапазон
	STERILE EO Стерилизация оксидом этилена	 Обратитесь к инструкции по применению	
 Использовать до	LOT Код партии	 Запрет на повторное использование	 25°C (77°F) Температурные ограничения
 Дата изготовления	 Внутренний диаметр	 Внешний диаметр	
 Апирогенно	 Содержимое (цифра указывает на количество единиц внутри упаковки)	 Проводниковый катетер	FLUSHING TOOL Устройство для промывания
 MP-совместимый	 Не стерилизовать повторно	 Длина стента	 Не использовать, если упаковка повреждена

©2018 Эбботт

Перевёл с английского языка на русский язык
профессиональный переводчик Григорьев Александр Сергеевич /подпись/

Российская Федерация
Город Москва
Седьмое ноября две тысячи восемнадцатого года

Я, Авдеева Елена Ивановна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы, Макаренко Алексея Алексеевича, свидетельствую подлинность подписи переводчика Григорьева Александра Сергеевича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре № 77/337-н/77-2018-18-3035

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 200 руб.

Е.И. Авдеева /подпись/

Гербовая печать нотариуса

Всего прошито, пронумеровано и
скреплено 68 (шестьдесят восемь) листов

Е.И. Авдеева /подпись/

Гербовая печать нотариуса

Российская Федерация
Город Москва
Седьмое ноября две тысячи восемнадцатого года

Я, Авдеева Елена Ивановна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы, Макаренко Алексея Алексеевича, свидетельствую верность копии с представленного мне документа.

Зарегистрировано в реестре № 77/337-н/77-2018-18-3036

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 690р.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 3450р.

Е.И. Авдеева



Всего прошито, пронумеровано и
скреплено печатью 69 (шестьдесят девять) листов

Е.И. Авдеева



Информация получена с официального сайта

Федеральной службы по надзору в сфере интеллектуальной собственности

www.goszdravnadzor.ru