

XIENCE PRO[™]S

Everolimus Eluting Coronary Stent System



en	English	da	Dansk	bg	Български	sl	Slovenščina
de	Deutsch	el	Ελληνικά	ro	Română	uk	Українська
fr	Français	ar	العربية	ru	Русский	id	Bahasa Indonesia
es	Español	pl	Polski	fi	Suomi	hr	Hrvatski
it	Italiano	hu	Magyar	no	Norsk	sr	Srpski
pt	Português	cs	Česky	et	Eesti keel	mk	Македонски
sv	Svenska	tr	Türkçe	lv	Latviešu	vi	Tiếng việt
nl	Nederlands	sk	Slovensky	lt	Lietuvių		

en: Graphical Symbols for Medical Device Labeling; **de:** Grafische Symbole zur Beschriftung von Medizinprodukten; **fr:** Symboles graphiques pour l'étiquetage des dispositifs médicaux ; **es:** Símbolos gráficos utilizados en el etiquetado de productos sanitarios; **it:** Simboli grafici per l'etichettatura di dispositivi medicali; **pt:** Símbolos Gráficos para Rotulagem de Dispositivos Médicos; **sv:** Grafiska symboler för märkning av medicinsk utrustning; **nl:** Grafische symbolen voor de etikettering van medische hulpmiddelen; **da:** Grafiske symboler beregnet til mærkning af medicinske produkter; **el:** Γραφικά σύμβολα για τη σήμανση ιατρικών συσκευών; **ar:** رموز رسومية لتصنيف الأجهزة الطبية

pl: Symbole graficzne do oznaczania sprzętu medycznego; **hu:** Grafikus szimbólumok orvosi eszközök címkézéséhez; **cs:** Grafické symboly k označení zdravotnického prostředku; **tr:** Tıbbi Cihaz Etiketleri için Grafik Semboller; **sk:** Grafické symboly na označovanie zdravotníckej pomôcky

bg: Графични символи за етикетиране на медицински уреди; **ro:** Simboluri grafice pentru etichetarea dispozitivelor medicale; **ru:** Графические символы на этикетках медицинских изделий; **fi:** Lääketieteellisten laitteiden tuotetarroissa esiintyvät symbolit

no: Grafiske symboler for merking av medisinsk utstyr; **et:** Meditsiiniseadme märgistuse graafilised sümbolid; **lv:** Grafiskie simboli medicīnisko ierīču apzīmēšanai; **lt:** Medicinos prietaisų etikečių grafiniai simboliai; **sl:** Grafični simboli za označevanje medicinskega pripomočka

uk: Графічні позначки на етикетках медичних виробів; **id:** Graphical Symbols for Medical Device Labeling

hr: Grafički simboli za označavanje medicinskog uređaja; **sr:** Grafički simboli za označavanje medicinskog sredstva; **mk:** Графички симболи за означување медицински уреди; **vi:** Biểu tượng hình ảnh dành cho nhãn dụng cụ y tế

en: Graphical Symbols for Medical Device Labeling; **de:** Grafische Symbole zur Beschriftung von Medizinprodukten; **fr:** Symboles graphiques pour l'étiquetage des dispositifs médicaux ; **es:** Símbolos gráficos utilizados en el etiquetado de productos sanitarios; **it:** Simboli grafici per l'etichettatura di dispositivi medicali; **pt:** Símbolos Gráficos para Rotulagem de Dispositivos Médicos; **sv:** Grafiska symboler för märkning av medicinska utrustning; **nl:** Grafische symbolen voor de etikettering van medische hulpmiddelen; **da:** Grafiske symboler beregnet til mærkning af medicinske produkter; **el:** Γραφικά σύμβολα για τη σήμανση ιατρικών συσκευών; **ar:** رموز رسومية لتصنيف الأجهزة الطبية



en: Manufacturer; **de:** Hersteller; **fr:** Fabricant ; **es:** Fabricante; **it:** Produttore; **pt:** Fabricante; **sv:** Tillverkare; **nl:** Fabrikant; **da:** Producent; **el:** Κατασκευαστής; **ar:** شركة التصنيع



en: Authorized representative in the European Community/ European Union; **de:** Bevollmächtigte Vertretung in der Europäischen Gemeinschaft/ Europäischen Union; **fr:** Représentant agréé dans la Communauté européenne/l'Union européenne ; **es:** Representante autorizado en la Comunidad Europea/Unión Europea; **it:** Rappresentante autorizzato nella Comunità europea/Unione europea; **pt:** Representante autorizado na Comunidade Europeia/União Europeia; **sv:** Auktoriserad representant inom Europeiska gemenskapen/Europeiska unionen; **nl:** Gemachtigde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap/Europese Unie; **da:** Autoriseret repræsentant i Det Europæiske Fællesskab/EU; **el:** Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα/Ευρωπαϊκή Ένωση; **ar:** ممثل معتمد في المجموعة الأوروبية/الاتحاد الأوروبي



en: Importer in the European Community; **de:** Importeur in der Europäischen Gemeinschaft; **fr:** Importateur dans la Communauté européenne ; **es:** Importador en la Comunidad Europea; **it:** Importatore nella Comunità Europea; **pt:** Importador na Comunidade Europeia; **sv:** Importör i Europeiska gemenskapen; **nl:** Importeur in de Europese Gemeenschap; **da:** Importør i Det Europæiske Fællesskab; **el:** Εισαγωγέας στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα; **ar:** المستورد داخل المجموعة الأوروبية



en: Use-by date; **de:** Verwendbar bis; **fr:** Date limite d'utilisation ; **es:** Fecha de caducidad; **it:** Data di scadenza; **pt:** Prazo de validade; **sv:** Bäst-före-datum; **nl:** Uiterste gebruiksdatum; **da:** Anvendes inden; **el:** Ημερομηνία "Χρήση έως"; **ar:** تاريخ انتهاء الصلاحية



en: Date of manufacture; **de:** Herstellungsdatum; **fr:** Date de fabrication ; **es:** Fecha de fabricación; **it:** Data di produzione; **pt:** Data de fabrico; **sv:** Tillverkningsdatum; **nl:** Productiedatum; **da:** Fremstillingsdato; **el:** Ημερομηνία κατασκευής; **ar:** تاريخ التصنيع



en: Batch code; **de:** Chargencode; **fr:** N° de lot ; **es:** Código de lote; **it:** Codice Lotto; **pt:** Código do lote; **sv:** Batchnummer; **nl:** Partijnummer; **da:** Partinummer; **el:** Αριθμός παρτίδας; **ar:** رمز المجموعة الدوائية



en: Catalogue number; **de:** Katalog-Nr.; **fr:** N° de référence ; **es:** N.º de referencia; **it:** N. di catalogo; **pt:** Número de catálogo; **sv:** Katalognr; **nl:** Catalogusnummer; **da:** Katalognummer; **el:** Αριθμός καταλόγου; **ar:** رقم الفهرس



en: Unique device identifier; **de:** Eindeutige Produktkennung; **fr:** Identifiant unique du dispositif ; **es:** Identificador de dispositivo único; **it:** Identificativo univoco del dispositivo; **pt:** Identificador único do dispositivo; **sv:** Unik enhetsidentifierare; **nl:** Unieke hulpmiddelcode; **da:** Unik udstyrsidentifikator; **el:** Μοναδικό αναγνωριστικό συσκευής; **ar:** معرف الجهاز الفريد



en: Sterilized using ethylene oxide; **de:** Mit Ethylenoxid sterilisiert; **fr:** Stérilisé à l'oxyde d'éthylène ; **es:** Esterilizado con óxido de etileno; **it:** Sterilizzato con ossido di etilene; **pt:** Esterilizado por óxido de etileno; **sv:** Steriliserad med etylenoxid; **nl:** Gesteriliseerd met ethyleenoxide; **da:** Steriliseret med ethylenoxid; **el:** Αποστειρωμένο με Οξείδιο του αιθυλενίου; **ar:** معقم باستخدام أكسيد الإيثيلين



en: Non-pyrogenic; **de:** Nicht pyrogen; **fr:** Apyrogène ; **es:** Apirogénico; **it:** Apirogeno; **pt:** Apirogénico; **sv:** Icke pyrogen; **nl:** Niet-pyrogeen; **da:** Non-pyrogen; **el:** Μη πυρετογόνο; **ar:** غير مؤلِّد للحمى



en: Packaging unit; **de:** Packungseinheit; **fr:** Unité de conditionnement ; **es:** Unidad de envasado; **it:** Unità di imballaggio; **pt:** Unidade de embalagem; **sv:** Förpackningsenhet; **nl:** Verpakkingseenheid; **da:** Pakkeenhed; **el:** Μονάδα συσκευασίας; **ar:** وحدة العبوة



en: Medical device; **de:** Medizinprodukt; **fr:** Dispositif médical ; **es:** Producto sanitario; **it:** Dispositivo medicale; **pt:** Dispositivo médico; **sv:** Medicinsk utrustning; **nl:** Medisch hulpmiddel; **da:** Medicinsk produkt; **el:** Ιατρική συσκευή; **ar:** جهاز طبي



en: MR Conditional; **de:** Bedingt MRT-kompatibel; **fr:** Compatible avec l'IRM sous conditions ; **es:** Compatibilidad condicionada con la RM; **it:** A compatibilità con RM condizionata; **pt:** Condicionado ao ambiente de ressonância magnética; **sv:** MR-säker under specifika betingelser; **nl:** Onder bepaalde voorwaarden MR-veilig; **da:** MR-betinget; **el:** Συμβατό με μαγνητική τομογραφία; **ar:** شروط للدخول للرنين المغناطيسي



en: Guiding catheter; **de:** Führungskatheter; **fr:** Cathéter-guide ; **es:** Catéter guía; **it:** Catetere guida; **pt:** Cateter-Guia; **sv:** Guidekateter; **nl:** Geleidekatheter; **da:** Guidingkateter; **el:** Οδηγός καθετήρας; **ar:** قسطرة توجيهية



en: French size; **de:** French-Größe; **fr:** Taille en French ; **es:** Calibre French; **it:** Calibro in French; **pt:** Tamanho em French (F); **sv:** French-storlek; **nl:** Maateenheid French; **da:** French størrelse; **el:** Μέγεθος σε French; **ar:** المقياس الفرنسي



en: Rapid exchange; **de:** Rapid Exchange; **fr:** Échange rapide ; **es:** Intercambio rápido; **it:** Scambio rapido; **pt:** Troca Rápida; **sv:** Rapid Exchange (snabbutbyte); **nl:** Snelle verwisseling; **da:** Hurtig udskiftning; **el:** Ταχεία ανταλλαγή; **ar:** التبادل السريع



en: Consult instructions for use or consult electronic instructions for use; **de:** Gebrauchsanweisung lesen oder elektronische Gebrauchsanweisung lesen; **fr:** Consulter le mode d'emploi ou consulter le mode d'emploi au format électronique ; **es:** Consultar las instrucciones de uso o las instrucciones de uso electrónicas; **it:** Consultare le istruzioni per l'uso oppure consultare le istruzioni elettroniche per l'uso; **pt:** Consultar as instruções de utilização ou consultar as instruções de utilização eletrónicas; **sv:** Se bruksanvisningen/den elektroniska bruksanvisningen; **nl:** Raadpleeg de gebruiksaanwijzing of raadpleeg de elektronische gebruiksaanwijzing; **da:** Læs brugsanvisningen eller den elektroniske brugsanvisning; **el:** Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης ή συμβουλευτείτε τις ηλεκτρονικές οδηγίες χρήσης; **ar:** راجع تعليمات الاستخدام أو راجع تعليمات الاستخدام الإلكترونية



en: Do not re-use; **de:** Nicht wiederverwenden; **fr:** Ne pas réutiliser ;
es: No volver a utilizar; **it:** Monouso; **pt:** Não reutilizar; **sv:** Får ej återanvändas; **nl:** Niet opnieuw gebruiken; **da:** Må ikke genbruges;
el: Μην το επαναχρησιμοποιείτε; **ar:** يحظر إعادة الاستخدام



en: Do not resterilize; **de:** Nicht resterilisieren; **fr:** Ne pas restériliser ;
es: No volver a esterilizar; **it:** Non risterilizzare; **pt:** Não reesterilizar; **sv:** Får ej omsteriliseras; **nl:** Niet opnieuw steriliseren; **da:** Må ikke resteriliseres; **el:** Μην το επαναποστεριώνετε; **ar:** يحظر إعادة التعقيم



en: Do not use if package is damaged and consult instructions for use; **de:** Das Produkt nicht verwenden, wenn die Packung beschädigt ist, und Gebrauchsanweisung lesen; **fr:** Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé et consulter le mode d'emploi ; **es:** No utilizar el producto si el envase está dañado y consultar las instrucciones de uso; **it:** Non utilizzare se la confezione è danneggiata e consultare le istruzioni per l'uso; **pt:** Não utilizar se a embalagem estiver danificada e consultar as instruções de utilização; **sv:** Får ej användas om förpackningen är skadad. Läs bruksanvisningen före användning; **nl:** Niet gebruiken als de verpakking is beschadigd en raadpleeg de gebruiksaanwijzing; **da:** Må ikke anvendes, hvis pakningen er beskadiget. Læs desuden brugsanvisningen; **el:** Μη χρησιμοποιείτε το προϊόν εάν η συσκευασία είναι κατεστραμμένη και συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης; **ar:** تجنب الاستخدام إذا كانت العبوة تالفة وراجع تعليمات الاستخدام

POST DILATATION LIMIT

en: Post dilatation limit; **de:** Nachdilatationsgrenze; **fr:** Limite post-dilatation ; **es:** Limite tras la dilatación; **it:** Limite di post-dilatazione; **pt:** Limite pós-dilatação; **sv:** Postdilatationsgräns; **nl:** Postdilatatielimiet; **da:** Grænse for postdilataation; **el:** Όριο μεταδιαστολής; **ar:** حد ما بعد التوسيع



en: Single sterile barrier system; **de:** System mit einfacher steriler Barriere; **fr:** Système de barrière stérile individuelle ; **es:** Sistema de barrera estéril único; **it:** Sistema a barriera sterile singola; **pt:** Sistema de barreira estéril único; **sv:** Enkelt sterilbarriärsystem; **nl:** Enkelvoudig steriel barrièresysteem; **da:** Enkelt sterilit barrièresystem; **el:** Ενιαίο σύστημα στείρου φραγμού; **ar:** نظام المانع المعقم ذو الطبقة الواحدة



en: Single sterile barrier system with protective packaging outside; **de:** System mit einfacher steriler Barriere und äußerer Schutzverpackung; **fr:** Système de barrière stérile individuelle avec emballage de protection à l'extérieur ; **es:** Sistema de barrera estéril único con envoltorio protector externo; **it:** Sistema a barriera sterile singola con confezione protettiva esterna; **pt:** Sistema de barreira estéril único com embalagem de proteção no exterior; **sv:** Enkelt sterilbarriärsystem med yttre skyddsförpackning; **nl:** Enkelvoudig steriel barrièresysteem met beschermende verpakking aan de buitenkant; **da:** Enkelt sterilit barrièresystem med udvendig beskyttende emballage; **el:** Ενιαίο σύστημα στείρου φραγμού με προστατευτική συσκευασία εξωτερικά; **ar:** نظام المانع المعقم ذو الطبقة الواحدة مع غلاف واقٍ خارجي



en: Keep away from sunlight; **de:** Vor Sonnenlicht schützen; **fr:** Conserver à l'abri de la lumière du soleil ; **es:** No exponer a la luz del sol; **it:** Tenere al riparo dalla luce del sole; **pt:** Guardar ao abrigo da luz solar; **sv:** Får inte utsättas för solljus; **nl:** Uit de buurt van zonlicht houden; **da:** Beskyttes mod sollys; **el:** Διατηρείτε το μακριά από το ηλιακό φως; **ar:** يحفظ بعيداً عن أشعة الشمس



en: Keep dry; **de:** Trocken halten; **fr:** Conserver au sec ; **es:** Mantener seco; **it:** Mantenere asciutto; **pt:** Manter seco; **sv:** Förvaras torr; **nl:** Droog houden; **da:** Opbevares tørt; **el:** Διατηρείτε το στεγνό; **ar:** يُحفظ جافاً



en: Inner diameter; **de:** Innendurchmesser; **fr:** Diamètre interne ; **es:** Diámetro interno; **it:** Diametro interno; **pt:** Diâmetro interno; **sv:** Innerdiameter; **nl:** Binnendiameter; **da:** Indvendig diameter; **el:** Εσωτερική διάμετρος; **ar:** القطر الداخلي



en: Contains hazardous substances (CAS registry number); **de:** Enthält Gefahrstoffe (CAS-Registrierungsnummer); **fr:** Contient des substances dangereuses (numéro d'enregistrement CAS) ; **es:** Contiene sustancias peligrosas (número de registro CAS); **it:** Contiene sostanze pericolose (numero di registro CAS); **pt:** Contém substâncias perigosas (Número de registo CAS); **sv:** Innehåller farliga ämnen (CAS-nummer); **nl:** Bevat gevaarlijke stoffen (CAS-registratienummer); **da:** Indeholder farlige stoffer (CAS-nummer); **el:** Περιέχει επικίνδυνες ουσίες (Αριθμός μητρώου CAS); **ar:** يحتوي على مواد خطرة (رقم تسجيل المركب الكيميائي)



en: Contains or presence of; **de:** Enthält oder Anwesenheit von; **fr:** Contient ou présence de ; **es:** Contiene o presencia de; **it:** Contiene o può contenere; **pt:** Contém ou presença de; **sv:** Innehåller eller närvaro av; **nl:** Bevat of aanwezigheid van; **da:** Indeholder eller tilstedeværelse af; **el:** Περιέχει ή υπάρχει; **ar:** يحتوي على أو وجود



en: Contains a medicinal substance; **de:** Enthält einen Arzneistoff; **fr:** Contient une substance médicamenteuse ; **es:** Contiene un fármaco; **it:** Contiene una sostanza medicinale; **pt:** Contém uma substância medicinal; **sv:** Innehåller ett läkemedelsämne; **nl:** Bevat een medicinale stof; **da:** Indeholder et medicinsk stof; **el:** Περιέχει φαρμακευτική ουσία; **ar:** يحتوي على مواد دوائية



EXCURSIONS

en: Excursion limits permitted to temperature; **de:** Temperaturabweichungsgrenzen erlaubt bis; **fr:** Limites d'exposition autorisées à cette température ; **es:** Límites de las oscilaciones permitidas de temperatura; **it:** Limiti di escursione termica ammessi fino alla temperatura; **pt:** Limites de amplitude de temperatura permitida; **sv:** Temperaturavvikelsegränser tillåtna till; **nl:** Limieten toegestane temperatuurschommelingen; **da:** Udsvingsgrenser tilladt for temperatur; **el:** Όρια επιτρεπόμενων διακυμάνσεων θερμοκρασίας; **ar:** حدود الانحرافات المسموح بها في درجة الحرارة



en: Temperature; **de:** Temperatur; **fr:** Température ; **es:** Temperatura; **it:** Temperatura; **pt:** Temperatura; **sv:** Temperatur; **nl:** Temperatuur; **da:** Temperatur; **el:** Θερμοκρασία; **ar:** درجة الحرارة



en: UK Responsible Person; **de:** Verantwortliche Person in Großbritannien; **fr:** Personne responsable au Royaume-Uni; **es:** Persona responsable en el Reino Unido; **it:** Persona responsabile per il Regno Unito; **pt:** Pessoa responsável no Reino Unido; **sv:** Ansvarig person i Storbritannien; **nl:** verantwoordelijke persoon in het VK; **da:** Ansvarlig person i Storbritannien; **el:** Υπεύθυνο πρόσωπο στο Ηνωμένο Βασίλειο (HB); **ar:** الشخص المسؤول في المملكة المتحدة

XIENCE PRO™S

Everolimus Eluting Coronary Stent System

INFORMATION FOR PRESCRIBERS

Table of Contents

1.0	DEVICE DESCRIPTION
	Table 1-1: Product Name and Sizes
	Table 1-2: Stent and Coating Composition of the XIENCE PRO ^S Everolimus Eluting Coronary Stents
	Table 1-3: <i>In vitro</i> Device Specifications
2.0	INDICATIONS
3.0	INTENDED USE
4.0	INTENDED USER AND USER TRAINING
5.0	INTENDED CLINICAL BENEFIT
6.0	CONTRAINDICATIONS
7.0	EXPECTED LIFETIME OF THE DEVICE
8.0	WARNINGS
9.0	LIMITATIONS
10.0	PRECAUTIONS
10.1	Stent Handling
10.2	Stent Placement
10.3	Use in Conjunction with Other Procedures
10.4	Stent / System Removal
10.5	Post-Implant
10.6	Use in Special Populations
10.6.1	Pregnancy
10.6.2	Lactation
10.6.3	Pediatric Use
10.7	Drug Interactions
10.7.1	Interactions with Drugs or Other Substances
10.7.2	Immune Suppression Potential
10.7.3	Lipid Elevation Potential
10.7.4	Pregnancy
10.7.5	Lactation
10.8	Carcinogenicity, Genotoxicity, and Reproductive Toxicity
10.9	Restricted Substances
10.10	Magnetic Resonance Imaging (MRI) Safety Information
11.0	POTENTIAL ADVERSE EVENTS
12.0	REPORTING OF ADVERSE EVENTS
13.0	SUMMARY OF SAFETY AND CLINICAL PERFORMANCE
14.0	PATIENT SELECTION AND TREATMENT
14.1	Individualization of Treatment
15.0	CLINICIAN USE INFORMATION
15.1	Inspection Prior to Use
15.2	Materials Required
15.3	Preparation
15.3.1	Packaging Removal
15.3.2	Guide Wire Lumen Flush
15.3.3	Delivery System Preparation
15.4	Delivery Procedure
15.5	Deployment Procedure
15.6	Removal Procedure
15.7	Post-Deployment Dilatation of Stent Segments
15.8	Patient Implant Card
16.0	SPIRIT AND XIENCE FAMILY OF CLINICAL TRIALS
16.1	Pre-Market Clinical Trials
	Table 16.1-1: SPIRIT Family of XIENCE V Clinical Trial Designs (Pre-Market)
	Table 16.1-2: SPIRIT Family of Clinical Trials Angiographic Results (Pre-Market)
	Table 16.1-3: SPIRIT Family of Clinical Trials Principal 1-Year Clinical Outcomes (Pre-Market)
	Table 16.1-4: SPIRIT Family of Clinical Trials Principal Clinical Outcomes from Latest Follow-up (Pre-Market)
16.2	Post-Market Clinical Trials
	Table 16.2-1: SPIRIT and XIENCE V Family Clinical Trial Designs (Post-Market)
	Table 16.2-2: SPIRIT and XIENCE V Family of Trials Principal Clinical Outcomes (Post-Market)
16.3	One-Month (as Short as 28 Days) DAPT Indication
	Table 16.3-1: Primary and Powered Secondary Endpoints Results – All Death / All MI and BARC 2–5 Bleeding from 1–6 Months in 1-Month Clear Patients
	Table 16.3-2: PS Stratified Analysis of BARC 3–5 Bleeding from 1–6 Months in 1-Month Clear Patients
	Table 16.3-3: Stent Thrombosis from 1–6 Months in 1-Month Clear Patients (Non-PS Stratified)
17.0	HOW SUPPLIED

1.0 DEVICE DESCRIPTION

The XIENCE PRO™S Everolimus Eluting Coronary Stent System (EECSS) is a medical device, which includes:

A pre-mounted L-605 cobalt chromium (CoCr) alloy XIENCE PRO^S stent which is coated with two layers, a primer layer and a drug matrix layer. The primer layer is composed of poly n-butyl methacrylate (PBMA), which is an inactive polymer to improve the adhesion between the stent and drug matrix layer. The drug matrix layer is composed of a copolymer poly vinylidene fluoride-co-hexafluoropropylene (PVDF-HFP) blended with the anti-proliferative drug everolimus.

The product family consists of:

Table 1-1: Product Name and Sizes

Product Name	Basic UDI-DI	Stent Diameter (mm)	Stent Length (mm)
XIENCE PRO ^S	8717648DES0001TC	2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25, 3.5, 4.0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

The L-605 cobalt chromium (CoCr) alloy stent mass, available dose of everolimus and PVDF-HFP and PBMA content on the stent vary by size as follows:

Table 1-2: Stent and Coating Composition of the XIENCE PRO^S Everolimus Eluting Coronary Stents

Stent Diameter (mm)	Stent Length (mm)	L-605 Cobalt Chromium Alloy Stent Mass (mg)	Drug Dose (µg)	PVDF-HFP (µg)	PBMA (µg)
2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25	8	7.8	39	189	42
2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25	12	11.4	58	286	64
2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25	15	13.8	72	350	79
2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25	18	16.2	85	415	93
2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25	23	21.0	111	543	122
2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25	28	24.6	131	640	144
2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25	33	29.4	157	769	173
2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25	38	33.0	177	866	194
3.5, 4.0	8	11.1	53	261	59
3.5, 4.0	12	15.4	72	351	79
3.5, 4.0	15	20.6	99	485	109
3.5, 4.0	18	24.0	117	575	129
3.5, 4.0	23	29.2	145	709	159
3.5, 4.0	28	36.2	181	888	199
3.5, 4.0	33	41.3	209	1023	230
3.5, 4.0	38	46.5	236	1157	260

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

Table 1-3: *In vitro* Device Specifications

Stent Diameter (mm)	Stent Length (mm)	* Minimum Guiding Catheter Compatibility (ID)	** <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, 33, 38	5F (0.056" / 1.42 mm)	9	912	16	1621	81
2.25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1.42 mm)	9	912	16	1621	83
2.5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1.42 mm)	9	912	16	1621	84
2.75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1.42 mm)	12	1216	16	1621	86
3.0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1.42 mm)	12	1216	16	1621	87
3.25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1.42 mm)	12	1216	16	1621	88
3.5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1.42 mm)	12	1216	16	1621	84
4.0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1.42 mm)	12	1216	16	1621	86

* See individual manufacturer specifications for (F) equivalent.

** Ensure full deployment of the stent (see *Section 15.5 Deployment Procedure*). Deployment pressures should be based on lesion characteristics.

2.0 INDICATIONS

The XIENCE PRO™S Everolimus Eluting Coronary Stent System is indicated for improving coronary artery 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 vessel(s), 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 treatment of patients with high bleeding risk (HBR) under dual antiplatelet therapy (DAPT) as short as 28 days.
- 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 INTENDED USE

The XIENCE PRO™S Everolimus Eluting Coronary Stent System is intended to improve coronary artery luminal diameter.

4.0 INTENDED USER AND USER TRAINING

This device is designed to be used by an interventional cardiologist / interventional radiologist / vascular surgeon, or other physician who has been trained in cardiovascular interventional techniques, in a cardiac catheterization laboratory or a surgical suite, using imaging equipment, by means of percutaneous techniques or surgical cut-down to treat atherosclerotic narrowing in coronary arteries.

5.0 INTENDED CLINICAL BENEFIT

The following are the intended clinical benefits of the XIENCE PRO™S Everolimus Eluting Coronary Stent System in coronary indications:

- Improved outcomes with revascularization versus medical treatment
- Improved outcomes with new-generation drug-eluting stents versus other percutaneous coronary intervention (PCI) devices
- No increased ischemic risk, and decreased risk of major bleeding (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] 3–5) with shorter DAPT for HBR population

6.0 CONTRAINDICATIONS

The XIENCE PRO™S Everolimus Eluting Coronary Stent System is contraindicated for use in:

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

7.0 EXPECTED LIFETIME OF THE DEVICE

The XIENCE PRO™S Everolimus Eluting Coronary Stent System is a medical device implanted to improve the coronary artery luminal diameter in partially or totally occluded stenosed coronary vessels (*de novo* lesions or restenosed vessels).

The expected lifetime of the XIENCE PRO™S Everolimus Eluting Coronary Stent System is a minimum of 10 years.

XIENCE PRO™S Everolimus Eluting Coronary Stents are not intended to be removed after implantation.

8.0 WARNINGS

- The XIENCE PRO™S Everolimus Eluting Coronary Stent and the delivery system are for single use only. Do not reuse, reprocess, or resterilize. Note the product “Use by” date on the package. Reuse, reprocessing, or resterilization may compromise the structural integrity of the device and / or delivery system and / or lead to device failure, which may result in patient injury, illness, or death. Reuse, reprocessing, or resterilization may also create a risk of contamination of the device and / or cause patient infection or cross-infection, including, but not limited to, the transmission of infectious disease(s) from one patient to another. Contamination of the device and / or delivery system may lead to injury, illness, or death of the patient.
 - Antiplatelet therapy should be administered post-procedure (see *Section 14.1 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.
 - It is not recommended to treat patients having a lesion that prevents complete inflation of an angioplasty balloon.
 - The XIENCE PRO™S Everolimus Eluting Coronary Stent is coated with an everolimus and polymer coating at the full implant stent length.
 - The distal and intermediate portions of the device, the tip, and tapers of the balloon are coated with HYDROCOAT™ Hydrophilic Coating.
- Refer to *Section 15.3 Preparation* for further information on how to prepare and use this device to ensure it performs as intended. Failure to abide by the warnings in this labeling might result in damage to the device coating, which may necessitate intervention or result in serious adverse events.

9.0 LIMITATIONS

Implantation of the stent should be performed only by physicians who have received appropriate training.

10.0 PRECAUTIONS

10.1 Stent Handling

- Stent placement should be performed at centers where emergency coronary artery bypass graft (CABG) surgery can be readily performed.
- **The foil pouch is not a sterile barrier.** The inner header bag (pouch) within the foil pouch is the sterile barrier. **Only the contents of the inner pouch should be considered sterile. The outside surface of the inner pouch is NOT sterile.**
- To confirm sterility has been maintained, ensure that the inner package sterile barrier has not been opened or damaged prior to use.
- Care should be taken to control the guiding catheter tip during stent delivery, deployment, and balloon withdrawal. Before withdrawing the stent delivery system, visually confirm complete balloon deflation by fluoroscopy to avoid guiding catheter movement into the vessel and subsequent arterial damage.
- Special care must be taken not to handle or in any way disrupt the stent on the balloon. This is most important during catheter removal from packaging, placement over the guide wire, and advancement through the rotating hemostatic valve adapter and guiding catheter hub.
- **Do not manipulate, touch, or handle the stent**, as this may cause coating damage, contamination, or dislodgement of the stent from the delivery balloon.
- Avoid wiping the device with dry gauze or excessive wiping of the device as this may damage the device coating.
- Avoid using alcohol, antiseptic solutions, or other solvents to pre-treat the device because this may cause unpredictable changes in the coating which could affect the device safety and performance.
- Avoid soaking the XIENCE PRO™S Everolimus Eluting Coronary Stent. See instructions in *Section 15.3.2 Guide Wire Lumen Flush*.
- 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.
- After use, this device, its accessories and packaging should be appropriately classified for disposal (e.g., biohazard, sharps, non-hazardous waste, etc.), and carefully disposed of in compliance with facility procedures and applicable laws and regulations.

10.2 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 15.3.3 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 appropriately sized balloon should be based on patient and lesion characteristics. Direct stenting in less complex coronary lesions with a predicate device 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 / total occlusion of the vessel, requiring additional intervention (CABG surgery, further dilatation, 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 10.4 Stent / System Removal*.
- Do not expand the stent if it is not properly positioned in the vessel. (See *Section 10.4 Stent / System Removal*).
- The inflated balloon diameter of the system used to deploy the stent should approximate the diameter of the vessel. Oversizing of the stent can result in a ruptured vessel. To ensure full expansion of the stent, the balloon should be inflated to a minimum of nominal pressure.
- Do not exceed the rated burst pressure (RBP) as indicated on the product label. Monitor balloon pressures during inflation. Use of pressures higher than specified on the product label may result in a ruptured balloon, with possible intimal damage and dissection.
- Although the stent delivery system balloon is strong enough to expand the stent without rupture, a circumferential balloon tear distal to the stent and prior to complete stent expansion could cause the balloon to become tethered to the stent, requiring surgical removal. In case of balloon rupture, it should be withdrawn and if necessary, a new dilatation catheter exchanged over the guide wire to complete the expansion of the stent.
- Do not dilate the stent beyond the limits indicated in *Section 15.5 Deployment Procedure*.
- When performed, post-dilatation should be performed at high pressure with a noncompliant balloon.
- Underexpansion 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 ensure that the stent is not underdilated. Refer to *Section 15.0 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.
- Ensure the stented area covers the entire lesion / dissection site and that no gaps exist between stents.
- When multiple drug-eluting stents are required, only stent materials with similar composition (e.g., XIENCE™ Everolimus Eluting Coronary Stent-Systems 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 PRO™S stents or other everolimus eluting coronary stents from the XIENCE Family of Stents (i.e., XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Xpedition™, XIENCE Alpine™, XIENCE Sierra™ and XIENCE Skypoint™) ≤ 38 mm depending on the number of vessels treated and the lesion length. Those patients receiving bailout stenting will receive additional XIENCE Family of Stents. The use of multiple XIENCE Family of Stents will result in the patient receiving larger amounts of drug and polymer.
- The safety and effectiveness of the XIENCE PRO™S stents in patients with prior brachytherapy of the target lesion, or the use of brachytherapy for restenosis in a site treated with XIENCE PRO™S stents have not been established. Both vascular brachytherapy and the implanted XIENCE PRO™S stent alter arterial remodeling. The potential combined effect on arterial remodeling by these two treatments is not known.

10.3 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 PRO™S stents have not been established in clinical trials with the use of either mechanical atherectomy devices (directional atherectomy catheters, rotational atherectomy catheters) or laser angioplasty catheters.

10.4 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 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 into the guiding 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.
- **Withdrawal of the stent delivery system / post-dilatation balloon from the deployed stent:**
 1. Deflate the balloon by pulling negative on the inflation device. Larger and longer balloons will take more time (up to 30 seconds) to deflate than smaller and shorter balloons. Confirm balloon deflation under fluoroscopy and wait 10–15 seconds longer.
 2. Position the inflation device to “negative” or “neutral” pressure.
 3. Stabilize the guiding catheter position and anchor in place. Maintain the guide wire placement across stent segment.

4. Gently remove the stent delivery system / post-dilatation balloon with slow and steady pressure.
 5. Tighten the rotating hemostatic valve.
- Notes:**
- 1) If during withdrawal of the catheter from the deployed stent, resistance is encountered, use the following steps to improve balloon rewrap:
 - o Re-inflate the balloon up to nominal pressure, deflate and change pressure to neutral.
 - o 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 guiding 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.

10.5 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 10.10 Magnetic Resonance Imaging (MRI) Safety Information*.

10.6 Use in Special Populations

10.6.1 Pregnancy

Pregnancy Category C: See *Section 10.7.4 Pregnancy*. There are no adequate everolimus or XIENCE PRO™S stent-related studies in pregnant women. Effects on the developing foetus have not been studied¹.

This product has not been tested in pregnant women or in men intending to father children. The XIENCE PRO™S stent should be used in pregnant women only if potential benefits of the stent outweigh potential risks.

10.6.2 Lactation

See *Section 10.7.5 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.

10.6.3 Pediatric Use

The safety and effectiveness of the XIENCE PRO™S Everolimus Eluting Coronary Stent in pediatric subjects have not been established.

10.7 Drug Interactions

10.7.1 Interactions with Drugs or Other Substances

Everolimus is extensively metabolized by the cytochrome P4503A4 (CYP3A4) in the liver and to some extent in the intestinal wall and is a substrate for the counter transporter P-glycoprotein (P-gp). Therefore, absorption and subsequent elimination of everolimus may be influenced by drugs that also affect CYP3A4 and P-gp pathways. Several drugs are known to affect everolimus metabolism, and other drug interactions may also occur. Formal drug interaction studies have not been performed with the XIENCE PRO™S 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 PRO™S stent in a patient taking a drug with known interaction with everolimus, or when deciding to initiate therapy with such a drug in a patient who has recently received a XIENCE PRO™S stent.

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

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

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

10.7.2 Immune Suppression Potential

Everolimus, the XIENCE PRO™S 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 PRO™S stents 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.

¹ Certican[®] UK SmPC, Afinitor[®] UK SmPC, Votubia[®] UK SmPC, Afinitor[®] US label, and Zortress[®] US label. Refer to www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu, and www.fda.gov for the most recent versions of these SmPC/labels.

10.7.3 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 PRO[®] 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.

10.7.4 Pregnancy

Pregnancy Category C: There are no adequate everolimus or XIENCE PRO[®] stent-related studies in pregnant women.

Effects on the developing foetus have not been studied¹. Effects of a similar stent, XIENCE V, on pre-natal and post-natal rat development were no different than the controls (see Section 10.8 Carcinogenicity, Genotoxicity, and Reproductive Toxicity). When administered at oral doses of 0.1 mg/kg or above to animals, everolimus has shown reproductive toxicity effects including embryotoxicity and fetotoxicity. Effective contraception is recommended to be initiated before implanting a XIENCE PRO[®] stent and continued for one year post-implantation. While there is no contraindication, the risks and reproductive effects are unknown at this time¹.

10.7.5 Lactation

It is unknown whether everolimus is distributed in human milk. 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 PRO[®] stent implantation, decisions should be made regarding whether to discontinue nursing or conduct an alternate procedure.

10.8 Carcinogenicity, Genotoxicity, and Reproductive Toxicity

The carcinogenicity, genotoxicity, and reproductive toxicity of the XIENCE PRO[®] stent have not been evaluated; however, long-term carcinogenicity and teratology studies were performed with the similar XIENCE V stent. The test results from the XIENCE V stent, as described below, are applicable to the stent of the XIENCE PRO[®] Everolimus Eluting Coronary Stent System, due to similar stent design, delivery system materials, and identical stent coating technology.

A 26-week carcinogenicity study was conducted to evaluate the carcinogenic potential of XIENCE V stents following subcutaneous implantation in transgenic mice. During the course of the study, there were no abnormal clinical observations that suggested a carcinogenic effect of the test group (XIENCE V stent). The test group did not demonstrate an increased incidence of neoplastic lesions when compared to the negative control group. However, the positive control and the experimental positive control groups demonstrated notable increases in the incidence of neoplastic lesions compared to either the test or the negative control group. Based on the results of this study, the XIENCE V stent does not appear to be carcinogenic when implanted in transgenic mice for 26 weeks.

Genotoxicity studies were conducted on the XIENCE V stent in mammalian cells and bacteria. These studies included gene mutations in bacteria (Ames Test), gene mutations in mammalian cells (chromosomal aberration), test for clastogenicity in mammalian cells, and mammalian erythrocyte micronucleus test. Based on the results of these studies, the XIENCE V stent is not genotoxic.

In addition, a reproductive toxicity (teratology) study was conducted in female Sprague-Dawley rats. The XIENCE V stent did not affect the fertility or reproductive capability of female Sprague-Dawley rats. There was no statistical difference between the test article (XIENCE V stent) and the control system in terms of any of the evaluated parameters. The test article had no effect on litter size and caused no increase of *in utero* mortality. Additionally, the XIENCE V stent did not cause any reproductive toxicity in the offspring in this study.

10.9 Restricted Substances

One or more components of this device contains the following substance defined as CMR 1B in a concentration above 0.1% weight by weight:

Cobalt; Chemical Abstracts Service (CAS) No. 7440-48-4; EC No. 231-158-0

Current scientific evidence supports that medical devices manufactured from cobalt alloys and stainless steel alloys containing cobalt do not cause an increased risk of cancer or adverse reproductive effects.

10.10 Magnetic Resonance Imaging (MRI) Safety Information

Nonclinical testing has demonstrated that the XIENCE PRO[®] 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 an MR system under the following conditions:

- Static magnetic field of 1.5 or 3 Tesla
- Maximum gradient slew rate of 200 T/m/s per axis
- Maximum spatial gradient field of 3000 gauss/cm (30 T/m)
- 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 PRO[®] stent is expected to produce a maximum temperature rise of less than 4.5°C after 15 minutes of continuous scanning.

In nonclinical testing, the image artifact caused by the device extends approximately 6 mm from the XIENCE PRO[®] stent when imaged with a gradient echo or spin echo pulse sequence and a 3 Tesla MRI system.

The XIENCE PRO[®] stent should not migrate in this MRI environment. Nonclinical testing at field strengths greater than 3 Tesla has not been performed to evaluate stent migration or heating. MRI at 1.5 or 3 Tesla may be performed immediately following the implantation of the XIENCE PRO[®] stent.

11.0 POTENTIAL ADVERSE EVENTS

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

- Allergic reaction or hypersensitivity to latex, contrast agent, anesthesia, device materials (cobalt, chromium, nickel, tungsten, methacrylic polymer and fluoropolymer), and drug reactions to everolimus, anticoagulation, or antiplatelet drugs
- Vascular access complications which may require transfusion or vessel repair, including:
 - o Catheter site reactions

- o Bleeding (ecchymosis, oozing, hematoma, hemorrhage, retroperitoneal hemorrhage)
- o Arteriovenous fistula, pseudoaneurysm, aneurysm, dissection, perforation / rupture
- o Embolism (air, tissue, plaque, thrombotic material or device)
- o Peripheral nerve injury
- o Peripheral ischemia
- Coronary artery complications which may require additional intervention, including:
 - o Total occlusion or abrupt closure
 - o Arteriovenous fistula, pseudoaneurysm, aneurysm, dissection, perforation / rupture
 - o Tissue prolapse / plaque shift
 - o Embolism (air, tissue, plaque, thrombotic material, or device)
 - o Coronary or stent thrombosis (acute, subacute, late, very late)
 - o Stenosis or restenosis
- Pericardial complications which may require additional intervention, including:
 - o Cardiac tamponade
 - o Pericardial effusion
 - o Pericarditis
- Cardiac arrhythmias (including aspecific, conduction disorders, atrial and ventricular arrhythmias)
- Cardiac ischemic conditions, including:
 - o Myocardial ischemia
 - o Myocardial infarction (including acute)
 - o Coronary artery spasm
 - o Unstable or stable angina pectoris
- Stroke / cerebrovascular accident (CVA) and transient ischemic attack (TIA)
- System organ failures:
 - o Cardio-respiratory arrest
 - o Cardiac failure
 - o Cardiopulmonary failure (including pulmonary edema)
 - o Renal insufficiency / failure
 - o Shock
- Bleeding
- 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 (SmPC) and labels for the drug¹. 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 / SmPCs and / or observed at incidences $\geq 10\%$ in clinical trials with oral everolimus for different indications. Please refer to the drug SmPCs and labels¹ for more detailed information and less frequent adverse events:

- Abdominal pain
- Anemia
- Angioedema (increased risk with concomitant angiotensin-converting enzyme [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, hyperkalemia; hyperglycemia, dyslipidemia including hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia; abnormal liver function tests; decreases in hemoglobin, lymphocytes, neutrophils, and platelets)
- Lymphoma and skin cancer
- Male infertility
- Menstrual irregularities
- Nausea
- Nephrotoxicity (in combination with cyclosporine)
- Non-infectious pneumonitis (including interstitial lung disease)
- 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)

12.0 REPORTING OF ADVERSE EVENTS

The user and / or patient should report any serious incident that has occurred in relation to XIENCE PRO[™]S Everolimus Eluting Coronary Stent System to the manufacturer and the competent authority of the European Member State in which the user and / or patient is established.

13.0 SUMMARY OF SAFETY AND CLINICAL PERFORMANCE

A summary of the safety and clinical performance (SSCP) for this device is available at <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Search for the device using the Basic UDI-DI provided in Table 1-1. This is the SSCP location after the launch of the European Database on Medical Devices (EUDAMED).

14.0 PATIENT SELECTION AND TREATMENT

14.1 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 European Society of Cardiology (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 dual antiplatelet therapy (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. Additionally, the XIENCE Family of Stents has demonstrated low stent thrombosis rates from 1–6 months in HBR patients with 1-month (as shown at 28 days) DAPT duration post-PCI.

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 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.

15.0 CLINICIAN USE INFORMATION

15.1 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 PRO[™]S 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 PRO[®] EECSS, if the stainless steel proximal shaft has been bent or kinked, do not continue to use the catheter.

15.2 Materials Required

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

¹ Certican[®] UK SmPC, Afinitor[®] UK SmPC, Votubia[®] UK SmPC, Afinitor[®] US label, and Zortress[®] US label. Refer to www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu, and www.fda.gov for the most recent versions of these SmPC/labels.

15.3 Preparation

15.3.1 Packaging Removal

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

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

15.3.2 Guide Wire Lumen Flush

1. Flush the guide wire lumen with HepNS until fluid exits the guide wire exit notch.
- Note:** Avoid manipulation of the stent while flushing the guide wire lumen, as this may disrupt the placement of the stent on the balloon.

15.3.3 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 15.3.3 Delivery System Preparation**, steps 3 through 5, to prevent uneven stent expansion.

15.4 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-dilatation by the PTCA balloon to avoid creating a region of vessel injury that is outside the boundaries of the XIENCE PRO^S 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 the 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 15.6 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 guiding 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.

15.5 Deployment Procedure

CAUTION: Refer to Table 1-3: *In vitro* Device Specifications, for stent 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 the 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.
3. For long lesions, size the stent to the diameter of the most distal portion of the vessel and expand the stent to nominal pressure at minimum. Maintain pressure for 30 seconds. If necessary, the delivery system can be repressurized or further pressurized to ensure 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 15.6 Removal Procedure** for instruction on withdrawal of stent delivery system.

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

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

6. Fully cover the entire lesion and balloon-treated area (including dissections) with the XIENCE PRO^S 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 15.6 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, intravascular ultrasound (IVUS), or optical coherence tomography (OCT).
9. If the deployed stent size is still inadequate with respect to reference vessel diameter, a larger balloon may be used to further expand the stent. If the initial angiographic appearance is suboptimal, the stent may be further expanded using a low profile, high pressure, noncompliant balloon dilation catheter. If this is required, the stented segment should be carefully recrossed with a prolapsed guide wire to avoid disrupting the stent geometry. Deployed stents should not be left underdilated.

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

- | Nominal Stent Diameter | Dilation Limit |
|------------------------|----------------|
| 2.0 mm – 3.25 mm | 3.75 mm |
| 3.5 mm – 4.0 mm | 5.5 mm |
10. If more than one XIENCE PRO^S 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 PRO^S stent should be positioned inside the deployed stent prior to expansion.
 11. Reconfirm stent position and angiographic results. Repeat inflations until optimal stent deployment is achieved.

15.6 Removal Procedure

Withdrawal of the stent delivery catheter from the deployed stent:

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

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

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

Post-stent delivery system withdrawal; stent deployment confirmation:

1. Confirm stent position and deployment using standard angiographic techniques. For optimal results, the entire stenosed arterial segment should be covered by the stent. Fluoroscopic visualization during stent expansion should be used in order to properly judge the optimum expanded stent diameter as compared to the proximal and distal coronary artery diameter(s). Optimal expansion requires that the stent be in full contact with the artery wall. Stent wall contact should be verified through routine angiography, intravascular ultrasound (IVUS), or optical coherence tomography (OCT).
2. If more than one XIENCE PRO^S 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 PRO^S 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.

15.7 Post-Deployment Dilation of Stent Segments

1. All efforts should be taken to ensure that the stent is not underdiluted.
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 diluting 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 limits indicated in **Section 15.5 Deployment Procedure**.

15.8 Patient Implant Card

The physician or health care center shall complete the following steps on the patient implant card:

- Fill out patient identification (front of the card), health care center or doctor information, address and contact number, and the implant date on the implant card (back of the card).
- Apply peel-away stickers from the product label to the card.

The patient shall be provided with the **entire** patient implant card before being discharged.

16.0 SPIRIT AND XIENCE FAMILY OF CLINICAL TRIALS

The XIENCE PRO[™]S EECSS is based on the predicate devices XIENCE V[™] EECSS, XIENCE PRIME[™] EECSS, XIENCE Xpedition[™] EECSS, and XIENCE Alpine[™] EECSS.

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

The XIENCE PRO^S EECSS differs from the XIENCE Alpine EECSS in the stent delivery system. The XIENCE PRO^S Stent Delivery System utilizes the same principle of operation and materials as other Abbott RX stent systems and coronary dilatation catheters.

Compared to the XIENCE V EECSS and to the XIENCE PRIME EECSS, the XIENCE PRO^S 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 PRO^S stent sizes up to 28 mm in length. Based on the similar nature of the XIENCE PRO^S stent to the XIENCE PRIME and XIENCE V stents, the performance of the XIENCE PRO^S EECSS can be predicted to be similar to the performance of XIENCE V and XIENCE PRIME stents. Therefore, clinical trial data for XIENCE V and XIENCE PRIME stents are summarized in this section.

16.1 Pre-Market Clinical Trials

Principal safety and effectiveness of the XIENCE V stent have been established from a series of pre-market clinical trials. SPIRIT III RCT was the pivotal randomized clinical trial (RCT) that established the noninferiority of the XIENCE V stent to the TAXUS[®] Express[®] stent (TAXUS stent). The SPIRIT IV trial is a prospective, randomized, active-controlled, single-blinded, multicenter 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 multicenter registry study that established the safety and effectiveness of the XIENCE V 2.25 mm diameter stent. SPIRIT PRIME is a prospective, open-label, multicenter, nonrandomized clinical trial with two study arms using the core size XIENCE PRIME and XIENCE PRIME LL stent systems that established the safety and effectiveness of the XIENCE PRIME and XIENCE PRIME LL stents. Tables 16.1-1 through 16.1-4 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 16.1-1: 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	• Multicenter • Randomized • Single-blinded • Active-control	• Multicenter • Randomized • Single-blinded • Active-control	• Multicenter • Open-label • Single-arm	• Multicenter • Open-label • Single-arm	• Multicenter • 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, 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 TAXUS¹ Liberté² stent.
² RVD ≥ 2.5 mm up to ≤ 3.75 mm and stent sizes up to 3.5 mm until 4.0 mm TAXUS is commercially available.

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 16.1-3: 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, nontarget 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 16.1-4: 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, nontarget lesion.
- MACE includes cardiac death, MI, and ischemia-driven TLR.

16.2 Post-Market Clinical Trials

The XIENCE V USA study is a prospective, multicenter, 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, multicenter, observational, single-arm registry to evaluate XIENCE V EECSS's continued safety and effectiveness during commercial use in real-world settings in India. Tables 16.2-1 through 16.2-2 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 the XIENCE V EECSS in real-world settings. In addition, the XIENCE V EECSS 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 16.2-1: 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	• Multicenter • Prospective • Single-arm	• Multicenter • Prospective • Single-arm	• Multicenter • Randomized • Double-blinded • Placebo control	• Multicenter • Prospective • Single-arm	• Multicenter • 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 = $\geq$ 2.25 $\leq$ 4.0 mm Length $\leq$ 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 16.2-2: 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.

16.3 One-Month (as Short as 28 Days) DAPT Indication

The safety of the XIENCE stent in high bleeding risk (HBR) patients treated with 1-month (as short as 28 days) dual antiplatelet therapy (DAPT) post-PCI was established in the XIENCE 28 trial.

The XIENCE 28 trial is a prospective, single arm, multicenter, open label, non-randomized trial to evaluate the safety of 1-month (as short as 28 days) dual antiplatelet therapy (DAPT) in high bleeding risk (HBR) patients undergoing PCI with the XIENCE stent. Patients were eligible for inclusion in XIENCE 28 if they fulfilled clinical criteria indicative of HBR and, in the opinion of the referring physician, the risk of major bleeding with more than 1-month DAPT outweighed the antithrombotic benefit. To be considered as HBR, patients had to meet at least one of the following criteria: a) age ≥ 75 years; b) clinical indication for chronic (at least 6 months) anticoagulation therapy; c) history of major bleeding requiring medical attention within 12 months of the index procedure; d) history of stroke (either ischemic or hemorrhagic); e) renal insufficiency (creatinine ≥ 2.0 mg/dl) or failure (dialysis dependent); f) systemic conditions associated with an increased bleeding risk (e.g., hematological disorders, including a history of or current thrombocytopenia defined as a platelet count < 100,000/mm³, or any known coagulation disorder associated with increased bleeding risk); g) anemia with hemoglobin < 11 g/dl. The XIENCE stent was implanted per site standard of care. There was no angiographic restriction on lesion length, but the longest XIENCE stent allowed in the trial was 38 mm. Clinical follow-up is conducted at 1 month, 3 months, 6 months and 12 months.

The XIENCE 28 trial was comprised of 58 sites within United States and Canada (XIENCE 28 USA) and 52 sites outside of US (XIENCE 28 Global included sites in Europe and Asia). A total of 1,605 HBR patients underwent PCI with the XIENCE stent and were on DAPT (aspirin + P2Y12 receptor inhibitor) for the first month (as short as 28 days) post-index procedure. Patients were assessed as “1-month clear” and were eligible to discontinue P2Y12 at 1 month and continue on aspirin monotherapy through the end of study, if they were event-free (free from myocardial infarction, repeat coronary revascularization, stroke, or definite / probable stent thrombosis) and DAPT compliant (defined as no interruption > 7 consecutive days) during the first month post-procedure.

The objective of the trial was to show noninferiority of the primary endpoint of all death or all myocardial infarction (MI; modified ARC) from 1 to 6 months following XIENCE stent implantation in HBR patients treated with 1-month DAPT compared to a historical control, treated with up to 12-month DAPT, after propensity score (PS) stratification. The PS stratification method was used to provide a fair comparison between XIENCE 28 and the XIENCE V USA (XV USA) historical control. Patients from XIENCE 28 and XV USA were divided into five strata based on the PS calculated from their baseline characteristics. Patients with similar PS were assigned the same stratum. Event rates were then calculated for each stratum. The major secondary endpoint was to show superiority of 1-month DAPT for major bleeding (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] type 2–5) from 1 to 6 months following XIENCE stent implantation in HBR patients, compared to the XV USA historical control after PS stratification.

Baseline Patient and Lesion Characteristics in XIENCE 28 1-Month Clear Population

Of the 1,392 1-month clear patients, 32.5% were female, and the mean age was 76 years. In terms of HBR criteria, 68.2% were 75 years or older, 47.4% had renal insufficiency, 44.4% were on oral anticoagulant, 10.4% had a history of stroke, 3.3% had a history of major bleeding, 14.5% had anemia, and 2.3% had thrombocytopenia. Risk factors having a high prevalence included hypertension (84.7%) and dyslipidemia (67.5%). In terms of cardiac status, 34.1% of patients presented with acute coronary syndrome (ACS) (non-ST segment elevation myocardial infarction [NSTEMI], or unstable angina) and 65.9% had chronic coronary syndrome. A majority of patients (80.3%) had a single lesion treated, and the mean total stent length per patient was 27.2 ± 14.4 mm.

Primary Endpoint Analysis

The primary endpoint was met demonstrating that the XIENCE stent is safe in HBR patients treated with 1-month (as short as 28 days) DAPT post-PCI. Based on the number of patients and observed rates in each stratum, the results show a noninferiority p-value of 0.0005, meeting the pre-specified significance level of 0.025. The 1–6 months PS stratified mean rate for all death / all MI in 1-month clear patients was 3.5% in XIENCE 28 vs 4.3% in XV USA historical control (Table 16.3-1). This demonstrated that the 1–6 months composite rate of all death / all MI for the 1-month DAPT regimen is noninferior to the recommended 12-month DAPT regimen in the historical control.

Major Secondary Endpoint Analysis

The PS stratification method was also used to compare the XIENCE 28 trial arm to historical control for the endpoint of BARC 2–5 bleeding. Based on the number of patients and observed rates in each stratum, the results show a superiority p-value of 0.1888, which did not meet the pre-specified significance level of 0.025. Although the significance level was not met, the 1–6 months PS stratified mean rate of BARC 2–5 bleeding, in 1-month clear patients, was numerically lower in XIENCE 28 as compared to the historical control (4.9% vs 5.9%; Table 16.3-1).

Table 16.3-1: Primary and Powered Secondary Endpoints Results – All Death / All MI and BARC 2–5 Bleeding from 1–6 Months in 1-Month Clear Patients

	XIENCE 28 1-Month Clear Patients (N = 1392)	XIENCE V USA 1-Month Clear Patients (N = 1411)	p-value
All death / All MI	3.5%	4.3%	0.0005*
BARC 2–5 bleeding	4.9%	5.9%	0.1888**

* Noninferiority p-value; noninferiority margin and one-sided significant level are 2.5% and 0.025, respectively.

** Superiority p-value; superiority significance level is 0.025.

Other Secondary Endpoints

Other secondary endpoints analyzed in XIENCE 28 included BARC 3–5 bleeding and stent thrombosis from 1–6 months in 1-month clear patients.

Although not pre-specified, the PS stratification methodology was used to provide a fair comparison of BARC 3–5 bleeding rates between XIENCE 28 and XV USA historical control. This analysis suggests better bleeding outcomes associated with 1-month DAPT, as compared to 12-months DAPT. The 1–6 months PS stratified mean rate of BARC 3–5 bleeding in 1-month clear patients was significantly lower in XIENCE 28 as compared to the historical control (2.2% vs. 4.5%; Table 16.3-2).

Table 16.3-2: PS Stratified Analysis of BARC 3–5 Bleeding from 1–6 Months in 1-Month Clear Patients

	XIENCE 28 1-Month Clear Patients (N = 1392)	XIENCE V USA 1-Month Clear Patients (N = 1411)	p-value*
BARC 3–5 bleeding (PS stratified mean rate)	2.2%	4.5%	0.0156

* Superiority p-value; superiority significance level is 0.025. Ad-hoc analysis.

The non-PS stratified definite / probable stent thrombosis rate from 1–6 months, in 1-month clear patients, was 0.3% in both XIENCE 28 and the historical control groups (Table 16.3-3).

Table 16.3-3: Stent Thrombosis from 1–6 Months in 1-Month Clear Patients (Non-PS Stratified)

	XIENCE 28 1-Month Clear Patients (N = 1392)	XIENCE V USA 1-Month Clear Patients (N = 1411)
ARC Definite / Probable stent thrombosis	0.3%	0.3%

17.0 HOW SUPPLIED

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

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

Contents – One (1) XIENCE PRO™S Everolimus Eluting Coronary Stent System.

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

Reference Abbott website for patent markings: www.abbott.com/patents

™ Indicates a trademark of the Abbott group of companies.

‡ Indicates a third-party trademark, which is property of its respective owner.

© 2023 Abbott. All Rights Reserved.

XIENCE PRO™ S

Everolimus-eluierendes Koronarstentsystem

VERSCHREIBUNGSMERKUNGEN

Inhaltsverzeichnis

1.0

PRODUKTBESCHREIBUNG

Tabelle 1-1: Produktbezeichnung und Größen

Tabelle 1-2: Stent- und Beschichtungszusammensetzung der XIENCE PRO^S

Everolimus-eluierendes Koronarstents

Tabelle 1-3: *In-vitro*-Produktspezifikationen

INDIKATIONEN

2.0

BESTIMMUNGSGEMÄSSE VERWENDUNG

4.0

VORGESEHENER BENUTZER UND BENUTZERSCHULUNG

5.0

BEABSICHTIGTER KLINISCHER NUTZEN

6.0

KONTRAINDIKATIONEN

7.0

ERWARTETE NUTZUNGSDAUER DES PRODUKTS

8.0

WARNHINWEISE

9.0

EINSCHRÄNKUNGEN

10.0

VORSICHTSMASSNAHMEN

10.1

Handhabung des Stents

10.2

Setzen des Stents

10.3

Verwendung in Verbindung mit anderen Verfahren

10.4

Stent-/Systementfernung

10.5

Nach der Implantation

10.6

Verwendung bei speziellen Patientengruppen

10.6.1

Schwangerschaft

10.6.2

Stillzeit

10.6.3

Verwendung bei Kindern

10.7

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

10.7.1

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln oder anderen Stoffen

10.7.2

Potenzielle Immunsuppression

10.7.3

Potenziell erhöhte Lipidwerte

10.7.4

Schwangerschaft

10.7.5

Stillzeit

10.8

Karzinogenität, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität

10.9

Eingeschränkte Stoffe

10.10

Sicherheitsinformationen für Magnetresonanztomographie (MRT)

11.0

MÖGLICHE KOMPLIKATIONEN

12.0

MELDEN VON KOMPLIKATIONEN

13.0

KURZBERICHT ÜBER SICHERHEIT UND KLINISCHE LEISTUNG

14.0

PATIENTENAUSWAHL UND BEHANDLUNG

14.1

Individuelle Anpassung der Behandlung

15.0

ANLEITUNG ZUM KLINISCHEN GEBRAUCH

15.1

Inspektion vor der Verwendung

15.2

Erforderliche Materialien

15.3

Vorbereitung

15.3.1

Entnahme aus der Verpackung

15.3.2

Spülen des Führungsdrahtlumens

15.3.3

Vorbereitung des Applikationssystems

15.4

Verfahren zur Stentapplikation

15.5

Verfahren zur Stententfaltung

15.6

Verfahren zur Entfernung

15.7

Dilatation der Stentsegmente nach Entfaltung

15.8

Patienten-Implantationskarte

16.0

KLINISCHE STUDIEN DER REIHEN SPIRIT UND XIENCE

16.1

Klinische Studien vor Markteinführung

Tabelle 16.1-1: Designs der klinischen Studien vom Typ SPIRIT für den XIENCE V (vor Markteinführung)

Tabelle 16.1-2: Angiographieergebnisse der klinischen Studien vom Typ SPIRIT (vor Markteinführung)

Tabelle 16.1-3: Wesentliche klinische Ergebnisse der klinischen Studien vom Typ SPIRIT nach 1 Jahr (vor Markteinführung)

Tabelle 16.1-4: Wesentliche klinische Ergebnisse der klinischen Studien vom Typ SPIRIT aus der neuesten Nachsorge (vor Markteinführung)

16.2

Klinische Studien nach Markteinführung

Tabelle 16.2-1: Designs der klinischen Studien vom Typ SPIRIT und für die Produktreihe XIENCE V (nach Markteinführung)

Tabelle 16.2-2: Wesentliche klinische Ergebnisse der klinischen Studien vom Typ SPIRIT und für die Produktreihe XIENCE V (nach Markteinführung)

16.3

DAPT-Indikation für einen Monat (nicht mehr als 28 Tage)

Tabelle 16.3-1: Ergebnisse der primären Endpunkte und aussagekräftige Ergebnisse der sekundären Endpunkte – Alle Todesfälle / Alle MI und Blutungen gemäß BARC 2–5 nach 1–6 Monaten bei nach 1 Monat gesunden Patienten

Tabelle 16.3-2: PS-stratifizierte Analyse von Blutungen gemäß BARC 3–5 nach 1–6 Monaten bei nach 1 Monat gesunden Patienten

Tabelle 16.3-3: Stentthrombose innerhalb von 1–6 Monaten bei nach 1 Monat gesunden Patienten (nicht PS-strifiziert)

17.0

LIEFERUNG

1.0 PRODUKTBESCHREIBUNG

Das XIENCE PRO™^S Everolimus-eluierende Koronarstentsystem (Everolimus Eluting Coronary Stent System, EECSS) ist ein Medizinprodukt und umfasst:
Einen vorgefertigten doppelt beschichteten XIENCE PRO^S Stent aus L-605 Kobalt-Chrom-Legierung (CoCr) mit einer Grundierungs- und Wirkstoffmatrixschicht. Die Grundierung besteht aus dem inaktiven Polymer Poly-n-Butylmethacrylat (PBMA) und verbessert die Haftung zwischen Stent und Wirkstoffmatrixschicht. Die Wirkstoffmatrixschicht besteht aus dem Copolymer Polyvinylidenfluorid-Co-Hexafluorpropylen (PVDF-HFP), das mit dem antiproliferativen Wirkstoff Everolimus versetzt ist.
Die Produktreihe besteht aus:

Tabelle 1-1: Produktbezeichnung und Größen

Produktbezeichnung	Basis-UDI-DI	Stent-Durchmesser (mm)	Stentlänge (mm)
XIENCE PRO ^S	8717648DES0001TC	2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25; 3,5; 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

Die für den Stent verwendete Menge an L-605 Kobalt-Chrom-Legierung (CoCr) und der Gehalt an Everolimus, PVDF-HFP und PBMA auf dem Stent sind größenabhängig und variieren wie folgt:

Tabelle 1-2: Stent- und Beschichtungszusammensetzung der XIENCE PRO^S Everolimus-eluierenden Koronarstents

Stent-Durchmesser (mm)	Stentlänge (mm)	Menge an L-605 Kobalt-Chrom-Legierung im Stent (mg)	Wirkstoffdosis (µg)	PVDF-HFP (µg)	PBMA (µg)
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	8	7,8	39	189	42
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	12	11,4	58	286	64
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	15	13,8	72	350	79
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	18	16,2	85	415	93
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	23	21,0	111	543	122
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	28	24,6	131	640	144
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	33	29,4	157	769	173
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	38	33,0	177	866	194
3,5; 4,0	8	11,1	53	261	59
3,5; 4,0	12	15,4	72	351	79
3,5; 4,0	15	20,6	99	485	109
3,5; 4,0	18	24,0	117	575	129
3,5; 4,0	23	29,2	145	709	159
3,5; 4,0	28	36,2	181	888	199
3,5; 4,0	33	41,3	209	1023	230
3,5; 4,0	38	46,5	236	1157	260

- Zwei unter dem Ballon positionierte röntgendichte Markierungen zur Kennzeichnung der Arbeitslänge des Ballons und der Länge des expandierten Stents auf dem Röntgenbild.
- Zwei proximale Markierungen auf dem Schaft des Applikationssystems (95 cm und 105 cm proximal zur distalen Spitze) zeigen die relative Position des Applikationssystems in Bezug auf das Ende eines brachialen oder femoralen Führungskatheters an. Die Katheterarbeitslänge beträgt 145 cm.
- Eine Farbänderung des Schafts kennzeichnet die Austrittskurve des Führungsdrahts.

Tabelle 1-3: *In-vitro*-Produktspezifikationen

Stent-Durchmesser (mm)	Stentlänge (mm)	* Mindestgröße des kompatiblen Führungskatheters (ID)	** Nominaler <i>In-vitro</i> -Druck des Stents		Nennberstdruck (RBP)		Stentfreier Bereich (%)
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	84
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86

* Siehe Spezifikationen der jeweiligen Hersteller für entsprechende Größe in (F).
** Sicherstellen, dass der Stent vollständig entfaltet wurde (siehe *Abschnitt 15.5 Verfahren zur Stententfaltung*). Der Entfaltungsdruck sollte sich nach den Eigenschaften der Läsion richten.

2.0 INDIKATIONEN

Das XIENCE PRO™^S Everolimus-eluierende Koronarstentsystem ist zur Verbesserung des Lumendurchmessers von Koronararterien bei folgenden Patientengruppen indiziert:

- Patienten mit symptomatischer ischämischer Herzkrankheit aufgrund diskreter *De-novo*-Läsionen in nativen Koronararterien.
- Zur Wiederherstellung des koronaren Blutflusses bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, deren Symptome vor nicht mehr als 12 Stunden eingesetzt haben.
- Für die Behandlung von Patienten mit gleichzeitigem Diabetes, akutem Koronarsyndrom, Läsionen an zwei Gefäßen (zwei Läsionen in zwei verschiedenen epikardialen Gefäßen), Läsionen in kleinen Koronargefäßen; Läsionen, bei denen die Behandlung zu einem Verschluss von Seitenästen mit einem Seitenast < 2 mm Durchmesser oder einer ostialen Stenose < 50 %; für die Behandlung älterer Patienten (Alter ≥ 65) und für die Behandlung von Männern und Frauen.
- Zur Behandlung von Patienten mit hohem Blutungsrisiko (HBR) unter dualer Antiplättchentherapie (DAPT) von nicht mehr als 28 Tagen.
- Zur Behandlung von Patienten mit Restenose im Stent bei Läsionen der Koronararterie; chronisch vollständig verschlossenen Koronararterienläsionen (definiert als Läsion der Koronararterie mit TIMI-Blutfluss 0 für mehr als 3 Monate); und Läsionen der Bifurkation der Koronararterie.

In allen Fällen sollte die Länge der behandelten Läsion geringer als die nominale Stentlänge (8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm, 33 mm oder 38 mm) bei einem Referenzgefäßdurchmesser von ≥ 2,00 mm und ≤ 4,25 mm sein.

3.0 BESTIMMUNGSGEMÄSSE VERWENDUNG

Das XIENCE PRO™^S Everolimus-eluierende Koronarstentsystem soll den Lumendurchmesser von Koronararterien verbessern.

4.0 VORGESEHENER BENUTZER UND BENUTZERSCHULUNG

Dieses Produkt ist zur Verwendung durch einen interventionellen Kardiologen/interventionellen Radiologen/Gefäßchirurgen oder einen anderen Arzt, der in kardiovaskulären interventionellen Techniken ausgebildet ist, in einem Herzkatheterlabor oder einem Operationssaal unter Verwendung von bildgebenden Geräten mittels perkutaner Techniken oder chirurgischem Cut-Down zur Behandlung von atherosklerotischen Verengungen in Koronararterien bestimmt.

5.0 BEABSICHTIGTER KLINISCHER NUTZEN

Im Folgenden werden die beabsichtigten klinischen Nutzen des XIENCE PRO™^S Everolimus-eluierenden Koronarstentsystems bei koronaren Indikationen beschrieben:

- Bessere Ergebnisse bei der Revaskularisierung im Vergleich zur medikamentösen Behandlung
- Bessere Ergebnisse mit arzneimitteluierenden Stents der neuen Generation im Vergleich zu anderen Geräten für die perkutane Koronarintervention (PCI)
- Kein erhöhtes Ischämierisiko und geringeres Risiko für schwere Blutungen (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] 3-5) bei kürzerer DAPT für HBR-Population

6.0 KONTRAINDIKATIONEN

Das XIENCE PRO™S Everolimus-eluierende Koronarstentsystem ist bei folgenden Patientengruppen kontraindiziert:

- Patienten mit Überempfindlichkeit oder Kontraindikation gegenüber Everolimus oder strukturell verwandten Substanzen oder bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Stent-Komponenten (Kobalt, Chrom, Nickel, Wolfram, Methacryl- und Fluoropolymer) oder gegen Kontrastmittel.
- Patienten, die eine Antikoagulation während des Eingriffs oder Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern nach dem Eingriff nicht vertragen, einschließlich Allergie oder Überempfindlichkeit.

7.0 ERWARTETE NUTZUNGSDAUER DES PRODUKTS

Das XIENCE PRO™S Everolimus-eluierende Koronarstentsystem ist ein Medizinprodukt, das zur Verbesserung des Lumendurchmessers der Koronararterien bei teilweise oder vollständig verschlossenen Koronargefäßen (*De-novo*-Läsionen oder restenosierte Gefäße) implantiert wird.

Die erwartete Nutzungszeit des XIENCE PRO^S Everolimus-eluierenden Koronarstentsystems beträgt mindestens 10 Jahre.

XIENCE PRO^S Everolimus-eluierende Koronarstents werden nach der Implantation nicht wieder entfernt.

8.0 WARNHINWEISE

- Der XIENCE PRO™S Everolimus-eluierende Koronarstent und sein Applikationssystem sind nur für den Einmalgebrauch bestimmt. Nicht wiederverwenden, nicht wiederaufbereiten, nicht resterilisieren. Das auf der Packung angegebene „Verwendbar bis“-Datum des Produkts beachten. Die Wiederverwendung, Wiederaufbereitung oder Resterilisation kann die strukturelle Unverletztheit des Produkts und/oder des Applikationssystems beeinträchtigen und/oder zu einem Versagen des Produkts führen und zu Verletzungen, Erkrankungen oder zum Tod des Patienten führen. Die Wiederverwendung, Wiederaufbereitung oder Resterilisation kann auch ein Kontaminationsrisiko in Bezug auf das Produkt darstellen und/oder eine Infektion des Patienten oder eine Kreuzinfektion verursachen, einschließlich der, aber nicht beschränkt auf die, Übertragung von Infektionskrankheiten von einem Patienten auf einen anderen. Eine Kontamination des Produkts und/oder des Applikationssystems kann zu Verletzungen, Erkrankungen oder zum Tod des Patienten führen.
- Nach dem Eingriff sollten Thrombozytenaggregationshemmer verabreicht werden (siehe Abschnitt 14.1 *Individuelle Anpassung der Behandlung*).
- Das Produkt sollte nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen die Einhaltung der empfohlenen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern unwahrscheinlich ist.
- Eine wohl überlegte Auswahl der Patienten ist erforderlich, da bei der Verwendung dieses Produkts das Risiko von Stent-Thrombose, vaskulären Komplikationen und/oder Blutungen verbunden ist.
- Von der Behandlung von Patienten, bei denen eine Läsion vorliegt, die eine vollständige Entfaltung eines Angioplastie-Ballons verhindert, wird abgeraten.
- Der XIENCE PRO^S Everolimus-eluierende Koronarstent ist über die gesamte Stentlänge mit einer Everolimus- und Polymerbeschichtung versehen. Die distalen und mittleren Teile des Produkts, die Spitze und die Verjüngung des Ballons sind mit einer hydrophilen HYDROCOAT™-Beschichtung versehen. In Abschnitt 15.3 *Vorbereitung* finden Sie weitere Informationen zur Vorbereitung und Verwendung dieses Geräts, damit es wie vorgesehen funktioniert. Die Nichtbeachtung der Warnhinweise in der Produktinformation und -beschreibung kann zu einer Beschädigung der Produktbeschichtung führen, was interventionelle Maßnahmen erforderlich machen oder zu schwerwiegenden Komplikationen führen kann.

9.0 EINSCHRÄNKUNGEN

Der Stent sollte nur von Ärzten implantiert werden, die eine entsprechende Schulung absolviert haben.

10.0 VORSICHTSMASSNAHMEN

10.1 Handhabung des Stents

- Eine Stentimplantation sollte in Zentren erfolgen, in denen eine notfallmäßige koronare Bypassoperation (Coronary Artery Bypass Graft, CABG) durchgeführt werden kann.
- **Der Folienbeutel ist keine sterile Barriere.** Der innere Header-Beutel innerhalb des Folienbeutels ist die sterile Barriere. **Nur der Inhalt des inneren Beutels sollte als steril angesehen werden. Die äußere Oberfläche des inneren Beutels ist NICHT steril.**
- Um zu bestätigen, dass die Sterilität weiterhin gewährleistet ist, überprüfen, ob die sterile Barriere der Innenverpackung vor der Verwendung nicht geöffnet oder beschädigt wurde.
- Während der Stentapplikation, der Entfaltung und dem Herausziehen des Ballons darauf achten, dass die Spitze des Führungskatheters unter Kontrolle ist. Vor dem Herausziehen des Stentapplikationssystems durch Sichtprüfung mittels Durchleuchtung bestätigen, dass der Ballon vollständig entleert ist, um Bewegungen des Führungskatheters in das Gefäß und dadurch verursachte Verletzungen der Arterie zu vermeiden.
- Besondere Vorsicht ist darauf zu verwenden, den Stent auf dem Ballon nicht zu berühren oder in irgendeiner Weise zu beschädigen. Dies ist besonders wichtig beim Entnehmen des Katheters aus der Verpackung, bei der Positionierung über den Führungsdraht sowie beim Verschieben durch den Adapter des rotierenden Hämostaseventils und durch einen Führungskatheternasatz.
- **Den Stent nicht manipulieren, berühren oder anderweitig handhaben**, da dies die Beschichtung beschädigen, den Stent kontaminieren oder vom Applikationsballon lösen kann.
- Das Produkt nicht mit trockener Gaze oder anderweitig übermäßig abwischen, da dies die Beschichtung des Produkts beschädigen kann.
- Die Verwendung von Alkohol, antiseptischen Lösungen oder anderen Lösungsmitteln zur Vorbehandlung des Produkts vermeiden, da dies zu unvorhersehbaren Veränderungen der Beschichtung führen kann, die sich auf die Sicherheit und Funktion des Führungsdrahts auswirken könnten.
- Den XIENCE PRO™S Everolimus-eluierenden Koronarstent nicht einweichen. Siehe Anweisungen in Abschnitt 15.3.2 *Spülen des Führungsdrahtlumens*.
- Nur ein geeignetes Inflationsmedium für den Ballon verwenden. Keine Luft oder gasförmigen Mittel verwenden, da es sonst zu ungleichmäßiger Inflation und zu Schwierigkeiten beim Entfalten des Stents kommen kann. Wenn ein gasförmiges Mittel verwendet wird und es zu einer Ruptur des Ballons kommt, kann dies eine Luftembolie und/oder Gefäßverletzung verursachen.

- Nach der Verwendung sollten dieses Produkt, sein Zubehör und die Verpackung für die Entsorgung entsprechend klassifiziert werden (z. B. biogefährliche, scharfe/spitze Gegenstände, nicht gefährlicher Abfall usw.) und in Übereinstimmung mit den Verfahren der Einrichtung und den geltenden Gesetzen und Vorschriften sorgfältig entsorgt werden.

10.2 Setzen des Stents

- Führungskatheter mit Lumengrößen verwenden, die für die Aufnahme des Stentapplikationssystems geeignet sind.
- Das Applikationssystem vor der Stententfaltung nicht anders als beschrieben vorbereiten oder vorinflationieren. In der Abschnitt 15.3.3 *Vorbereitung des Applikationssystems* beschriebene Ballontentlftungstechnik anwenden.
- Wenn eine Vordilatation durchgeführt wird, muss eine geeignete Ballongröße verwendet werden. Andernfalls kann dies das Setzen des Stents erschweren und Komplikationen während des Verfahrens verursachen.
- Die Entscheidung, die Läsion mit einem Ballon entsprechender Größe vorzudilatieren, sollte auf Grundlage der Merkmale von Patient und Läsion getroffen werden. Es wurde gezeigt, dass die direkte Stentsetzung mit einem Vorgängermodell bei weniger komplexen Koronarläsionen für Instrumentenlängen bis zu 28 mm in der Praxisanwendung genauso wirksam und sicher ist wie die Stentsetzung mit Vordilatation. Falls eine Vordilatation durchgeführt wird, sollte die Länge der mit dem PTCA-Ballon erzielten Vordilatation beschränkt werden, um Gefäßverletzungen außerhalb des Bereichs des implantierten Stents zu vermeiden.
- Beim Einführen des Applikationssystems in das Gefäß keinen Underdruck am Applikationssystem anlegen. Dadurch könnte sich der Stent vom Ballon lösen.
- Am Katheter nicht mehr als eine (1) vollständige Drehung durchführen.
- Eine Stentimplantation kann zu einer Dissektion des Gefäßes distal und/oder proximal des Stents führen und einen abrupten/totalen Gefäßverschluss herbeiführen, der zusätzliche Eingriffe erforderlich macht (CABG, nochmalige Dilatation, Setzen zusätzlicher Stents usw.).
- Ein nicht entfalteter Stent darf nur ein einziges Mal in den Führungskatheter zurückgezogen werden. Ein nicht entfalteter Stent darf nach dem Zurückziehen in den Führungskatheter nicht erneut in die Arterie eingeführt werden. Es dürfen darüber hinaus keine weiteren Bewegungen in das distale Ende und aus dem distalen Ende des Führungskatheters heraus durchgeführt werden, da der Stent beschädigt oder verschoben werden kann, wenn er in den Führungskatheter zurückgezogen wird.
- Sollte zu irgendeinem Zeitpunkt beim Entfernen des nicht eingesetzten Koronarstentsystems ein Widerstand spürbar sein, beachten Sie bitte die Schritte in Abschnitt 10.4 *Stent-/Systementfernung*.
- Den Stent nicht expandieren, wenn er nicht richtig im Gefäß positioniert ist (siehe Abschnitt 10.4 *Stent-/Systementfernung*).
- Der Durchmesser des inflatierten Ballons des zu Stententfaltung verwendeten Systems sollte etwa dem Gefäßdurchmesser entsprechen. Ein übergroßer Stent kann eine Gefäßruptur verursachen. Um die vollständige Expansion des Stents sicherzustellen, sollte der Ballon bis zum Mindest-Neundruck gefüllt werden.
- Den auf der Verpackung angegebenen Nennberstendruck (RBP) nicht überschreiten. Ballondruck während des Inflationses überwachen. Die Verwendung eines höheren Drucks als der auf der Verpackung angegebenen Drucks kann zur Ruptur des Ballons mit eventuellem Intimaeinriss und Dissektion führen.
- Obwohl der Ballon des Stentapplikationssystems stark genug ist, um den Stent zu expandieren, ohne zu reißen, könnte ein umlaufender Ballonriss distal zum Stent und vor der vollständigen Stent-Expansion dazu führen, dass der Ballon am Stent festhängt und chirurgisch entfernt werden muss. Im Falle einer Ballonruptur sollte dieser zurückgezogen und ggf. über den Führungsdraht durch einen neuen Dilationskatheter ausgetauscht werden, um den Stent vollständig zu expandieren.
- Den Stent nicht über die in Abschnitt 15.5 *Verfahren zur Stententfaltung* angegebenen Grenzen hinaus dehnen.
- Eine Nachdilatation sollte, soweit sie erforderlich ist, bei hohem Druck mit einem unnachgiebigen Ballon durchgeführt werden.
- Eine unzureichende Expansion des Stents kann dazu führen, dass sich der Stent bewegt. Es muss darauf geachtet werden, die Größe des Stents richtig zu bestimmen, damit der Stent vollständig in Kontakt mit der Arterienwand ist, wenn der Ballon entleert wird. Eine unzureichende Dilatation des Stents muss unbedingt vermieden werden. Siehe Abschnitt 15.0 *Anleitung zum klinischen Gebrauch*.
- Die Implantation eines Stents kann die Durchgängigkeit eines Seitenastes gefährden.
- Methoden zur Rückholung des Stents (Verwendung zusätzlicher Drähte, Schlingen und/oder Zangen) können zu zusätzlichen Verletzungen des Koronargefäßsystems und/oder der Gefäßzugangsstelle führen. Mögliche Komplikationen sind u. a. Blutung, Hämatoembolie oder Pseudoaneurysma.
- Bei der Behandlung mehrerer Läsionen innerhalb desselben Gefäßes die distale Läsion vor der proximalen Läsion mit Stent versehen. Durch eine Stentsetzung in dieser Reihenfolge erbringt sich eine Durchquerung des proximalen Stents beim Setzen des distalen Stents, wodurch die Möglichkeit einer Beschädigung oder Verlagerung des proximalen Stents reduziert wird.
- Der Stentbereich muss die gesamte Läsion/Dissektionsstelle abdecken und es dürfen keine Lücken zwischen den Stents vorhanden sein.
- Wenn mehrere arzneimittel-eluierende Stents erforderlich sind, dürfen nur Stent-Materialien mit einer vergleichbaren Zusammensetzung (z. B. XIENCE™ Everolimus-eluierende Koronarstentsysteme mit dem gleichen Kobalt-Chrom-Stentsubstrat und der gleichen arzneimittel-eluierenden Polymerbeschichtung) verwendet werden. Potenzielle Wechselwirkungen mit anderen arzneimittel-eluierenden bzw. -beschichteten Stents wurden nicht untersucht und sind deshalb zu vermeiden. Die Setzung mehrerer sich berührender Stents aus unterschiedlichen Metallen kann die Möglichkeit für Korrosion *in vivo* erhöhen, wenngleich Korrosionsstests eines Stents aus L-605-CoCr-Legierung zusammen mit einem Stent aus 316L-Edelstahlliegierung *in vitro* zu keiner verstärkten Korrosion zu führen schienen.
- Die Stärke der Abgabe von Medikament und Polymer an den Patienten ist direkt von der Anzahl der implantierten Stents abhängig. Je nach Anzahl der behandelten Gefäße und der Länge der Läsionen können im Patienten bis zu vier Everolimus-eluierende Koronarstents XIENCE PRO^S oder andere Everolimus-eluierende Koronarstents aus der Produktreihe XIENCE (d. h. XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Xpedition™, XIENCE Alpine™, XIENCE Sierra™ und XIENCE Skypoint™) mit einer Länge von ≤ 38 mm implantiert werden. Dies ist insbesondere bei Patienten der Fall, bei denen ein notfallmäßiges Stentverfahren mit zusätzlichen Stents aus der XIENCE

Produktreihe durchgeführt werden muss. Die Verwendung mehrerer Stents aus der XIENCE Produktreihe bewirkt, dass der Patient größere Mengen des Medikaments und des Polymers erhält.

- Die Sicherheit und Wirksamkeit der XIENCE PRO^S Stents bei Patienten mit vorheriger Brachytherapie der Zellsation oder die Verwendung einer Brachytherapie zur Restenose an einer Stelle, die mit XIENCE PRO^S Stents behandelt wurde, wurde nicht nachgewiesen. Sowiht Brachytherapie als auch der implantierte XIENCE PRO^S Stent verändern das arterielle Remodeling. Die potenziell kombinierte Wirkung dieser beiden Behandlungen auf das arterielle Remodeling ist unbekannt.

10.3 Verwendung in Verbindung mit anderen Verfahren

- Die Gefäßvorbereitung bei komplizierten Läsionen kann zwar die Verwendung verschiedener mechanischer Atherektomieinstrumente umfassen, doch wurde die Sicherheit und Wirksamkeit der XIENCE PRO^S Stents mit Verwendung von mechanischen Atherektomieinstrumenten (direktionale Atherektomiekatether, rotationale Atherektomiekatether) oder Laser-Angioplastiekathetern nicht formal in klinischen Studien untersucht.

10.4 Stent-/Systementfernung

- **Entfernung des Stentapplikationssystems vor der Stententfaltung:** Wenn vor der Stententfaltung die Entfernung eines Stentsystems erforderlich ist, sicherstellen, dass der Führungskatheter koaxial zum Stentapplikationssystem positioniert ist, und das Stentapplikationssystem vorsichtig zurück in den Führungskatheter ziehen. Sollte beim Zurückziehen in den Führungskatheter zu irgendeinem Zeitpunkt ein ungewöhnlicher Widerstand spürbar sein, sollten das Stentapplikationssystem und der Führungskatheter als Einheit entfernt werden. Dieser Vorgang sollte unter direkter Durchleuchtungskontrolle erfolgen.
- **Zurückziehen des Stentapplikationssystems/Nachdilatationsballons vom entfalteten Stent:**
 1. Den Ballon deflatieren, indem am Inflationsgerät aspiriert wird. Die Deflation größerer und längerer Ballons dauert länger (bis zu 30 Sekunden) als die kleinerer und kürzerer Ballons. Die Deflation des Ballons mittels Durchleuchtung bestätigen und weitere 10 bis 15 Sekunden warten.
 2. Das Inflationsgerät auf „negativen“ oder „neutralen“ Druck einstellen.
 3. Die Position des Führungskatheters und der Verankerung an Ort und Stelle stabilisieren. Die Positionierung des Führungsdrahts über dem Stentsegment beibehalten.
 4. Das Stentapplikationssystem / den Nachdilatationsballon mit langsamem und stetigem Druck vorsichtig entfernen.
 5. Das rotierende Hämostaseventil festziehen.

Hinweise:

- 1) Wenn während des Zurückziehens des Katheters vom entfalteten Stent Widerstand spürbar wird, folgende Schritte zur Optimierung des Ballonwiedereinfahrtvorgangs ausführen:
 - o Den Ballon erneut auf Nenndruck inflatieren, dann deflatieren und den Druck auf neutral einstellen.
 - o Die vorherigen Schritte 1 bis 5 wiederholen.
 - 2) Sollte nach dem erfolgreichen Zurückziehen des Ballons vom entfalteten Stent zu irgendeinem Zeitpunkt während des Zurückziehens des Stentapplikationssystems oder des Nachdilatationsballons in den Führungskatheter Widerstand spürbar werden, das gesamte System als Einheit entfernen.
- Nichtbefolgen dieser Schritte und/oder Ausüben von übermäßigem Druck auf das Applikationssystem kann zum Verlust oder zur Beschädigung des Stents und/oder von Komponenten des Applikationssystems führen.
 - Falls der Führungsdraht für nachfolgende Zugänge zur Arterie bzw. Läsion verwendet werden muss, den Führungsdraht liegen lassen, während alle anderen Systemkomponenten entfernt werden.

10.5 Nach der Implantation

- Falls ein Durchqueren eines neu entfalteten Stents mit einem Führungsdraht, Ballon, Applikationssystem oder bildgebenden Katheter notwendig ist, vorsichtig vorgehen, damit die Stentgeometrie nicht beeinträchtigt wird.
- Eine anschließende Restenose kann eine wiederholte Dilatation des Arteriensegments, in dem der Stent implantiert wurde, erforderlich machen. Es liegen noch keine Berichte über langfristige Ergebnisse nach wiederholter Dilatation von Stents vor.
- Falls der Patient bildgebende Untersuchungen benötigt, ist der nachstehende Abschnitt 10.10 *Sicherheitsinformationen für Magnetresonanztomographie (MRT)* zu beachten.

10.6 Verwendung bei speziellen Patientengruppen

10.6.1 Schwangerschaft

Schwangerschaftskategorie C: Siehe Abschnitt 10.7.4 *Schwangerschaft*. Es existieren keine relevanten Studien zu Schwangern im Hinblick auf Everolimus oder den XIENCE PRO^S Stent. Auswirkungen auf den sich entwickelnden Fötus wurden nicht untersucht¹.

Dieses Produkt ist nicht an schwangernen Frauen oder an Männern, die versuchen, ein Kind zu zeugen, getestet worden.

Der XIENCE PRO^S Stent sollte bei schwangernen Frauen nur verwendet werden, wenn potenzielle Vorteile des Stents die potenziellen Risiken mehr als aufwiegen.

10.6.2 Stillzeit

Siehe Abschnitt 10.7.5 *Stillzeit*. Es ist nicht bekannt, ob Everolimus in die Muttermilch übergeht. Die Entscheidung, ob vor der Implantation des Stents abgestellt werden soll, muss unter Berücksichtigung der Bedeutung des Stents für die Mutter getroffen werden.

10.6.3 Verwendung bei Kindern

Die Sicherheit und Wirksamkeit des XIENCE PRO^S Everolimus-eluierenden Koronarstents wurde bei Kindern nicht untersucht.

10.7 Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

10.7.1 Wechselwirkungen mit Arzneimitteln oder anderen Stoffen

Everolimus wird vom Cytochrom P4503A4 (CYP3A4) in der Leber und bis zu einem gewissen Grad in der Darmwand umfassend metabolisiert und bildet ein Substrat für den Antipporter P-Glycoprotein (Pgp). Daher können Arzneimittel, die sich ebenfalls auf

¹ Certican® UK SmPC, Afinitor® UK SmPC, Votubia® UK SmPC, Afinitor® US Label und Zortress® US Label. Siehe www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu und www.fda.gov mit den jüngsten Versionen dieser Fachinformationen/Produktbeschreibungen.

die CYP3A4- und Pgp-Stoffwechselwege auswirken, die Absorption und anschließende Elimination von Everolimus beeinflussen. Es ist bekannt, dass mehrere Arzneimittel sich auf die Verstoffwechselung von Everolimus auswirken, und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln können ebenfalls auftreten.

Formale Arzneimittel-Interaktionsstudien wurden mit dem XIENCE PRO^S Stent nicht durchgeführt, da die Exposition gegenüber dem aus dem Stent eluierten Everolimus begrenzt ist. Das Risiko für systemische und lokale Wechselwirkungen in der Gefäßwand darf deshalb nicht außer Acht gelassen werden, wenn der XIENCE PRO^S Stent bei einem Patienten implantiert wird, der ein Arzneimittel mit bekannter Wechselwirkung mit Everolimus einnimmt oder wenn die Entscheidung getroffen wird, eine Behandlung mit einem solchen Arzneimittel bei einem Patienten einzuleiten, dem vor kurzem ein XIENCE PRO^S Stent implantiert wurde.

Wenn es als orales Medikament verschrieben wird, kann Everolimus mit einigen Wirkstoffen oder Nahrungsmitteln interagieren, unter anderem:

- CYP3A4/P-Glycoprotein-Isomym-Inhibitoren
 - Antimykotika (z. B. Fluconazol, Itraconazol, Isitraconazol, Posaconazol, Voriconazol)
 - Makrolidantibiotika (z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin)
 - Calciumkanalblocker (z. B. Verapamil, Nicardipin, Diltiazem)
 - Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir, Atazanavir, Saquinavir, Darunavir, Indinavir, Nelfinavir, Amprenavir, Fosamprenavir)
 - Andere (z. B. Ciclosporin, Nefazodon, Cisaprid, Metoclopramid, Bromocriptin, Cimetidin, Danazol, Sildenafil, Terfenadin, Astemizol, Grapefruit/Grapefruitsaft, Digoxin)
- CYP3A4/P-Glycoprotein-Isomym-Induktoren
 - Antibiotika (z. B. Rifampin, Rifabutin, Ciprofloxacin, Ofloxacin)
 - Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenytoin)
 - Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Efavirenz, Nevirapin)
 - Glucocorticoide (z. B. Dexamethason, Prednison, Prednisolon)
 - HMG-CoA-Reduktasehemmer (z. B. Simvastatin, Lovastatin)
 - Andere (z. B. Johanniskraut)

Ausführliche Informationen über Wechselwirkungen von Arzneimitteln sind auf der neuesten Produktbeschreibung von Everolimus angegeben.¹

10.7.2 Potenzielle Immunsuppression

Everolimus, der Wirkstoff des arzneimittel-eluierenden XIENCE PRO^S Stents, ist ein immunsuppressives Mittel. In der Reihe der klinischen Studien vom Typ SPIRIT und für die Produktreihe XIENCE wurde keine Immunsuppression beobachtet. Jedoch können bei Patienten, denen mehrere XIENCE PRO^S Stents gleichzeitig implantiert werden, die systemischen Konzentrationen von Everolimus möglicherweise zeitweise ein immunsuppressives Niveau erreichen, insbesondere bei Patienten, die zusätzlich eine Leberinsuffizienz haben oder Arzneimittel einnehmen, die CYP3A4 oder P-Glykoprotein hemmen. Daher müssen Patienten, die andere immunsuppressive Mittel nehmen oder das Risiko einer Immunsuppression aufweisen, besonders betrachtet werden.

10.7.3 Potenziell erhöhte Lipidwerte

Die orale Einnahme von Everolimus bei Patienten mit Nierentransplantation und fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom war mit erhöhten Cholesterin- und Triglycerid-Spiegeln im Serum verbunden, die in einigen Fällen behandlungsbedürftig waren. Dieser Effekt wurde bei anhaltender oraler Therapie mit niedrigen und hohen Dosen in dosisabhängiger Weise beobachtet. Bei indikationsgemäßer Verwendung ist die erwartete Abgabe von systemischen Everolimus-Konzentrationen durch den XIENCE PRO^S Stent erheblich niedriger als die Abgabe von Konzentrationen, die gewöhnlich bei Transplantationspatienten auftritt. In den klinischen Studien vom Typ SPIRIT für die Produktreihe XIENCE wurde keine erhöhten Cholesterin- und Triglycerid-Spiegel im Serum beobachtet. Die orale Verabreichung von Everolimus zusammen mit Cyclosporin wurde mit erhöhten Cholesterin- und Triglycerid-Spiegeln im Serum in Verbindung gebracht.

10.7.4 Schwangerschaft

Schwangerschaftskategorie C: Es existieren keine relevanten Studien zu Schwangeren im Hinblick auf Everolimus oder den XIENCE PRO^S Stent.

Auswirkungen auf den sich entwickelnden Fötus wurden nicht untersucht¹. Die Auswirkungen eines ähnlichen Stents, des XIENCE V, auf die pränatale und postnatale Entwicklung von Ratten zeigten keine Unterschiede gegenüber den Kontrollen (siehe Abschnitt 10.8 Karzinogenität, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität). Bei oraler Verabreichung an Tiere in Dosen von 0,1 mg/kg oder darüber hat Everolimus fortpflanzungstoxische Wirkungen gezeigt, darunter Embryotoxizität und Fötotoxizität.

Eine wirksame Empfängnisverhütung sollte vor der Implantation eines XIENCE PRO^S Stents eingelegt und bis ein Jahr nach der Implantation aufrecht erhalten werden. Obwohl keine Kontraindikation besteht, sind Risiken und Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit derzeit noch nicht bekannt.¹

10.7.5 Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Everolimus in die Muttermilch übergeht. Auch wurden die pharmakokinetischen Profile und die Sicherheitsprofile von Everolimus bei Säuglingen nicht mitgeteilt. Dementsprechend sollten Mütter über eventuell schwerwiegende unerwünschte Reaktionen auf Everolimus beim Stillen von Säuglingen aufgeklärt werden. Vor der Implantation des XIENCE PRO^S Stents sollten Entscheidungen getroffen werden, ob das Stillen beendet oder ein alternatives Verfahren vorgenommen wird.

10.8 Karzinogenität, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität

Die Karzinogenität, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität des XIENCE PRO^S Stents wurden nicht untersucht; allerdings wurden Langzeit-Karzinogenitäts- und Teratologie-Studien mit dem ähnlichen XIENCE V Stent durchgeführt. Die Testergebnisse des XIENCE V-Stents, wie unten beschrieben, sind aufgrund des ähnlichen Stentdesigns, der Materialien des Applikationssystems und der identischen Stentbeschichtungstechnologie auch auf den Stent des XIENCE PRO^S Everolimus-eluierenden Koronarstentsystems anwendbar.

Das karzinogene Potential der XIENCE V Stents nach subkutaner Implantation wurde in einer 26-wöchigen Karzinogenitätsstudie in transgenen Mäusen untersucht. Im Verlauf der Studie gab es keine auffälligen klinischen Beobachtungen, die auf eine karzinogene Wirkung der Testgruppe (XIENCE V Stent) schließen ließen. Die Testgruppe zeigte keine erhöhte Inzidenz an neoplastischen Läsionen im Vergleich zur Negativkontrollgruppe. Die Positivkontrollgruppe und die experimentelle Positivkontrollgruppe zeigten jedoch eine deutliche Zunahme der Inzidenz neoplastischer Läsionen im Vergleich zur Test- oder Negativkontrollgruppe. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie scheint der XIENCE V Stent nach 26 Wochen Implantationszeit in transgenen Mäusen nicht karzinogen zu sein.

¹ Certican[®] UK SmPC, Afinitor[®] UK SmPC, Votubia[®] UK SmPC, Afinitor[®] US Label und Zortress[®] US Label. Siehe www.MHRA.gov.uk, www.europa.eu und www.fda.gov mit den jüngsten Versionen dieser Fachinformationen/Produktbeschreibungen.

Für den XIENCE V Stent wurden Genotoxizitätsstudien in Säugetierzellen und Bakterien durchgeführt. Diese Studien umfassten Genmutationen in Bakterien (Ames-Test), Genmutationen in Säugetierzellen (Chromosomenaberration), Test auf Klastogenität in Säugetierzellen und Säugetier-Erythrozyten-Mikronukleustest. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studien ist der XIENCE V Stent nicht genotoxisch.

Darüber hinaus wurde eine Studie zur Reproduktionstoxizität (Teratologie) an weiblichen Sprague-Dawley-Ratten durchgeführt. Der XIENCE V Stent hatte keinen Einfluss auf die Fertilität oder Reproduktionsfähigkeit von weiblichen Sprague-Dawley Ratten. Es gab keinen statistischen Unterschied zwischen dem Prüfprodukt (XIENCE V Stent) und dem Kontrollsystem in Bezug auf einen der ausgewerteten Parameter. Das Prüfprodukt hatte keinen Einfluss auf die Würflgröße und verursachte keinen Anstieg der *In-utero*-Sterblichkeit. Außerdem wurde in dieser Studie keine Reproduktionstoxizität durch den XIENCE V-Stent bei den Nachkommen festgestellt.

10.9 Eingeschränkte Stoffe

Mindestens ein Bestandteil dieses Produkts enthält den folgenden als CMR 1B eingestuftes Stoff in einer Konzentration von über 0,1 Gewichtsprozent:

Kobalt; in Chemical Abstracts Service (CAS)-Nr. 7440-48-4; EG-Nr. 231-158-0.

Nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft verursachen Medizinprodukte aus kobalthaltigen Edelmetalllegierungen kein erhöhtes Krebsrisiko und wirken sich nicht nachteilig auf die Fortpflanzung aus.

10.10 Sicherheitsinformationen für Magnetresonanztomographie (MRT)

Nicht-klinische Tests haben gezeigt, dass der XIENCE PRO^S Stent in einfachen oder überlappenden Konfigurationen von bis zu 71 mm Länge bedingt MRT-kompatibel ist. Patienten mit diesem Produkt können sich unter den folgenden Bedingungen schnell einem Scan in einem MRT-System unterziehen:

- Statisches Magnetfeld von 1,5 Tesla oder 3 Tesla
- Maximale Slice-Rate der Gradientenfelder von 200 T/m/s pro Achse
- Maximales räumliches Gradientenfeld von 3000 Gauß/cm (30 T/m)
- Maximale, für das MRT-System berichtete, über den ganzen Körper gemittelte, spezifische Absorptionsrate (SAR) von 2,0 W/kg (normaler Betriebsmodus)

Unter den oben definierten Scan-Bedingungen ist zu erwarten, dass der XIENCE PRO^S Stent nach 15 Minuten kontinuierlichen Scannens einen maximalen Temperaturanstieg von weniger als 4,5 °C erzeugt.

Bei nicht-klinischen Tests reicht das vom Produkt verursachte Bildartefakt bei Bildgebung mit einer Gradientenecho- oder Spin-Echo-Pulssequenz und einem 3-Tesla-MRT-System etwa 6 mm über den XIENCE PRO^S Stent hinaus.

Der XIENCE PRO^S Stent sollte in dieser MRT-Umgebung nicht migrieren. Es wurden keine nicht-klinischen Tests bei Stärken von über 3 Tesla durchgeführt, um die Möglichkeit der Stentmigration oder -erwärmung zu beurteilen. MRT kann unmittelbar nach der Implantation des XIENCE PRO^S Stents bei 1,5 oder 3 Tesla durchgeführt werden.

11.0 MÖGLICHE KOMPLIKATIONEN

Folgende Komplikationen können u. a. aus PCI-Behandlungsverfahren und der Implantation eines Stents in nativen Koronararterien resultieren:

- Allergische Reaktion auf bzw. Überempfindlichkeit gegenüber Latex, Kontrastmittel(n), Anästhesie, Produktmaterialien (Kobalt, Chrom, Nickel, Wolfram, Methacryl- und Fluorpolymer) sowie Arzneimittelreaktionen auf Everolimus, Gerinnungshemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer
- Komplikationen beim Gefäßzugang, die Transfusionen oder eine Gefäßreparatur erfordern, einschließlich:
 - Reaktionen an der Katheterstelle
 - Blutungen (Ekchymose, Sickerblutung, Hämatom, Hämorrhagie, retroperitoneale Hämorrhagie)
 - Arteriovenöse Fisteln, Pseudoaneurysma, Aneurysma, Dissektion, Perforation/Durchbruch
 - Embolie (Luft, Gewebe, Plaque, thrombotisches Material oder Instrument)
 - Periphere Nervenschädigung
 - Periphere Ischämie
- Komplikationen der Koronararterie, die einen zusätzlichen Eingriff erfordern können, u. a.:
 - Totalverschluss oder abrupter Verschluss
 - Arteriovenöse Fisteln, Pseudoaneurysma, Aneurysma, Dissektion, Perforation/Durchbruch
 - Gewebeverfall/Plaqueschiebung
 - Embolie (Luft, Gewebe, Plaque, thrombotisches Material oder Instrument)
 - Koronararterien- oder Stenthrombose (akut, subakut, spät, sehr spät)
 - Stenose oder Restenose
- Perikardiale Komplikationen, die einen zusätzlichen Eingriff erfordern können, u. a.:
 - Herztamponade
 - Perikarderguss
 - Perikarditis
- Kardiale Arrhythmien (einschließlich unspezifische, Erregungsleitungsstörungen, atrialen oder ventrikulären Arrhythmien)
- Ischämische Erkrankungen des Herzens, beispielsweise:
 - Myokardiale Ischämie
 - Myokardinfarkt (einschließlich akut)
 - Koronararterienspasmus
 - Instabile oder stabile Angina pectoris
- Schlaganfall/zerebrovaskulärer Unfall (CVA) und transitorische ischämische Attacke (TIA)
- System-Organversagen:
 - Herz- und Atemstillstand
 - Herzversagen
 - Herz-Kreislaufversagen (einschließlich Lungenödem)
 - Niereninsuffizienz/-versagen
 - Schock
- Blutung
- Blutzelstörungen (einschließlich Heparin-bedingter Thrombozytopenie [HIT])
- Hypotonie/Hypertonie
- Infektionen
- Übelkeit und Erbrechen
- Zuckungen, Benommenheit und Ohnmacht
- Brustschmerzen
- Fieber
- Schmerz
- Tod

Komplikationen im Zusammenhang mit der täglichen oralen Verabreichung von Everolimus in Dosen von 1,5 mg bis 10 mg täglich finden Sie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) und in den Beipackzetteln des Medikaments.¹ Die nachstehend beschriebenen Risiken schließen die zu erwartenden Komplikationen ein, die für herzkranke Patientengruppen in den Abschnitten zu Kontraindikationen, Warnhinweisen und Vorsichtsmassnahmen in der Everolimus-Produktbeschreibung und Fachinformation (SmPC) genannt werden und/oder in Häufigkeiten von $\geq 10\%$ in klinischen Studien bei der oralen Verabreichung von Everolimus für verschiedene Indikationen beobachtet wurden. Bitte die Fachinformation (SmPC) und Produktbeschreibung¹ der Arzneimittel beachten, die weitere Angaben auch zu selteneren Komplikationen enthalten:

- Bauchschmerzen
- Anämie
- Angiodödem (erhöhtes Risiko bei gleichzeitiger Verwendung von Angiotensin-konvertierendem Enzym-Inhibitor [ACE])
- Arterielle thrombotische Ereignisse
- Blutungen und Koagulopathie (einschließlich hämolytisch-urämisches Syndrom [HUS], thrombotisch-thrombozytopenische Purpura [TTP] und thrombotische Mikroangiopathie – erhöhtes Risiko bei gleichzeitiger Verwendung von Cyclosporin)
- Verstopfung
- Husten
- Diabetes mellitus
- Durchfall
- Dyspnoe
- Embryonale/fötale Toxizität
- Erythem
- Erythroderma
- Kopfschmerzen
- Leberarterienfibrinose (HAT)
- Lebererkrankungen (einschließlich Hepatitis und Gelbsucht)
- Überempfindlichkeit gegen den Everolimus-Wirkstoff oder andere Rapamycin-Derivate
- Hypertonie
- Infektion (Bakterien-, Pilz-, Virus- oder Protozoen-Infektionen, einschließlich Infektionen mit opportunistischen Pathogenen). Polymyovirus-assoziierte Nephropathie (PVAN), JC-Virus-assoziierte, progressive multiple Leukoencephalopathie (PML). Es wurden tödliche Infektionen und Sepsis bei Patienten mit oraler Gabe von Everolimus berichtet.
- Arterielle und venöse Nierenfibrinose
- Veränderungen von Laborwerten (Anstieg von Serumkreatinin, Proteinurie, Hypokaliämie, Hyperkaliämie, Hyperglykämie, Dyslipidämie einschließlich Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie; pathologische Ergebnisse bei Leberfunktionstests: Abnahme von Hämoglobin, Lymphozyten, neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten)
- Lymphom und Hautkrebs
- Männliche Infertilität
- Menstruationsunregelmäßigkeiten
- Übelkeit
- Nephrotoxizität (in Kombination mit Cyclosporin)
- Nichtinfektiöse Pneumonitis (einschließlich interstieller Lungenerkrankung)
- Mundulzera
- Schmerz
- Pankreatitis
- Perikarderguss
- Peripheres Ödem
- Pleuraerguss
- Pneumonie
- Pyrexie
- Ausschlag
- Nierenversagen
- Infektion der oberen Atemwege
- Harnwegsinfektion
- Venöse Thromboembolie
- Erbrechen
- Wundheilungsstörungen (einschließlich Wundinfektionen und Lymphozele)

12.0 MELDEN VON KOMPLIKATIONEN

Der Benutzer und/oder Patient sollte jedem ernsthaften Vorfall, der im Zusammenhang mit diesem XIENCE PRO^{™S} Everolimus-eluierenden Koronarstentsystem aufgetreten ist, dem Hersteller und der zuständigen Behörde des europäischen Mitgliedstaates melden, in dem er ansässig ist.

13.0 KURZBERICHT ÜBER SICHERHEIT UND KLINISCHE LEISTUNG

Eine Zusammenfassung zur Sicherheit und klinischen Leistung (SSCP) dieses Produkts steht unter <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> zur Verfügung. Suchen Sie das Produkt mithilfe der in Tabelle 1-1 angegebenen Basic UDI-DI. Dort wird die SSCP seit Einführung der Europäischen Datenbank für Medizinprodukte (EUDAMED) verwaltet.

14.0 PATIENTENAUSWAHL UND BEHANDLUNG

14.1 Individuelle Anpassung der Behandlung

Die oben beschriebenen Risiken und Vorteile sollten für jeden Patienten abgewogen werden, bevor ein Produkt der XIENCE[™] EECSS-Produktreihe verwendet wird. Bei der Patientenauswahl sollte auch das Risiko einer Thrombozytenaggregationshemmung in Betracht gezogen werden. Besondere Aufmerksamkeit muss Patienten mit vor kurzem aufgetretener aktiver Gastritis oder einer gastroduodenalen Ulkuserkrankung gewidmet werden.

In Kombination mit dem XIENCE EECSS sind Thrombozytenaggregationshemmer zu verwenden, gemäß den Leitlinien des American College of Cardiology, der American Heart Association, der Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (ACC/AHA/SCAI) und der European Society of Cardiology (ESC). Der Arzt sollte bei der Auswahl der spezifischen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern/Antikoagulantien generell die aus den zahlreichen klinischen Nachweisen zu XIENCE-Stents gewonnenen Informationen, die aktuelle Fachliteratur zu arzneimittel-eluierenden Stents, die aktuellen Richtlinien und die spezifischen Erfordernisse des jeweiligen Patienten heranziehen.

Die geltenden Richtlinien für einen Abbruch der dualen Antiplättchentherapie (DAPT) werden empfohlen und sollten befolgt werden. Die Entscheidung bzgl. DAPT-Unterbrechung oder -Abbruch liegt beim behandelnden Arzt unter Berücksichtigung des Patientenzustands. Falls die Unterbrechung oder der Abbruch von DAPT unvorhergesehen zu einem Zeitpunkt auf einem

Monat nach der Implantation des XIENCE Koronarstents notwendig wird, zeigen zweijährige Daten der klinischen Tests zu XIENCE Koronarstents eine geringe Stentthromboseraten und kein erhöhtes Risiko einer Stentthrombose. Darüber hinaus weist die Produktreihe der XIENCE-Stents eine niedrige Stentthromboseaten innerhalb von 1–6 Monaten bei HBR-Patienten mit einer DAPT-Dauer von 1 Monat (bis zu 28 Tagen) nach PCI auf.

Es ist sehr wichtig, dass der Patient die Empfehlungen in Bezug auf die Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern nach dem Eingriff beachtet. Ein vorzeitiges Absetzen der verschriebenen Thrombozytenaggregationshemmer könnte das Risiko von Thrombose, Myokardinfarkt oder Tod erhöhen. Wenn vor der PCI ein chirurgischer oder zahnmedizinischer Eingriff erwartet wird, welcher einen vorzeitigen Abbruch der Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern erfordert, sollten der ausführende Arzt und der Patient gründlich überdenken, ob ein arzneimittelulierender Stent und die zugehörige empfohlene Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern die angemessene PCI ist. Sollte nach der PCI ein chirurgischer oder zahnmedizinischer Eingriff empfohlen werden, sollten die Risiken und Vorteile des Verfahrens mit den möglichen Risiken in Verbindung mit dem vorzeitigen Abbruch der Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern abgewogen werden.

Patienten, bei denen die Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern aufgrund starker aktiver Blutung vorzeitig abgebrochen werden muss, sollten gründlich im Hinblick auf kardiale Ereignisse überwacht werden, und die Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern sollte nach Stabilisierung im Ermessen der behandelnden Ärzte so bald wie möglich wieder aufgenommen werden.

15.0 ANLEITUNG ZUM KLINISCHEN GEBRAUCH

15.1 Inspektion vor der Verwendung

- Die sterile Verpackung vor dem Öffnen sorgfältig inspizieren und die sterile Barriere auf Schäden überprüfen. Nicht verwenden, wenn die Integrität der sterilen Packung beeinträchtigt wurde.
- Nach Ablauf des „Verwendbar bis“-Datums nicht mehr verwenden.
- Den Folienbeutel aufziehen und den inneren Beutel entnehmen.
Hinweis: Die äußere Oberfläche des inneren Beutels ist NICHT steril. Den inneren Beutel öffnen und auf aseptische Weise das Produkt in den sterilen Bereich bringen.
- Das XIENCE PRO™'s ECSSS vorsichtig aus der Packung nehmen und vor der Verwendung auf Verbiegungen, Knicke und andere Schäden überprüfen. Kontrollieren, ob sich der Stent zwischen den röntgendichten Ballonmarkierungen befindet. Nicht verwenden, falls irgendwelche Defekte erkennbar sind. Den Stent jedoch nicht manipulieren, berühren oder anderweitig handhaben, da dies die Beschichtung beschädigen, den Stent kontaminieren oder vom Applikationsballon lösen kann.

Hinweis: Den Katheter nicht weiter verwenden, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Verwendung des XIENCE PRO[®] ECSSS der proximale Schaft aus Edelmetall verbogen oder abgelenkt ist.

15.2 Erforderliche Materialien

- Geeignete Arterienchleuse
- Geeignete(r) Führungskatheter
- 2–3 Spritzen (10–20 cc)
- 1000 U/500 cc heparinisierte physiologische Kochsalzlösung (HepNS)
- Rotierendes Hämostaseventill mit einem geeigneten Mindest-Innendurchmesser (2,44 mm [0,096 Zoll])
- Führungsdraht von 0,36 mm (0,014 in.) x 175 cm (Mindestlänge)
- Torquer
- Führungsdraht-Einführhilfe
- Kontrastmittel, im Verhältnis 1:1 mit heparinisierte physiologischer Kochsalzlösung verdünnt
- Inflationsgerät
- Angioplastieballon in geeigneter Größe zur Vordilatation
- Unnachgiebiger Angioplastieballon in geeigneter Größe
- Dreiwegesperhahn
- Geeignete Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer

15.3 Vorbereitung

15.3.1 Entnahme aus der Verpackung

Hinweis: Der Folienbeutel ist keine sterile Barriere. Der innere Header-Beutel innerhalb des Folienbeutels ist die sterile Barriere. Nur der Inhalt des inneren Beutels sollte als steril angesehen werden. Die äußere Oberfläche des inneren Beutels ist NICHT steril.

- Das Applikationssystem zur Vorbereitung vorsichtig aus dem Schutzschlauch nehmen. Bei Verwendung eines Rapid Exchange (RX) Systems das Hypotube beim Entnehmen nicht biegen oder knicken.
- Den Produktmandrin und die Schleuse des Stents entfernen, indem der Katheter genau proximal zum Stent (an der Stelle der proximalen Ballonverbindung) gegriffen und mit der anderen Hand der Stentschutz vorsichtig distal abgezogen wird. Wenn beim Entfernen von Produktmandrin und Schleuse des Stents ungewöhnlicher Widerstand spürbar ist, dieses Produkt nicht verwenden und durch ein anderes ersetzen. Für das ungenutzte Gerät das Verfahren zum Produktrückversand befolgen.

15.3.2 Spülen des Führungsdrahtlumens

- Führungsdrahtlumen mit HepNS spülen, bis Flüssigkeit aus der Austrittskerbe des Führungsdrahts fließt.

Hinweis: Die Manipulation des Stents beim Spülen des Führungsdrahtlumens vermeiden, da dadurch die Setzung des Stents am Ballon beeinträchtigt werden kann.

15.3.3 Vorbereitung des Applikationssystems

- Inflationsgerät/Spritze mit verdünntem Kontrastmittel füllen.
- Ein(e) Inflationsgerät/Spritze mit dem Sperrhahn verbinden; diesen mit dem Inflationsanschluss des Produkts verbinden. Den Schaft (Hypotube) des Produkts beim Verbinden des Inflationsgeräts/der Spritze nicht verbiegen.
- Applikationssystem mit nach unten weisender Spitze vertikal ausrichten.
- Sperrhahn zum Applikationssystem öffnen und 30 Sekunden aspirieren; zum Füllen mit Kontrastmittel den Druck wieder auf neutral bringen.
- Sperrhahn zum Applikationssystem schließen und sämtliche Luft aus dem Inflationsgerät bzw. der Spritze entfernen.
- Schritte 3 bis 5 wiederholen, bis alle Luft entfernt ist. Wenn weiterhin Blasen vorhanden sind, das Produkt nicht verwenden.
- Falls eine Spritze verwendet wurde, jetzt ein vorbereitetes Inflationsgerät an den Sperrhahn anschließen.
- Sperrhahn zum Applikationssystem öffnen.
- System auf neutral belassen.

Hinweis: Beim Einführen des Applikationssystems in das Gefäß das Applikationssystem keinem Unterdruck aussetzen. Dadurch könnte sich der Stent vom Ballon lösen.

Hinweis: Falls Luftblasen im Schaft sichtbar sind, Schritte 3 bis 5 in *Abschnitt 15.3.3 Vorbereitung des Applikationssystems* wiederholen, um eine ungleichmäßige Stentexpansion zu verhindern.

15.4 Verfahren zur Stentapplikation

- Die Gefäßzugangsstelle unter Befolgung von Standardverfahren vorbereiten.
- Die Entscheidung, die Läsion mit einem Ballon entsprechender Größe vorzudilatieren, sollte auf Grundlage der Merkmale von Patient und Läsion getroffen werden.
Falls eine Vordilatation durchgeführt wird, sollte die Länge der mit dem PTCA-Ballon erzielten Vordilatation beschränkt werden, um Gefäßverletzungen außerhalb des Bereichs des XIENCE PRO[®] Stents zu vermeiden.
- Für lange Läsionen die Stentgröße entsprechend dem Durchmesser des am weitesten distal gelegenen Gefäßabschnitt wählen.
- Hinweis:** Bei der Auswahl zwischen zwei Stent-Durchmessern für eine enge Läsion den Stent mit geringerem Durchmesser wählen und infatieren. Siehe Produktetikett bzgl. Informationen zur Eignung.
- Den neutralen Druck auf das mit dem Applikationssystem verbundene Inflationsgerät aufrecht erhalten. Das rotierende Hämostaseventill so weit wie möglich öffnen.
- Das Applikationssystem auf den proximalen Abschnitt des Führungsdrahts schieben, während die Position des Führungsdrahts über der Zielläsion beibehalten wird.
- Das Applikationssystem vorsichtig in den Führungskatheter und über den Führungsdraht zur Zielläsion schieben. Bei Verwendung eines Rapid-Exchange-Systems (RX) anpassen, dass der Schaft (Hypotube) gerade bleibt. Die Stabilität des Führungskatheters beachten, bevor das Stentsystem in die Koronararterie geschoben wird.

Hinweis: Wenn vor dem Austritt des Stents aus dem Führungskatheter ungewöhnlicher Widerstand spürbar ist, den Versuch nicht erzwingen. Der Widerstand kann auf ein Problem hindeuten und übermäßige Kraftaufwendung kann zur Beschädigung oder Dislokation des Stents führen. Die Positionierung des Führungsdrahts über der Läsion beibehalten und das Applikationssystem und den Führungskatheter als Einheit entfernen.

- Das Applikationssystem unter direkter Durchleuchtungskontrolle über den Führungsdraht zur Zielläsion schieben. Die röntgendichten Ballonmarkierungen zur Positionierung des Stents über der Läsion verwenden. Eine Angiographie zur Bestätigung der Position des Stents durchführen. Falls die Position des Stents nicht optimal ist, sollte er vorsichtig umpositioniert oder entfernt werden (siehe *Abschnitt 15.6 Verfahren zur Entfernung*). Die Ballonmarkierungen zeigen sowohl die Kanten des Stents als auch die Schultern des Ballons an. Der Stent sollte nicht aufgedehnt werden, wenn der Stent nicht korrekt in der Zielläsion positioniert ist.

Hinweis: Wenn vor der Stententfaltung die Entfernung eines Stentsystems erforderlich ist, sicherstellen, dass der Führungskatheter koaxial zum Stentapplikationssystem positioniert ist, und das Stentapplikationssystem vorsichtig zurück in den Führungskatheter ziehen. Sollte beim Zurückziehen des Stents in den Führungskatheter zu irgendeinem Zeitpunkt ein ungewöhnlicher Widerstand spürbar sein, sollten das Stentapplikationssystem und der Führungskatheter als Einheit entfernt werden. Dieser Vorgang sollte unter direkter Durchleuchtungskontrolle erfolgen.

- Das rotierende Hämostaseventill festziehen. Der Stent kann nun entfaltet werden.

15.5 Verfahren zur Stententfaltung

VORSICHT: Siehe Tabelle 3.1: *In-vitro*-Produktspezifikationen für Stent-Durchmesser, Nenndruck und Nennderdruck (RBP).

- Vor der Entfaltung mithilfe der röntgendichten Ballonmarkierungen die korrekte Position des Stents in Bezug auf die Zielläsion bestätigen.
- Den Stent durch langsame Steigerung des Applikationssystemdrucks in Inkrementen von 2 atm alle 5 Sekunden entfalten, bis er vollständig aufgedehnt ist. Den Stent durch Infation bis mindestens zum Nenndruck expandieren. Eine allgemein akzeptierte Praxis besteht darin, einen anfänglichen Entfaltungsdruck zu verwenden, mit dem ein Innendurchmesser des Stents im Verhältnis von 1,1 zum Durchmesser des Referenzgefäßes erreicht wird.
- Für lange Läsionen die Stentgröße entsprechend dem am weitesten distal gelegenen Gefäßabschnitt wählen und den Stent mindestens bis zum Nenndruck expandieren. Den Druck 30 Sekunden lang aufrechterhalten. Falls erforderlich, kann erneut oder weiterhin Druck auf das Applikationssystem ausgeübt werden, um eine vollständige Apposition des Stents an der Arterienwand sicherzustellen.
- Druck zur vollständigen Expansion des Stents weitere 30 Sekunden lang aufrechterhalten. Die Expansion des Stents sollte mittels Durchleuchtung kontrolliert werden, um den optimalen Stent-Durchmesser im Vergleich zum proximalen und distalen Durchmesser der nativen Koronararterie (Referenzgefäßdurchmesser) korrekt beurteilen zu können. Zur optimalen Expansion und korrekten Anlagerung muss der Stent vollständig in Kontakt mit der Arterienwand sein.

Hinweis: Siehe *Abschnitt 15.6 Verfahren zur Entfernung* für Anweisungen zur Entnahme des Stentapplikationssystems.

- Falls erforderlich, kann erneut oder weiterhin Druck auf das Applikationssystem ausgeübt werden, um eine vollständige Apposition des Stents an der Arterienwand sicherzustellen.
- Hinweis:** Den auf dem Etikett angegebenen RBP von 16 atm (1621 kPa) nicht überschreiten.
- Die gesamte Läsion und den mit dem Ballon behandelten Bereich (einschließlich Dissektionen) vollständig mit dem XIENCE PRO[®] Stent abdecken und proximal und distal zur Läsion einen angemessenen Überstand des Stents in gesundes Gewebe vorsehen.
- Deflatieren Sie den Ballon, indem Sie 30 Sekunden lang negativ am Inflationsgerät ziehen. Komplette Ballondeflation bestätigen, bevor versucht wird, das Applikationssystem zu bewegen. Wenn beim Zurückziehen des Stentapplikationssystems ungewöhnlicher Widerstand spürbar ist, besonders auf die Position des Führungsdrähters achten.

Hinweis: Siehe *Abschnitt 15.6 Verfahren zur Entfernung* für Anweisungen zur Entnahme des Stentapplikationssystems.

- Stentposition und -entfaltung mithilfe von Standard-Angiographietechniken bestätigen. Für optimale Ergebnisse sollte das gesamte verengte Segment der Arterie vom Stent abgedeckt werden. Die Expansion des Stents sollte mittels Durchleuchtung visualisiert werden, um den optimalen Durchmesser des expandierten Stents im Vergleich zum proximalen und distalen Durchmesser der Koronararterie korrekt beurteilen zu können. Zur optimalen Expansion muss der Stent vollständig in Kontakt mit der Arterienwand sein. Der Kontakt des Stents mit der Wand sollte mittels routinemäßiger Angiographie, intraskulärem Ultraschall (IVUS) oder optischer Kohärenztomographie (OCT) verifiziert werden.

- Falls der Durchmesser des aufgedehnten Stents in Bezug auf den Referenzgefäßdurchmesser noch nicht ausreichend, kann ein größerer Ballon benutzt werden, um den Stent weiter aufzudehnen. Falls die erste angiographische Darstellung suboptimal ist, kann der Stent mithilfe eines dünnen, nichtnachgiebigen Hochdruck-Balloon Dilatationskatheters weiter aufgedehnt werden. Falls dies erforderlich ist, sollte das gestentete Segment erneut vorsichtig mit einem probierten Führungsdraht passiert werden, um eine Beeinträchtigung der Stentprothesengeometrie zu vermeiden. Entfaltete Stents dürfen nicht in unzureichend dilatiertem Zustand belassen werden.

VORSICHT: Den Stent nicht über die folgenden Grenzwerte hinaus dilatieren:

Nominaler Stentdurchmesser	Dilatationsgrenze
2,0 mm – 3,25 mm	3,75 mm
3,5 mm – 4,0 mm	5,5 mm

- Wenn mehr als ein XIENCE PRO[®] Stent zur Abdeckung der Läsion und des vom Ballon behandelten Bereichs erforderlich ist, ist eine angemessene Überlappung der Stents anzuraten, um das Risiko von Lücken-Restenose zu vermeiden. Um sicherzustellen, dass zwischen den Stents keine Lücken bestehen, sollten die Ballonmarkierungsstreifen des zweiten XIENCE PRO[®] Stents vor dessen Entfaltung innerhalb des entfalteten ersten Stents positioniert werden.
- Die Stentposition und die Angiographieergebnisse erneut bestätigen. Inflationen wiederholen, bis die optimale Stententfaltung erreicht ist.

15.6 Verfahren zur Entfernung

Zurückziehen des Stentapplikationskatheters vom entfalteten Stent:

- Den Ballon deflatieren, indem am Inflationsgerät aspiriert wird. Die Deflation größerer und längerer Ballons dauert länger (bis zu 30 Sekunden) als die kleinerer und kürzere Ballons. Die Deflation des Ballons mittels Durchleuchtung bestätigen und weitere 10 bis 15 Sekunden warten.
 - Das Inflationsgerät auf Unterdruck oder neutralen Druck stellen.
 - Die Position des Führungskatheters direkt außerhalb des Koronararterienostiums mit der Verankerung an Ort und Stelle stabilisieren. Die Positionierung des Führungsdrahts über dem Stentsegment beibehalten.
 - Das Stentapplikationssystem mit langsamem und stetigem Druck vorsichtig entfernen.
 - Das rotierende Hämostaseventill zudrehen.
- Wenn beim Zurückziehen des Stentapplikationskatheters Widerstand spürbar ist, folgende Schritte zur Optimierung des Ballonwiedereinfaltvorgangs durchführen:**
- Den Ballon erneut bis zum Nenndruck expandieren.
 - Die vorherigen Schritte 1 bis 5 wiederholen.

Nach Zurückziehen des Stentapplikationssystems: Bestätigung der Stententfaltung:

- Stentposition und -entfaltung mithilfe von Standard-Angiographietechniken bestätigen. Für optimale Ergebnisse sollte das gesamte verengte Segment der Arterie vom Stent abgedeckt werden. Die Expansion des Stents sollte mittels Durchleuchtung visualisiert werden, um den optimalen Durchmesser des expandierten Stents im Vergleich zum proximalen und distalen Durchmesser der Koronararterie korrekt beurteilen zu können. Zur optimalen Expansion muss der Stent vollständig in Kontakt mit der Arterienwand sein. Der Kontakt des Stents mit der Wand sollte mittels routinemäßiger Angiographie, intraskulärem Ultraschall (IVUS) oder optischer Kohärenztomographie (OCT) verifiziert werden.
- Wenn mehr als ein XIENCE PRO[®] Stent zur Abdeckung der Läsion und des vom Ballon behandelten Bereichs erforderlich ist, ist eine angemessene Überlappung der Stents anzuraten, um das Risiko von Lücken-Restenose zu vermeiden.
- Um sicherzustellen, dass zwischen den Stents keine Lücken bestehen, sollten die Ballonmarkierungsstreifen des zweiten XIENCE PRO[®] Stents vor dessen Entfaltung innerhalb des entfalteten ersten Stents positioniert werden.
- Die Stentposition und die Ergebnisse der Angiographie noch einmal bestätigen, um den Stentbereich zu beurteilen. Inflationen wiederholen, bis die optimale Stententfaltung erreicht ist. Falls eine nachträgliche Dilatation erforderlich ist, muss der endgültige Stent-Durchmesser dem Referenzgefäßdurchmesser entsprechen. Sicherstellen, dass die Stentwand Kontakt mit der Arterienwand hat.

15.7 Dilatation der Stentsegmente nach Entfaltung

- Eine unzureichende Dilatation des Stents muss unbedingt vermieden werden.
- Wenn die Größe des entfalteten Stents weiterhin für den Gefäßdurchmesser unangemessen ist oder kein vollständiger Kontakt zur Gefäßwand vorliegt, kann ein größerer Ballon verwendet werden, um den Stent weiter aufzudehnen. Der Stent kann mithilfe eines dünnen, nicht überdehnbaren Hochdruck-Balloonkatheters weiter aufgedehnt werden. Falls dies erforderlich ist, sollte das gestentete Segment erneut vorsichtig mit einem probierten Führungsdraht passiert werden, um eine Verschiebung des Stents zu vermeiden. Der Ballon sollte innerhalb des Stents zentriert sein und nicht über den gestenteten Bereich hinausragen.

VORSICHT: Den Stent nicht über die in *Abschnitt 15.5 Verfahren zur Stententfaltung angegebenen Grenzen hinaus dehnen.*

15.8 Patienten-Implantationskarte

Der Arzt bzw. die Klinik muss die Patienten-Implantationskarte wie folgt ausfüllen bzw. vervollständigen:

- Die Felder mit der Patientenidentifizierungsnummer (Vorderseite der Karte), den Informationen zu Klinik oder Arzt, Adresse und Kontaktnummer sowie dem Implantationsdatum auf der Implantationskarte (Rückseite der Karte) ausfüllen.
- Die abziehbaren Aufkleber vom Produktetikett auf der Karte anbringen.

Dem Patienten ist vor der Entlassung die **vollständige** Patientenimplantationskarte auszuhandigen.

16.0 KLINISCHE STUDIEN DER REIHEN SPIRIT UND XIENCE

Das XIENCE PRO™'s ECSSS basiert auf den Vorgängerprodukten XIENCE V™ ECSSS, XIENCE PRIME™ ECSSS, XIENCE Xpedition™ ECSSS und XIENCE ALPINE™ ECSSS.

Der XIENCE PRO[®] ECSSS verwendet eine vergleichbare Stent-Plattform, dieselbe Formulierung der Medikamentenbeschichtung, denselben Medikamenten-Primer und einen vergleichbaren Medikamenten-Gesamtgewicht sowie dieselben Stent-Ballon-Kontakmaterialien wie der XIENCE PRIME ECSSS, XIENCE Xpedition ECSSS und XIENCE Alpine ECSSS.

Der XIENCE PRO[®] EECSS unterscheidet sich vom XIENCE Alpine EECSS hinsichtlich des Stentapplikationssystems. Das XIENCE PRO[®] Stentapplikationssystem verwendet dasselbe Funktionsprinzip und dieselben Materialien wie andere Abbott Vascular RX Stentsysteme und Koronar-Dilatationskatheter.

Im Vergleich mit dem XIENCE V EECSS und dem XIENCE PRIME EECSS hat das XIENCE PRO[®] EECSS dieselbe Stent-Sicherheitspezifikation, dieselbe Stentpositionierung auf dem Ballon zwischen den Ballonmarkierungen, ein ähnliches Spitzen-Einführungsprofil und eine vergleichbare Länge der Verjüngung für XIENCE PRO[®] in Stentgrößen bis zu 28 mm Länge. Aufgrund der ähnlichen Beschaffenheit des Stents XIENCE PRO[®] im Vergleich zu Stents XIENCE PRIME und XIENCE V kann vorhergesagt werden, dass die Leistung des XIENCE PRO[®] EECSS derjenigen der Stents XIENCE V und XIENCE PRIME ähnelt. Daher werden in diesem Abschnitt die klinischen Studiendaten für Stents XIENCE V und XIENCE PRIME zusammengefasst.

16.1 Klinische Studien vor Markteinführung

Die grundlegende Sicherheit und Wirksamkeit des XIENCE V Stents wurde anhand einer Reihe von klinischen Studien vor Markteinführung bestätigt. SPIRIT III RCT war die zentrale randomisierte klinische Studie (RCT), mit der die Nichtunterlegenheit des XIENCE V Stents ggü. dem Stent TAXUS[®] Express² (TAXUS-Stent) gezeigt wurde. Die SPIRIT IV Studie ist eine prospektive, randomisierte, aktiv-kontrollierte, einfach verblindete, multizentrische Beurteilung des XIENCE V Stents im Vergleich zum TAXUS Express Stent (TAXUS Stent) bei der Behandlung von bis zu drei *De-novo*-Läsionen mit einer Länge von ≤ 28 mm in nativen Koronararterien mit RVD ≥ 2,5 mm bis ≤ 4,25 mm. Die SPIRIT IV Studie zeigte die Überlegenheit des XIENCE V Stents im Vergleich zum TAXUS Express Stent. SPIRIT Small Vessel (SV) Registry ist eine prospektive, einarmige, offene, multizentrische US-Registrierungsstudie, die die Sicherheit und Wirksamkeit des XIENCE V Stents mit 2,25 mm Durchmesser gezeigt hat. SPIRIT PRIME ist eine prospektive, offene, multizentrische, nicht randomisierte klinische Studie mit zwei Studienarmen, in der die Hauptgröße des XIENCE PRIME und XIENCE PRIME LL Stentsystems verwendet wurde und die Sicherheit und Wirksamkeit des XIENCE PRIME und XIENCE PRIME LL Stents gezeigt wurde. In den Tabellen 16.1-1 bis 16.1-4 werden die Studiendesigns, angiographischen Ergebnisse (für Studien, die eine angiographische Nachsorge erforderten) sowie wesentliche klinische Ergebnisse nach 1 Jahr bzw. aus der neuesten Nachsorge präsentiert.

Angiographieergebnisse	SPIRIT III RCT 240 Tage		SPIRIT Small Vessel 240 Tage
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	XIENCE V 2,25 mm (N = 69) (M = 69)
Später Verlust im Stent (mm)	0,16 ± 0,41 (342)	0,30 ± 0,53 (158)	0,20 ± 0,40 (52)
Später Verlust im Segment (mm)	0,14 ± 0,39 (343)	0,26 ± 0,46 (158)	0,16 ± 0,41 (52)
Binäre Restenose im Stent	2,3 % (8/343)	5,7 % (9/158)	3,8 % (2/52)
Binäre Restenose im Segment	4,7 % (16/344)	8,9 % (14/158)	9,6 % (5/52)

Hinweise:

– Es handelt sich um Mittelwerte (mm) ± SA oder % (n/N).

– N = Gesamtzahl der Patienten, M = Gesamtzahl der Läsionen.

– Die 240 Tage bei SPIRIT III und SV enthalten Nachsorgefenster (240 + 28 Tage).

	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	SPIRIT Small Vessel Registry	SPIRIT PRIME klinische Studie	
				Core Size Registry	Long Lesion Registry
Studientyp/-design	• Multizentrisch • Randomisiert • Einfach verblindet • Aktiv-kontrolliert	• Multizentrisch • Randomisiert • Einfach verblindet • Aktiv-kontrolliert	• Multizentrisch • Offen • Einarmig	• Multizentrisch • Offen • Einarmig	• Multizentrisch • Offen • Einarmig
Anzahl aufgenommener Studienteilnehmer	Gesamt: 1002 XIENCE V: 668 TAXUS Express Kontrollgruppe: 334	Gesamt: 3690 XIENCE V: 2460 TAXUS Express Kontrollgruppe: 1230 ¹	Gesamt: 150 XIENCE V 2,25 mm	Gesamt: 400 XIENCE PRIME	Gesamt: 100 XIENCE PRIME
Behandlung	Bis zu zwei <i>De-novo</i> -Läsionen in verschiedenen epikardialen Blutgefäßen	Bis zu drei <i>De-novo</i> -Läsionen, maximal zwei Läsionen pro epikardialem Blutgefäß	Bis zu zwei <i>De-novo</i> -Läsionen in verschiedenen epikardialen Blutgefäßen	Bis zu zwei <i>De-novo</i> -Läsionen in verschiedenen epikardialen Blutgefäßen	Bis zu zwei <i>De-novo</i> -Läsionen in verschiedenen epikardialen Blutgefäßen
Größe der Läsion	RVD = ≥ 2,5 ≤ 3,75 mm Länge: ≤ 28 mm	RVD = ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm ² Länge: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,25 < 2,50 mm Länge: ≤ 28 mm	RVD = ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Länge: ≤ 22 mm	XIENCE PRIME CS: RVD: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Länge: ≤ 22 mm XIENCE PRIME LL: RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm Länge: > 22 mm und ≤ 32 mm
Primärer Endpunkt	Später Verlust im Segment nach 240 Tagen	Zielläsionsfehler aufgrund von Ischämie nach 1 Jahr (kumulative Anzahl von Herztod, MI des Zielgefäßes oder ischämiebedingte Zielläsions-Revasikularisation [TLR])	Zielläsionsfehler (TLF) nach 1 Jahr	Zielläsionsfehler (TLF) nach 1 Jahr	Zielläsionsfehler (TLF) nach 1 Jahr
Co-primärer Endpunkt	Zielgefäßfehler (TVF) nach 270 Tagen	Keine	Keine	Keine	Keine
Klinische Nachsorge	30, 180, 240, 270 Tage, 1 bis 5 Jahre	30, 180, 270 Tage, 1 bis 3 Jahre	30, 240 Tage, 1 bis 3 Jahre	30, 180 Tage, 1 bis 3 Jahre	30, 180 Tage, 1 bis 3 Jahre
Angiographische Nachsorge	240 Tage (N = 564)	Keine	240 Tage (N = 69)	Keine	Keine

¹ Im Studienarm des TAXUS-Stents erhielt 1 Studienteilnehmer 1 TAXUS[®] Liberté[®]-Stent.

² RVD ≥ 2,5 mm bis ≤ 3,75 mm und Stentgrößen von 3,5 mm bis zur Markteinführung des 4,0 mm TAXUS.

Tabelle 16.1-3: Wesentliche klinische Ergebnisse der klinischen Studien vom Typ SPIRIT nach 1 Jahr (vor Markteinführung)							
	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT Small Vessel	SPIRIT PRIME klinische Studie	
	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)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
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)
Alle Todesfälle	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)
Herztot	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)
Herztot oder 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)
Ischämiebedingte 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)
Ischämiebedingte TVR, nicht 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)
Stentthrombose							
ARC (definitiv/ wahrscheinlich)	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 (definitiv)	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)

- Hinweise:**
- Alle Werte in dieser Tabelle beziehen sich auf die Anzahl der Studienteilnehmer. Studienteilnehmer werden für jedes Ereignis und jeden Zeitraum nur einmal gezählt.
 - 1 Jahr umfasst das Nachsorgefenster (365 + 28 Tage) bei allen Studien.
 - TLF umfasst Herztot, auf das Zielgefäß zurückzuführenden MI und ischämiebedingte TLR. SPIRIT SV und PRIME verwendeten eine klinisch indizierte Definition für TLR anstatt der Definition für ischämiebedingte TLR.
 - TVF umfasst HerzTot, MI, ischämiebedingte TLR und TVR, Nicht-Zielläsion. SPIRIT SV und PRIME verwendeten eine klinisch indizierte Definition für TLR und TVR anstatt der Definition für ischämiebedingte TLR und TVR, die für SPIRIT II, SPIRIT III und SPIRIT IV verwendet wurde.
 - MACE umfasst HerzTot, MI und ischämiebedingte TLR.

Tabelle 16.1-4: Wesentliche klinische Ergebnisse der klinischen Studien vom Typ SPIRIT aus der neuesten Nachsorge (vor Markteinführung)							
	SPIRIT IV 3 Jahre		SPIRIT III RCT 5 Jahre		SPIRIT Small Vessel 2 Jahre	SPIRIT PRIME klinische Studie 1 Jahr	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	XIENCE V 2,25 mm (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)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
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)
Alle Todesfälle	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)
Herztot	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)
HerzTot oder 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)
Ischämiebedingte 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)
Ischämiebedingte TVR, nicht 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)
Stentthrombose							
ARC (definitiv/wahrscheinlich)	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 (definitiv)	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)

- Hinweise:**
- Alle Werte in dieser Tabelle beziehen sich auf die Anzahl der Studienteilnehmer. Studienteilnehmer werden für jedes Ereignis und jeden Zeitraum nur einmal gezählt.
 - Die Daten umfassen das Nachsorgefenster von +28 Tagen bei allen Studien.
 - TLF umfasst HerzTot, auf das Zielgefäß zurückzuführenden MI und ischämiebedingte TLR. SPIRIT SV und PRIME verwendeten eine klinisch indizierte Definition für TLR anstatt der Definition für ischämiebedingte TLR.
 - TVF umfasst HerzTot, MI, ischämiebedingte TLR und TVR, Nicht-Zielläsion.
 - MACE umfasst HerzTot, MI und ischämiebedingte TLR.

16.2 Klinische Studien nach Markteinführung

Die XIENCE V USA Studie ist eine prospektive, multizentrische, von der FDA vorgeschriebene, nach der Markteinführung stattfindende Studie, im Rahmen derer die fortgesetzte Sicherheit und Wirksamkeit des XIENCE V EECSS in der Praxis nach seiner Markteinführung in den USA beurteilt wurden. Die Studie sollte außerdem die FDA DAPT-Initiative unterstützen. Die Zielsetzung der SPIRIT V Single Arm Study (SAS) bestand in der fortgesetzten Beurteilung der Leistung des XIENCE V EECSS bei der Behandlung von Patienten mit *De-novo*-Läsionen in Koronararterien. XIENCE V India ist ein prospektives, multizentrisches, einarmiges Open-Label-Beobachtungsregister zur Beurteilung der fortgesetzten Sicherheit und Wirksamkeit des XIENCE V EECSS während der kommerziellen Verwendung in der Praxis in Indien. Tabellen 16.2-1 bis 16.2-2 enthalten klinische Studiendesigns und wesentliche klinische Ergebnisse nach 1 Jahr bzw. aus der neuesten Nachsorge.

Die Ergebnisse aus diesen klinischen Studien nach Markteinführung zeigen die Sicherheit und Wirksamkeit des XIENCE V EECSS in der Praxis. Darüber hinaus verbesserte das XIENCE V EECSS die von den Patienten selbst beurteilten Ergebnisse (einschließlich besserer Lebensqualität, reduzierter Häufigkeit und verbesserter Stabilität von Angina pectoris sowie geringerer körperlicher Einschränkung) nach 6 Monaten, wobei die Verbesserungen bei Patienten mit Koronararterienkrankung 1 Jahr lang anhielten.

Tabelle 16.2-1: Designs der klinischen Studien vom Typ SPIRIT für die Produktreihe XIENCE V (nach Markteinführung)

	XIENCE V USA Phase-I-Kohorte	XIENCE V USA Kohorte für langfristige Nachsorge	XIENCE V USA AV-DAPT-Kohorte	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India
Studientyp/-design	• Multizentrisch • Prospektiv • Einarmig	• Multizentrisch • Prospektiv • Einarmig	• Multizentrisch • Randomisiert • Doppelblind • Placebokontrolliert	• Multizentrisch • Prospektiv • Einarmig	• Multizentrisch • Prospektiv • Einarmig
Anzahl aufgenommener Studienteilnehmer	8040	4663	868	2663	977
Behandlung	Gemäß Pflegestandard des Zentrums	Gemäß Pflegestandard des Zentrums	Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder eine Thienopyridin- oder Placebobehandlung für weitere 18 Monate zusammen mit Aspirin.	Maximal eine native <i>De-novo</i> -Zielläsion pro epikardialen Hauptgefäß oder Seitenast (keine vorherige Stentimplantation, keine vorherige Brachytherapie), maximal 4 geplante EES	Gemäß Pflegestandard des Zentrums
Größe der Läsion	Keine angiographischen Einschränkungen			RVD = $\geq 2,25$ $\leq 4,0$ mm Länge von ≤ 28 mm nach visueller Schätzung	Keine angiographischen Einschränkungen
Primärer Endpunkt	ARC definitive und wahrscheinliche Stentthrombose bis zu 1 Jahr	ARC definitive und wahrscheinliche Stentthrombose von Jahr 1 bis 5	MACE (kumulative Rate von allen Todesfällen, MI und Schlaganfall) 12–33 Monate	Kumulative Rate von allen Todesfällen, MI, TVR nach 30 Tagen	ARC ST (definitiv/ wahrscheinlich) 1 Jahr und jährlich nach 3 Jahren
Co-primärer Endpunkt	Herztod oder jeglicher MI nach 1 Jahr	Herztod oder jeglicher MI von Jahr 1 bis 5	Definitive und wahrscheinliche Stentthrombose gemäß ARC 12–33 Monate	Keine	Herztod und jeglicher MI nach 1 Jahr
Klinische Nachsorge	14, 30, 180 Tage und 1 Jahr	2, 3 und 4 Jahre	15, 24, 30 und 33 Monate	30 Tage und 1 und 2 Jahre	14, 30, 180 Tage und 1, 2 und 3 Jahre
Angiographische Nachsorge	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine

Tabelle 16.2-2: Wesentliche klinische Ergebnisse der klinischen Studien vom Typ SPIRIT und für die Produktreihe XIENCE V (nach Markteinführung)

	XIENCE V USA Phase I 1 Jahr	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V India	
		1 Jahr	2 Jahre	1 Jahr	2 Jahre
	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)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Alle Todesfälle, MI (ARC) und TVR	Nicht zutreffend	7,04 % (185/2627)	10,34 % (265/2562)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Herztod oder MI (ARC)	7,2 % (545/7522)	4,23 % (111/2627)	5,74 % (147/2562)	1,9 % (19/986)	2,8 % (26/942)
Herztod oder MI	3,3 % (249/7505)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
TLR	4,6 % (349/7522)	1,90 % (50/2627)	3,04 % (78/2562)	1,2 % (12/986)	1,5 % (14/942)
TVR, nicht TLR	2,3 % (176/7522)	1,45 % (38/2627)	2,26 % (58/2562)	0,1 % (1/986)	0,1 % (1/942)
Alle Todesfälle	2,6 % (194/7522)	1,71 % (45/2627)	2,97 % (76/2562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Herztod	1,4 % (108/7522)	1,10 % (29/2627)	1,87 % (48/2562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Alle MI (ARC)	6,3 % (475/7522)	3,54 % (93/2627)	4,45 % (114/2562)	1,3 % (13/986)	1,6 % (15/942)
Alle MI	2,2 % (162/7505)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Stentthrombose					
ARC (definitiv/ wahrscheinlich)	0,81 % (60/7380)	0,65 % (17/2607)	0,79 % (20/2523)	0,51 % (5/986)	0,53 % (5/939)
ARC (definitiv)	0,54 % (40/7380)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	0,41 % (4/986)	0,43 % (4/939)

Hinweise:

- Alle Werte in dieser Tabelle beziehen sich auf die Anzahl der Studienteilnehmer. Studienteilnehmer werden für jedes Ereignis und jeden Zeitraum nur einmal gezählt.
- Die Daten von XIENCE V USA nach 1 Jahr umfassen ein 42-tägiges Fenster oder bis zum Randomisierungsdatum, wenn sie mehr als 407 Tage vor der zweiten Aufnahmephase liegen. Die Daten von XIENCE V India nach 1 Jahr umfassen ein 47-tägiges Fenster. Die Daten von SPIRIT V nach 1 Jahr umfassen ein 28-tägiges Fenster.
- Die Daten von SPIRIT V nach 2 Jahren umfassen ein 28-tägiges Fenster. Die Daten von XIENCE V India nach 2 Jahren umfassen ein 47-tägiges Fenster.
- TLF (ARC) umfasst Herztod, auf das Zielgefäß zurückzuführenden MI (gemäß ARC-Definition) und klinisch indizierte TLR.
- TLF umfasst Herztod, auf das Zielgefäß zurückzuführenden MI (gemäß Protokolldefinition) und klinisch indizierte TLR.

16.3 DAPT-Indikation für einen Monat (nicht mehr als 28 Tage)

Die Sicherheit des XIENCE Stents bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (HBR), die mit einer 1-monatigen (nicht mehr als 28 Tage dauernden) dualen Antiplättchentherapie (DAPT) nach PCI behandelt wurden, wurde in der XIENCE 28-Studie nachgewiesen.

Die XIENCE 28-Studie ist eine prospektive, einarmige, multizentrische, offene, nicht-randomisierte Studie zur Untersuchung der Sicherheit einer 1-monatigen (nicht mehr als 28 Tage dauernden) dualen Antiplättchentherapie (DAPT) bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (HBR), die sich einer PCI mit einem XIENCE-Stent unterziehen. Patienten kamen für die Aufnahme in die XIENCE 28-Studie in Frage, wenn sie klinische Kriterien erfüllten, die auf HBR hinweisen, und wenn nach Meinung des überweisenden Arztes das Risiko einer schweren Blutung bei einer mehr als 1-monatigen DAPT den antithrombotischen Nutzen überwiegt. Für die HBR-Einstufung mussten die Patienten mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: a) Alter $\geq$ 75 Jahre; b) klinische Indikation für eine chronische (mindestens 6 Monate andauernde) Antikoagulationstherapie; c) schwere Blutung in der Vorgeschichte, die innerhalb von 12 Monaten vor dem Indexeingriff ärztlich behandelt werden musste; d) Schlaganfall in der Vorgeschichte (entweder ischämisch oder hämorrhagisch); e) Niereninsuffizienz (Kreatinin $\geq$ 2,0 mg/dl) oder Nierenversagen (dialyseabhängig); f) systemische Erkrankungen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden sind (z. B. hämatologische Erkrankungen, einschließlich einer Thrombozytopenie in der Vorgeschichte, definiert als eine Thrombozytenzahl $<$ 100.000/mm³, oder jede bekannte Gerinnungsstörung, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden ist); g) Anämie mit Hämoglobin $<$ 11 g/dl. Der XIENCE-Stent wurde gemäß dem Behandlungsstandard des Prüfstützentrums implantiert. Es gab keine angiographische Beschränkung der Läsionslänge, aber der längste in der Studie zugelassene XIENCE-Stent war 38 mm. Die klinische Nachuntersuchung wurde nach 1 Monat, 3 Monaten, 6 Monaten und 12 Monaten durchgeführt.

Die XIENCE 28-Studie umfasste 58 Prüfstützten in den USA und Kanada (XIENCE 28 USA) und 52 Prüfstützten außerhalb der USA (XIENCE 28 Global mit Prüfstützten in Europa und Asien). Insgesamt unterzogen sich 1605 HBR-Patienten einer PCI mit dem XIENCE-Stent und erhielten im ersten Monat (bis zu 28 Tage) nach dem Eingriff eine DAPT (Aspirin + P2Y12-Rezeptor-Inhibitor). Die Patienten wurden als „Seit 1 Monat frei“ eingestuft und durften P2Y12 nach 1 Monat absetzen und die Aspirin-Monotherapie bis zum Ende der Studie fortsetzen, wenn sie während des ersten Monats nach dem Eingriff ereignisfrei (frei von Myokardinfarkt, wiederholter koronarer Revaskularisation, Schlaganfall oder definitiver/wahrscheinlicher Stentthrombose) und DAPT-konform (definiert als an $>$ 7 aufeinanderfolgenden Tagen unterbrechungsfrei) waren.

Ziel der Studie war der Nachweis der Nichtunterlegenheit des primären Endpunkts aller Todesfälle oder aller Myokardinfarkte (MI; modifizierte ARC) im Zeitraum von 1–6 Monaten nach der XIENCE-Stentimplantation bei HBR-Patienten, die mit einer 1-monatigen DAPT behandelt wurden, im Vergleich zu einer historischen Kontrolle, die mit einer bis zu 12-monatigen DAPT behandelt wurde, nach Propensity Score-Stratifizierung (PS). Um einen fairen Vergleich zwischen der XIENCE 28-Studie und der historischen Kontrolle aus XIENCE V USA (XV USA) zu ermöglichen, wurde die PS-Stratifizierungsmethode angewandt. Die Patienten aus den Studien XIENCE 28 und XV USA wurden in fünf Strata eingeteilt, basierend auf dem PS, der aus ihren Ausgangsdaten berechnet wurde. Patienten mit ähnlichem PS wurden dem gleichen Stratum zugeordnet. Die Ereignisraten wurden dann für jedes Stratum berechnet. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war der Nachweis der Überlegenheit der 1-monatigen DAPT bei schweren Blutungen (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] Typ 2–5) innerhalb von 1–6 Monaten nach der XIENCE-Stentimplantation bei HBR-Patienten im Vergleich zur historischen Kontrolle aus XV USA nach PS-Stratifizierung.

Grundlegende Patienten- und Läsionsmerkmale in der Patientengruppe „seit 1 Monat gesund“ in XIENCE 28

Von den 1392 Patienten der Gruppe „seit 1 Monat gesund“ waren 32,5 % weiblich und das Durchschnittsalter lag bei 76 Jahren. In Bezug auf die HBR-Kriterien waren 68,2 % 75 Jahre oder älter, 47,4 % hatten eine Niereninsuffizienz, 44,4 % nahmen orale Antikoagulantien ein, 10,4 % hatten einen Schlaganfall in der Vorgeschichte, 3,3 % hatten eine schwere Blutung in der Vorgeschichte, 14,5 % hatten eine Anämie und 2,3 % eine Thrombozytopenie. Zu den Risikofaktoren mit einer hohen Prävalenz gehörten Hypertonie (84,7 %) und Dyslipidämie (67,5 %). Hinsichtlich des kardialen Status wiesen 34,1 % der Patienten ein akutes Koronarsyndrom (ACS) (Nicht-ST-Strecken-Elevationsmyokardinfarkt [NSTEMI] oder instabile Angina pectoris) und 65,9 % ein chronisches Koronarsyndrom auf. Bei der Mehrheit der Patienten (80,3 %) wurde eine einzelne Läsion behandelt, und die mittlere Gesamtlänge des Stents pro Patient betrug 27,2 $\pm$ 14,4 mm.

Analyse des primären Endpunkts

Der primäre Endpunkt wurde erreicht, was zeigt, dass die Verwendung eines XIENCE-Stents bei HBR-Patienten, die mit einer 1-monatigen (nicht mehr als 28 Tage) DAPT nach PCI behandelt werden, sicher ist. Basierend auf der Anzahl der Patienten und der beobachteten Raten in jedem Stratum ergeben die Ergebnisse für die Nicht-Unterlegenheit einen p-Wert von 0,0005, was dem vorspezifizierten Signifikanzniveau von 0,025 entspricht. Die PS-stratifizierte mittlere Rate für alle Todesfälle/alle MI innerhalb von 1–6 Monaten bei Patienten der Gruppe „seit 1 Monat gesund“ betrug 3,5 % in der XIENCE 28-Studie im Vergleich zu 4,3 % in der historischen Kontrolle aus XV USA (Tabelle 16.3-1). Damit konnte gezeigt werden, dass die kumulative Rate für alle Todesfälle/alle MI innerhalb von 1–6 Monaten beim 1-monatigen DAPT-Behandlungsschema dem empfohlenen 12-monatigen DAPT-Behandlungsschema in der historischen Kontrolle nicht unterlegen ist.

Analyse des wesentlichen sekundären Endpunkts

Die PS-Stratifizierungsmethode wurde auch verwendet, um den XIENCE 28-Studienarm mit der historischen Kontrolle für den Endpunkt der Blutungen entsprechend BARC 2–5 zu vergleichen. Basierend auf der Anzahl der Patienten und der beobachteten Raten in jedem Stratum ergeben die Ergebnisse für die Überlegenheit einen p-Wert von 0,1888, was dem vorspezifizierten Signifikanzniveau von 0,025 entspricht. Obwohl das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde, war die PS-stratifizierte mittlere Rate von Blutungen entsprechend BARC 2–5 innerhalb von 1–6 Monaten bei Patienten der Gruppe „seit 1 Monat gesund“ in der XIENCE 28-Studie im Vergleich zur historischen Kontrolle numerisch niedriger (4,9 % im Vergleich zu 5,9 %, Tabelle 16.3-1).

Tabelle 16.3-1: Ergebnisse der primären Endpunkte und aussagekräftige Ergebnisse der sekundären Endpunkte – Alle Todesfälle / Alle MI und Blutungen gemäß BARC 2–5 nach 1–6 Monaten bei nach 1 Monat gesunden Patienten

	XIENCE 28 Patienten der Gruppe „seit 1 Monat gesund“ (N = 1392)	XIENCE V USA Patienten der Gruppe „seit 1 Monat gesund“ (N = 1411)	p-Wert
Alle Todesfälle/alle MI	3,5 %	4,3 %	0,0005*
Blutungen gemäß BARC 2–5	4,9 %	5,9 %	0,1888**

- * p-Wert für Nicht-Unterlegenheit; die Nicht-Unterlegenheitsgrenze und das einseitige Signifikanzniveau betragen 2,5 % bzw. 0,025.
- ** p-Wert für Überlegenheit; das Signifikanzniveau der Überlegenheit beträgt 0,025.

Andere sekundäre Endpunkte

Andere sekundäre Endpunkte, die in der XIENCE 28-Studie analysiert wurden, umfassten Blutungen entsprechend BARC 3–5 und Stentthrombosen innerhalb von 1–6 Monaten bei „Seit 1 Monat frei“-Patienten.

Obwohl nicht präspezifiziert, wurde die PS-Stratifizierungsmethode verwendet, um einen fairen Vergleich der Blutungsraten nach BARC 3–5 zwischen der XIENCE 28-Studie und der historischen Kontrolle aus XV USA zu ermöglichen. Diese Analyse deutet auf bessere Blutungsergebnisse bei einer 1-monatigen DAPT im Vergleich zu einer 12-monatigen DAPT hin. Die PS stratifizierte mittlere Rate von Blutungen gemäß BARC 3–5 innerhalb von 1–6 Monaten bei Patienten der Gruppe „seit 1 Monat gesund“ war bei XIENCE 28 im Vergleich zur historischen Kontrolle signifikant niedriger (2,2 % gegenüber 4,5 %; Tabelle 16.3-2).

Tabelle 16.3-2: PS-stratifizierte Analyse von Blutungen gemäß BARC 3–5 nach 1–6 Monaten bei nach 1 Monat gesunden Patienten

	XIENCE 28 Patienten der Gruppe „seit 1 Monat gesund“ (N = 1392)	XIENCE V USA Patienten der Gruppe „seit 1 Monat gesund“ (N = 1411)	p-Wert*
Blutungen gemäß BARC 3–5 (PS-stratifizierte mittlere Rate)	2,2 %	4,5 %	0,0156

- * p-Wert für Überlegenheit; das Signifikanzniveau der Überlegenheit beträgt 0,025. Ad-hoc-Analyse.

nicht PS-stratifizierte definitive/wahrscheinliche Stentthromboserate innerhalb von 1–6 Monaten bei Patienten der Gruppe „seit 1 Monat gesund“ betrug sowohl in der XIENCE 28-Gruppe als auch in den historischen Kontrollgruppen 0,3 % (Tabelle 16.3-3).

Tabelle 16.3-3: Stentthrombose innerhalb von 1–6 Monaten bei nach 1 Monat gesunden Patienten (nicht PS-stratifiziert)

	XIENCE 28 Patienten der Gruppe „seit 1 Monat gesund“ (N = 1392)	XIENCE V USA Patienten der Gruppe „seit 1 Monat gesund“ (N = 1411)
ARC definitive/ wahrscheinliche Stentthrombose	0,3 %	0,3 %

17.0 LIEFERUNG

Steril – Dieses Produkt wurde mit Ethylenoxidgas sterilisiert. Nicht pyrogen. Das Produkt nicht verwenden, wenn die Packung offen oder beschädigt ist.

Dieses Einmalprodukt darf nicht bei anderen Patienten wiederverwendet werden, da es nach dem ersten Gebrauch nicht mehr wie vorgesehen funktioniert. Änderungen an den mechanischen, physischen und/oder chemischen Eigenschaften, die durch wiederholte Verwendung, Reinigung und/oder erneute Sterilisation hervorgerufen wurden, können die Integrität der Konstruktion und/oder der Materialien beeinträchtigen. Dies wiederum kann zu Kontamination aufgrund kleiner Risse und/oder Hohlräume sowie verringerter Sicherheit und/oder Leistung des Produkts führen. Ein Fehlen der Originalbeschriftung kann zu unsachgemäßer Verwendung führen und eine Rückverfolgung unmöglich machen. Ein Fehlen der Originalverpackung kann zu Produktschäden, Sterilitätsverlust und erhöhtem Risiko für Körperverletzungen des Patienten und/oder Benutzers führen.

Inhalt – Ein (1) XIENCE PRO™^S Everolimus-eluierendes Koronarstentsystem.

Lagerung – Trocken, dunkel und kühl aufbewahren. Vor Licht schützen. Erst aus dem Karton entnehmen, wenn es verwendet werden soll. Bei 25 °C (77 °F) lagern; kurzzeitige Temperaturschwankungen zwischen 15–30 °C (59–86 °F) zulässig.

XIENCE PRO™S

Système d'endoprothèse coronaire à élution d'évérolimus

INFORMATIONS POUR LES MÉDECINS PRESCRIPTEURS

Table des matières

1.0	DESCRIPTION DU DISPOSITIF
	Tableau 1-1 : Nom du produit et tailles
	Tableau 1-2 : Composition de l'endoprothèse et du revêtement des endoprothèses coronaires à élution d'évérolimus XIENCE PRO [®] S
	Tableau 1-3 : Caractéristiques du dispositif <i>in vitro</i>
2.0	INDICATIONS
3.0	UTILISATION PRÉVUE
4.0	UTILISATEUR PRÉVU ET FORMATION DES UTILISATEURS
5.0	BÉNÉFICE CLINIQUE ATTENDU
6.0	CONTRE-INDICATIONS
7.0	DURÉE DE VIE PRÉVUE DU DISPOSITIF
8.0	AVERTISSEMENTS
9.0	LIMITATIONS
10.0	PRÉCAUTIONS
10.1	Manipulation de l'endoprothèse
10.2	Mise en place de l'endoprothèse
10.3	Utilisation en association avec d'autres interventions
10.4	Retrait de l'endoprothèse ou du système
10.5	Après l'implantation
10.6	Utilisation dans des populations particulières
10.6.1	Grossesse
10.6.2	Allaitement
10.6.3	Utilisation pédiatrique
10.7	Interactions médicamenteuses
10.7.1	Interactions avec des médicaments ou d'autres substances
10.7.2	Risque d'immunosuppression
10.7.3	Risque d'augmentation des lipides
10.7.4	Grossesse
10.7.5	Allaitement
10.8	Cancérogénicité, génotoxicité et toxicité pour la reproduction
10.9	Substances limitées
10.10	Informations de sécurité concernant l'imagerie par résonance magnétique (IRM)
11.0	EFFETS INDÉSIRABLES POTENTIELS
12.0	SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES
13.0	RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DE SÉCURITÉ ET DES PERFORMANCES CLINIQUES
14.0	SÉLECTION DES PATIENTS ET TRAITEMENT
14.1	Individualisation du traitement
15.0	INFORMATIONS D'UTILISATION POUR LE CLINICIEN
15.1	Examen avant usage
15.2	Matériel nécessaire
15.3	Préparation
15.3.1	Retrait de l'emballage
15.3.2	Purge de la lumière du guide
15.3.3	Préparation du système de mise en place
15.4	Procédure de mise en place
15.5	Procédure de déploiement
15.6	Procédure de retrait
15.7	Dilatation des segments d'endoprothèse après déploiement
15.8	Carte d'identification de l'implant du patient
16.0	ESSAIS CLINIQUES SPIRIT ET XIENCE
16.1	Essais cliniques avant mise sur le marché
	Tableau 16.1-1 : Plans des essais cliniques SPIRIT portant sur l'endoprothèse XIENCE V (avant mise sur le marché)
	Tableau 16.1-2 : Résultats angiographiques des essais cliniques SPIRIT (avant mise sur le marché)
	Tableau 16.1-3 : Principaux résultats cliniques à 1 an des essais cliniques SPIRIT (avant mise sur le marché)
	Tableau 16.1-4 : Principaux résultats cliniques issus du dernier suivi des essais cliniques SPIRIT (avant mise sur le marché)
16.2	Essais cliniques après mise sur le marché
	Tableau 16.2-1 : Plans des essais cliniques SPIRIT et XIENCE V (après mise sur le marché)
	Tableau 16.2-2 : Principaux résultats cliniques des essais cliniques SPIRIT et XIENCE V (après mise sur le marché)
16.3	Indication du double traitement antiplaquettaire pendant un (1) mois (au moins 28 jours)
	Tableau 16.3-1 : Résultats du critère de jugement principal et du critère de jugement secondaire pondéré – Décès toutes causes confondues/IM toutes causes confondues et hémorragies de type 2 à 5 selon la classification BARC entre 1 et 6 mois chez les patients sans événements à 1 mois
	Tableau 16.3-2 : Analyse stratifiée du score de propension des hémorragies de type 3 à 5 selon la classification BARC entre 1 et 6 mois chez les patients sans événements à 1 mois
	Tableau 16.3-3 : Thrombose de l'endoprothèse entre 1 et 6 mois chez les patients sans événements à 1 mois (taux non stratifié du score de propension)
17.0	PRÉSENTATION/EMBALLAGE

1.0 DESCRIPTION DU DISPOSITIF

Le système d'endoprothèse coronaire à élution d'évérolimus XIENCE PRO™S est un dispositif médical qui comprend :

Une endoprothèse XIENCE PRO[®]S prémontée en alliage cobalt-chrome (CoCr) L-605 qui est revêtue de deux couches, une couche d'apprêt et une couche de matrice médicamenteuse. La couche d'apprêt est composée de polyméthacrylate de n-butyle (PBMA) qui est un polymère inactif permettant d'améliorer l'adhérence entre l'endoprothèse et la couche de matrice médicamenteuse. La couche de matrice médicamenteuse est composée d'un copolymère de polyfluorure de vinylidène avec de l'hexafluoropropène (PVDF-HFP) mélangé avec le médicament antiprolifératif évérolimus.

La gamme de produits comprend :

Tableau 1-1 : Nom du produit et tailles

Nom du produit	UDI-DI de base	Diamètre de l'endoprothèse (mm)	Longueur de l'endoprothèse (mm)
XIENCE PRO [®] S	8717648DES0001TC	2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

Le poids de l'endoprothèse en alliage cobalt-chrome (CoCr) L-605, la quantité d'évérolimus disponible ainsi que la teneur en PVDF-HFP et en PBMA présente sur l'endoprothèse varient en fonction de la taille comme suit :

Tableau 1-2 : Composition de l'endoprothèse et du revêtement des endoprothèses coronaires à élution d'évérolimus XIENCE PRO[®]S

Diamètre de l'endoprothèse (mm)	Longueur de l'endoprothèse (mm)	Poids de l'endoprothèse en alliage cobalt-chrome L-605 (mg)	Quantité de médicament (µg)	PVDF-HFP (µg)	PBMA (µg)
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	8	7,8	39	189	42
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	12	11,4	58	286	64
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	15	13,8	72	350	79
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	18	16,2	85	415	93
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	23	21,0	111	543	122
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	28	24,6	131	640	144
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	33	29,4	157	769	173
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	38	33,0	177	866	194
3,5, 4,0	8	11,1	53	261	59
3,5, 4,0	12	15,4	72	351	79
3,5, 4,0	15	20,6	99	485	109
3,5, 4,0	18	24,0	117	575	129
3,5, 4,0	23	29,2	145	709	159
3,5, 4,0	28	36,2	181	888	199
3,5, 4,0	33	41,3	209	1023	230
3,5, 4,0	38	46,5	236	1157	260

- Deux marqueurs radio-opaques, situés sous le ballonnet, permettent de repérer sous radioscopie la longueur utile du ballonnet ainsi que la longueur de l'endoprothèse déployée.
- Deux marqueurs proximaux sur le corps du système de mise en place (95 cm et 105 cm en amont de l'extrémité distale) indiquent la position relative du système de mise en place par rapport à l'extrémité du cathéter-guide brachial ou fémoral. La longueur utile du cathéter est de 145 cm.
- Un changement de couleur du corps indique l'encoche de sortie du guide.

Tableau 1-3 : Caractéristiques du dispositif *in vitro*

Diamètre de l'endoprothèse (mm)	Longueur de l'endoprothèse (mm)	* Compatibilité minimale du cathéter-guide (DI)	** Pression nominale de l'endoprothèse <i>in vitro</i>		Pression de rupture nominale (RBP)		Zone non recouverte par l'endoprothèse (%)
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (1,42 mm/0,056 po)	9	912	16	1621	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (1,42 mm/0,056 po)	9	912	16	1621	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (1,42 mm/0,056 po)	9	912	16	1621	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (1,42 mm/0,056 po)	12	1216	16	1621	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (1,42 mm/0,056 po)	12	1216	16	1621	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (1,42 mm/0,056 po)	12	1216	16	1621	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (1,42 mm/0,056 po)	12	1216	16	1621	84
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (1,42 mm/0,056 po)	12	1216	16	1621	86

* Consulter les spécifications de chaque fabricant pour l'équivalent des French (F).

** S'assurer que l'endoprothèse se déploie complètement (voir la *Section 15.5 Procédure de déploiement*). Les pressions de déploiement doivent être basées sur les caractéristiques de la lésion.

2.0 INDICATIONS

L'utilisation du système d'endoprothèse coronaire à élution d'évérolimus XIENCE PRO™S est indiquée pour améliorer le diamètre de la lumière des artères coronaires dans les cas suivants :

- Patients souffrant de cardiopathie ischémique symptomatique en raison de lésions de *novo* discrètes des artères coronaires natives.
- Restauration du débit coronaire chez les patients victimes d'un infarctus aigu du myocarde qui se présentent dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes.
- Traitement de patients présentant un diabète concomitant, un syndrome coronarien aigu, deux lésions vasculaires (deux lésions dans deux vaisseaux épicardiques différents), des lésions se situant à l'intérieur de petits vaisseaux coronaires ; des lésions pour lesquelles un traitement entraîne l'emprisonnement des branches latérales (lésions avec une branche latérale de diamètre < 2 mm ou une sténose ostiale < 50 %) ; traitement des patients âgés (≥ 65 ans) et traitement de femmes et d'hommes.
- Traitement de patients à haut risque hémorragique sous double traitement antiplaquettaire pendant au moins 28 jours.
- Traitement de patients présentant une resténose intra-endoprothèse dans des lésions des artères coronaires ; des lésions des artères coronaires avec occlusion totale chronique (définies comme des lésions des artères coronaires avec un flux TIMI de 0 pendant plus de 3 mois) ; et des lésions dans une bifurcation des artères coronaires.

Dans tous les cas, la longueur de la lésion traitée doit être inférieure à la longueur nominale de l'endoprothèse (8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm, 33 mm ou 38 mm) avec un diamètre du vaisseau de référence ≥ 2,00 mm et ≤ 4,25 mm.

3.0 UTILISATION PRÉVUE

Le système d'endoprothèse coronaire à élution d'évérolimus XIENCE PRO™S est destiné à améliorer le diamètre de la lumière des artères coronaires.

4.0 UTILISATEUR PRÉVU ET FORMATION DES UTILISATEURS

Ce dispositif est conçu pour être utilisé par un cardiologue interventionnel/radiologue interventionnel/chirurgien vasculaire, ou tout autre médecin formé aux techniques d'intervention cardiovasculaire, dans une salle de cathétérisme cardiaque ou dans un bloc opératoire, à l'aide d'appareils d'imagerie, au moyen de techniques percutanées ou d'une incision chirurgicale pour traiter le rétrécissement athérosclérotique des artères coronaires.

5.0 BÉNÉFICE CLINIQUE ATTENDU

Voici les bénéfices cliniques attendus du système d'endoprothèse coronaire à élution d'évérolimus XIENCE PRO™S dans les indications coronaires :

- Amélioration des résultats avec la revascularisation par rapport au traitement médical.
- Amélioration des résultats avec les endoprothèses à élution médicamenteuse de nouvelle génération par rapport aux autres dispositifs d'intervention coronarienne percutanée (ICP).
- Pas d'augmentation du risque ischémique et diminution du risque d'hémorragie majeure (type 3 à 5 selon la classification Bleeding Academic Research Consortium [BARC]) avec un double traitement antiplaquettaire plus court pour la population à haut risque hémorragique.

6.0 CONTRE-INDICATIONS

L'installation du système d'endoprothèse coronaire à élution d'évérolimus XIENCE PRO™S est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Patients présentant une hypersensibilité ou une contre-indication à l'évérolimus ou à des composés structuellement proches, ou une hypersensibilité connue aux composants de l'endoprothèse (cobalt, chrome, nickel, tungstène, polymère méthacrylique et polymère fluore), ainsi que ceux présentant une hypersensibilité au produit de contraste.
- Patients ne pouvant pas tolérer, notamment pour cause d'allergie ou d'hypersensibilité, le traitement anticoagulant pendant l'intervention ou le traitement antiplaquettaire après l'intervention.

7.0 DURÉE DE VIE PRÉVUE DU DISPOSITIF

Le système d'endoprothèse coronaire à élution d'évérolimus XIENCE PRO™S est un dispositif médical implanté afin d'améliorer le diamètre de la lumière des artères coronaires dans les vaisseaux coronaires sténosés partiellement ou totalement occlus (lésions de *novo* ou vaisseaux resténosés).

La durée de vie prévue du système d'endoprothèse coronaire à élution d'évérolimus XIENCE PRO® est d'au moins 10 ans.

Les endoprothèses coronaires à élution d'évérolimus XIENCE PRO® ne sont pas destinées à être retirées après l'implantation.

8.0 AVERTISSEMENTS

- L'endoprothèse coronaire à élution d'évérolimus XIENCE PRO™S et le système de mise en place sont exclusivement à usage unique. Ne pas réutiliser, retraire ni restériliser. Observer la « date limite d'utilisation » figurant sur l'emballage. La réutilisation, le retraitement ou la stérilisation peuvent compromettre l'intégrité structurelle du dispositif et/ou du système de mise en place et/ou mener à une défaillance du dispositif, ce qui peut entraîner des blessures, des maladies voire la mort du patient. La réutilisation, le retraitement ou la stérilisation peuvent également créer un risque de contamination du dispositif et/ou provoquer une infection chez le patient ou une infection croisée, y compris, mais sans s'y limiter, la transmission de maladies infectieuses d'un patient à un autre. La contamination du dispositif et/ou du système de mise en place peut entraîner des blessures, des maladies voire la mort du patient.
- Un traitement antiplaquettaire doit être administré après l'intervention (voir la *Section 14.1 Individualisation du traitement*).
- Ce produit ne doit être administré qu'à des patients susceptibles de se conformer au traitement antiplaquettaire recommandé.
- Étant donné que l'utilisation de ce dispositif comporte un risque de thrombose de l'endoprothèse, de complications vasculaires et/ou d'accidents hémorragiques, il convient de sélectionner les patients de façon judicieuse.
- Il est déconseillé de traiter les patients qui présentent une lésion empêchant le gonflage complet du ballonnet d'angioplastie.
- L'endoprothèse coronaire à élution d'évérolimus XIENCE PRO® possède un revêtement à base d'évérolimus et de polymère sur toute sa longueur implantable. Les parties distale et intermédiaire du dispositif, son extrémité ainsi que les extrémités effilées du ballonnet sont recouvertes d'un revêtement hydrophile HYDROCOAT™.
- Se reporter à la *Section 15.3 Préparation* pour de plus amples informations sur la façon de préparer et d'utiliser ce dispositif afin de s'assurer qu'il fonctionne comme prévu. Le non-respect des avertissements figurant sur cet étiquetage peut se traduire par l'endommagement du revêtement du dispositif, ce qui peut nécessiter une intervention ou entraîner des effets indésirables graves.

9.0 LIMITATIONS

L'implantation de l'endoprothèse est réservée aux médecins ayant reçu une formation appropriée.

10.0 PRÉCAUTIONS

10.1 Manipulation de l'endoprothèse

- La mise en place de l'endoprothèse ne doit être pratiquée que dans des établissements où l'on peut facilement réaliser un pontage aorto-coronarien (PAC) en urgence.
- **La pochette en aluminium ne constitue pas une barrière stérile.** Le sachet avec opercule interne (pochette) compris dans la pochette en aluminium constitue la barrière stérile. **Seul le contenu de la pochette interne doit être considéré comme étant stérile. La surface extérieure de la pochette interne N'est PAS stérile.**
- Afin de s'assurer que la stérilité n'a pas été compromise, vérifier que la barrière stérile de l'emballage interne n'a pas été ouverte ni endommagée avant l'utilisation.
- Procéder avec précaution afin de contrôler l'extrémité du cathéter-guide lors de la mise en place de l'endoprothèse, du déploiement et du retrait du ballonnet. Avant de retirer le système de mise en place de l'endoprothèse, vérifier visuellement sous radioscopie que le ballonnet est entièrement dégonflé afin d'éviter tout déplacement du cathéter-guide dans le vaisseau et de provoquer ainsi des lésions artérielles.
- Veiller en particulier à ne pas manipuler ni à perturber de quelque manière que ce soit l'endoprothèse sur le ballonnet. Cela est particulièrement important lors du retrait du cathéter de son emballage, de sa mise en place sur le guide et de sa progression dans l'adaptateur de la valve hémostatique rotative et dans l'embase du cathéter-guide.
- **Ne pas manipuler ni toucher l'endoprothèse**, car cela risquerait d'endommager son revêtement, de la contaminer ou de la déloger du ballonnet de mise en place.
- Éviter d'essuyer le dispositif avec une compresse de gaze sèche, car cela pourrait endommager son revêtement.
- Éviter d'utiliser de l'alcool, des solutions antiseptiques ou d'autres solutions pour prétraiter le dispositif, car cela peut provoquer des changements imprévisibles au niveau du revêtement qui pourraient affecter la sécurité et les performances du dispositif.
- Éviter de faire tremper l'endoprothèse coronaire à élution d'évérolimus XIENCE PRO™S. Voir les instructions de la *Section 15.3.2 Purge de la lumière du guide*.
- N'utiliser que le produit de gonflage adapté au ballonnet. Ne pas utiliser d'air ni de gaz pour gonfler le ballonnet, car cela risquerait de provoquer un déploiement inégal et difficile de l'endoprothèse. Si du gaz est utilisé et que le ballonnet se rompt, une embolie gazeuse et/ou des lésions vasculaires risquent de se produire.

- Après utilisation, ce dispositif, ses accessoires et son emballage doivent être correctement triés en vue de leur élimination (p. ex. risques biologiques, objets tranchants, déchets non dangereux, etc.) puis soigneusement éliminés conformément aux procédures de l'établissement et aux lois et réglementations applicables.

10.2 Mise en place de l'endoprothèse

- Utiliser des cathétér-guides dont la taille de la lumière permet de recevoir le système de mise en place de l'endoprothèse.
- Ne pas préparer ni gonfler au préalable le système de mise en place avant le déploiement de l'endoprothèse d'une manière différente de celle indiquée. Utiliser la technique de purge du ballonnet décrite dans la *Section 15.3.3 Préparation du système de mise en place*.
- Lorsqu'une pré-dilatation est réalisée, utiliser un ballonnet de taille appropriée. Le non-respect de cette consigne risque d'augmenter la difficulté de mise en place de l'endoprothèse et d'entraîner des complications pendant l'intervention.
- La décision de pré-dilater la lésion avec un ballonnet de taille appropriée doit être basée sur les données cliniques du patient et sur les caractéristiques de la lésion. Il a été démontré que la pose directe d'endoprothèses dans des lésions coronaires moins complexes avec un dispositif précédent est aussi efficace et sûre que la pose d'endoprothèses avec pré-dilatation pour les dispositifs dont la longueur va jusqu'à 28 mm en situation réelle. En cas de pré-dilatation, limiter la longueur de pré-dilatation au moyen du ballonnet d'ACTP afin d'éviter de créer une lésion vasculaire en dehors des limites de l'endoprothèse implantée.
- Lors de l'introduction du système de mise en place dans le vaisseau, ne pas produire de pression négative sur ce système. Cela pourrait déloger l'endoprothèse du ballonnet.
- Ne pas exercer une rotation de plus d'un (1) tour complet sur le cathéter.
- L'implantation d'une endoprothèse peut entraîner une dissection du vaisseau en aval et/ou en amont de l'endoprothèse, et provoquer une fermeture soudaine ou une occlusion totale du vaisseau, nécessitant ainsi une intervention supplémentaire (pontage aorto-coronarien, dilatation supplémentaire, mise en place d'endoprothèses supplémentaires ou autres).
- Une endoprothèse non déployée ne peut être rétractée dans le cathéter-guide qu'une seule fois. Ne pas réintroduire une endoprothèse non déployée dans l'artère après son retrait dans le cathéter-guide. Il est ensuite impératif de ne plus faire entrer ni sortir l'endoprothèse non déployée par l'extrémité distale du cathéter-guide, car elle pourrait être endommagée ou délogée lors de sa réintroduction dans le cathéter-guide.
- Si une résistance se fait sentir à un moment où à un autre pendant le retrait du système d'endoprothèse coronaire non déployé, se reporter aux étapes décrites à la *Section 10.4 Retrait de l'endoprothèse ou du système*.
- Ne pas déployer l'endoprothèse si elle n'est pas correctement positionnée dans le vaisseau (voir la *Section 10.4 Retrait de l'endoprothèse ou du système*).
- Le diamètre du ballonnet gonflé du système utilisé pour le déploiement de l'endoprothèse doit être proche de celui du vaisseau. Un surdimensionnement de l'endoprothèse risque de provoquer la rupture du vaisseau. Pour assurer le déploiement complet de l'endoprothèse, le ballonnet doit être gonflé au moins à la pression nominale.
- Ne pas dépasser la pression de rupture nominale (RBP) indiquée sur l'étiquette du produit. La pression du ballonnet doit être surveillée pendant le gonflage. L'utilisation de pressions supérieures à celle spécifiée sur l'étiquette du produit peut provoquer la rupture du ballonnet, avec éventuellement une lésion et une dissection de l'intima.
- Bien que le ballonnet du système de mise en place de l'endoprothèse soit assez résistant pour déployer l'endoprothèse sans se rompre, une déchirure sur le contour du ballonnet en aval de l'endoprothèse et avant la dilatation complète de l'endoprothèse pourrait provoquer l'accrochage du ballonnet à l'endoprothèse, nécessitant son retrait chirurgical. En cas de rupture, le ballonnet doit être retiré et, le cas échéant, un nouveau cathéter de dilatation doit être échangé sur le guide pour terminer le déploiement de l'endoprothèse.
- Ne pas dilater l'endoprothèse au-delà des limites indiquées dans la *Section 15.5 Procédure de déploiement*.
- Lorsqu'elle est réalisée, la post-dilatation doit s'effectuer à une pression élevée à l'aide d'un ballonnet non compliant.
- Un déploiement insuffisant de l'endoprothèse peut entraîner le déplacement de celle-ci. Veiller à correctement dimensionner l'endoprothèse pour garantir un contact complet de l'endoprothèse avec la paroi artérielle lors du dégonflage du ballonnet. Tous les moyens doivent être mis en œuvre pour s'assurer que l'endoprothèse n'est pas sous-dilatée. Se reporter à la *Section 15.0 Informations d'utilisation pour le clinicien*.
- La mise en place d'une endoprothèse peut potentiellement compromettre la perméabilité des branches latérales.
- Les méthodes de récupération de l'endoprothèse (utilisation de guides supplémentaires, d'anses et/ou de pinces) risquent de provoquer un traumatisme supplémentaire dans le réseau coronaire et/ou au niveau du site d'accès vasculaire. Les complications peuvent comprendre des hémorragies, des hématomes ou un pseudo-anévrysme.
- Lors du traitement de plusieurs lésions se trouvant dans le même vaisseau, placer une endoprothèse dans la lésion distale avant d'en placer une dans la lésion proximale. Le respect de cet ordre évite d'avoir à traverser l'endoprothèse proximale lors de la mise en place de l'endoprothèse distale et réduit le risque d'endommager ou de déloger l'endoprothèse proximale.
- S'assurer que la zone traitée par endoprothèses correspond à l'intégralité du site de la lésion/disséction et qu'aucun espace n'est présent entre les endoprothèses.
- Si plusieurs endoprothèses à élution médicamenteuse sont nécessaires, seules les endoprothèses dont les matériaux sont de nature similaire (p. ex. les systèmes d'endoprothèses coronaires à élution d'évérolimus XIENCE™ ayant le même substrat d'endoprothèse au cobalt-chrome et un revêtement polymère à élution médicamenteuse identique) doivent être utilisées. L'interaction potentielle avec d'autres endoprothèses à élution médicamenteuse ou à revêtement n'a pas été évaluée et doit par conséquent être évitée. La mise en contact de plusieurs endoprothèses constituées de métaux différents peut accroître le risque de corrosion *in vivo*, bien que des tests de corrosion *in vitro* utilisant une endoprothèse en alliage cobalt-chrome L-605 en association avec une endoprothèse en alliage d'acier inoxydable 316L n'aient pas semblé augmenter la corrosion.

- L'étendue de l'exposition du patient au médicament et au polymère est directement liée au nombre d'endoprothèses implantées. Un patient peut recevoir jusqu'à quatre endoprothèses XIENCE PRO® ou autres endoprothèses coronaires à élution d'évérolimus de la gamme XIENCE (p. ex. XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Xpedition™, XIENCE Alpine™, XIENCE Sierra™ et XIENCE Skyport™) ≤ 38 mm en fonction du nombre de vaisseaux traités et de la longueur des lésions. Les patients recevant une endoprothèse de sauvetage recevant des endoprothèses supplémentaires de la gamme XIENCE. L'utilisation de plusieurs endoprothèses de la gamme XIENCE se traduit pour le patient par l'administration de plus grandes quantités de médicament et de polymère.
- L'innocuité et l'efficacité des endoprothèses XIENCE PRO® chez les patients ayant déjà subi une brachythérapie de la lésion cible ou le recours à la brachythérapie dans le cadre du traitement d'une resténose dans un site traité avec des endoprothèses XIENCE PRO® n'ont pas été établies. La brachythérapie endovasculaire et l'endoprothèse XIENCE PRO® implantée modifient toutes deux le remodelage artériel. L'effet combiné potentiel de ces deux traitements sur le remodelage artériel n'est pas connu.

10.3 Utilisation en association avec d'autres interventions

- Alors que la préparation des vaisseaux dans des lésions complexes peut comporter l'utilisation de divers dispositifs d'athérectomie mécaniques, l'innocuité et l'efficacité des endoprothèses XIENCE PRO® n'ont pas été établies lors des essais cliniques incluant soit des dispositifs d'athérectomie mécaniques (cathétér d'athérectomie directionnelle, cathétér d'athérectomie rotationnelle), soit des cathétér d'angioplastie laser.

10.4 Retrait de l'endoprothèse ou du système

- **Retrait du système de mise en place de l'endoprothèse avant le déploiement de l'endoprothèse :**

S'il est nécessaire de retirer un système d'endoprothèse avant le déploiement, s'assurer que le cathéter-guide se trouve en position coaxiale par rapport au système de mise en place de l'endoprothèse et retirer ce dernier avec précaution dans le cathéter-guide. Si une résistance inhabituelle se fait sentir à un moment où à un autre au cours du retrait de l'endoprothèse dans le cathéter-guide, le système de mise en place de l'endoprothèse et le cathéter-guide doivent être retirés d'un seul tenant. Ceci doit être effectué sous visualisation radioscopique directe.

- **Retrait du système de mise en place de l'endoprothèse ou du ballonnet de post-dilatation de l'endoprothèse déployée :**

1. Dégonfler le ballonnet en appliquant une pression négative sur le dispositif de gonflage. Les ballonnets plus gros et plus longs mettent plus de temps (jusqu'à 30 secondes) à se dégonfler que les ballonnets plus petits et plus courts. Sous radioscopie, vérifier que le ballonnet est dégonflé et attendre 10 à 15 secondes supplémentaires.
2. Régler le dispositif de gonflage sur une pression « négative » ou « neutre ».
3. Stabiliser la position du cathéter-guide et le fixer. Maintenir le guide en position sur le segment contenant l'endoprothèse.
4. Retirer délicatement le système de mise en place de l'endoprothèse ou le ballonnet de post-dilatation en appliquant une pression lente et régulière.
5. Serrer la valve hémostatique rotative.

Remarques :

- 1) En cas de résistance lors du retrait du cathéter de l'endoprothèse déployée, observer les étapes suivantes pour améliorer le remplissage du ballonnet :
 - o Regonfler le ballonnet jusqu'à la pression nominale, le dégonfler puis ramener la pression sur neutre.
 - o Répéter les étapes 1 à 5 ci-dessus.
- 2) Une fois le ballonnet retiré avec succès de l'endoprothèse déployée, si une résistance se fait sentir à un moment où à un autre au cours du retrait du système de mise en place de l'endoprothèse ou du ballonnet de post-dilatation dans le cathéter-guide, retirer l'ensemble du système d'un seul tenant.
- Le non-respect de ces étapes et/ou l'application d'une force excessive sur le système de mise en place risquent de provoquer une perte ou une détérioration de l'endoprothèse et/ou des composants du système de mise en place.
- S'il est nécessaire de maintenir la position du guide pour accéder ultérieurement à l'artère ou à la lésion, laisser le guide en place et retirer tous les autres éléments du système.

10.5 Après l'implantation

- S'il est nécessaire de franchir une endoprothèse nouvellement déployée avec un guide, un ballonnet, un système de mise en place ou des cathétér d'imagerie, faire preuve de prudence afin d'éviter de perturber la géométrie de l'endoprothèse.
- Une resténose ultérieure peut nécessiter une nouvelle dilatation du segment artériel contenant l'endoprothèse. Les effets à long terme d'une dilatation répétée des endoprothèses sont encore inconnus.
- Si un patient nécessite un examen d'imagerie, se reporter à la *Section 10.10 Informations de sécurité concernant l'imagerie par résonance magnétique (IRM)*.

10.6 Utilisation dans des populations particulières

10.6.1 Grossesse

Grossesse catégorie C : voir la *Section 10.7.4 Grossesse*. Il n'existe aucune étude adaptée associée à l'évérolimus ou à l'endoprothèse XIENCE PRO® chez les femmes enceintes. Les effets sur le fœtus en développement n'ont pas été étudiés.¹

Ce produit n'a pas été testé chez les femmes enceintes ni chez les hommes ayant l'intention d'avoir des enfants.

L'endoprothèse XIENCE PRO® doit être utilisée chez les femmes enceintes uniquement si les bénéfices potentiels de l'endoprothèse l'emportent sur les risques potentiels.

10.6.2 Allaitement

Voir la *Section 10.7.5 Allaitement*. On ne sait pas si l'évérolimus passe dans le lait maternel humain. Une décision doit être prise quant à l'arrêt de l'allaitement avant l'implantation de l'endoprothèse en considérant l'importance de l'endoprothèse pour la mère.

10.6.3 Utilisation pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité de l'endoprothèse coronaire à élution d'évérolimus XIENCE PRO® chez les sujets pédiatriques n'ont pas été établies.

¹ Certican® RCP Royaume-Uni, Afinitor® RCP Royaume-Uni, Votubia® RCP Royaume-Uni, Afinitor® étiquetage États-Unis et Zortress® étiquetage États-Unis. Consulter les sites www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu et www.fda.gov pour les versions les plus récentes de ces RCP/étiquetages.

10.7 Interactions médicamenteuses

10.7.1 Interactions avec des médicaments ou d'autres substances

L'évérolimus est largement métabolisé par le cytochrome P4503A4 (CYP3A4) dans la foie et, dans une certaine mesure, dans la paroi intestinale, et il constitue un substrat pour le contre-transporteur P-glycoprotéine (PgP). L'absorption et l'élimination ultérieure de l'évérolimus peuvent donc être influencées par des médicaments affectant également les voies du CYP3A4 et de la PgP. Plusieurs médicaments sont connus pour affecter le métabolisme de l'évérolimus et d'autres interactions médicamenteuses peuvent également se produire.

Aucune étude officielle portant sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée avec l'endoprotèse XIENCE PRO^S en raison de l'exposition limitée à l'évérolimus libéré par l'endoprotèse. Il convient donc de prendre en considération le risque d'interactions médicamenteuses systémiques et locales dans la paroi vasculaire au moment de décider de la mise en place de l'endoprotèse XIENCE PRO^S chez un patient prenant un médicament dont l'interaction avec l'évérolimus est connue, ou au moment de décider de l'instauration d'un traitement avec ce type de médicament chez un patient ayant récemment reçu une endoprotèse XIENCE PRO^S.

Lorsqu'il est prescrit par voie orale, l'évérolimus peut interagir, entre autres, avec les médicaments ou aliments suivants :

- Inhibiteurs de l'iso-enzyme CYP3A4/de la P-glycoprotéine
 - Agents antifongiques (p. ex. fluconazole, kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole)
 - Antibiotiques macrolides (p. ex. érythromycine, clarithromycine, tétracycline)
 - Inhibiteurs calciques (p. ex. vérapamil, nicardipine, diltiazem)
 - Inhibiteurs de protéase (p. ex. ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir)
 - Autres (p. ex. ciclosporine, néfazodone, cisapride, méthoclopramide, bromocriptine, cimétidine, danazol, sildenafil, terfenadine, astémizole, pamplemousse ou jus de pamplemousse, digoxine)
- Inducteurs de l'iso-enzyme CYP3A4/de la P-glycoprotéine
 - Antibiotiques (p. ex. rifampicine, rifabutine, ciprofloxacine, ofloxacine)
 - Antispasmodiques (p. ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne)
 - Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex. éfavirenz, névirapine)
 - Gluccocorticoïdes (p. ex. dexaméthasone, prednisone, prednisolone)
 - Inhibiteurs de réductase HMGCoA (p. ex. simvastatine, lovastatine)
 - Autres (p. ex. millepertuis)

Pour plus de détails sur les interactions médicamenteuses, consulter l'étiquetage de l'évérolimus le plus récent.¹

10.7.2 Risque d'immunosuppression

L'évérolimus, le principe actif de l'endoprotèse XIENCE PRO^S, est un immunosuppresseur. Aucune immunosuppression n'a été observée lors des essais cliniques SPIRIT et XIENCE. Toutefois, pour les patients ayant reçu simultanément plusieurs endoprotèses XIENCE PRO^S, il est possible que les concentrations systémiques d'évérolimus s'approchent temporairement des niveaux immunosuppresseurs, tout particulièrement chez les patients qui présentent également une insuffisance hépatique ou qui prennent des médicaments inhibant le CYP3A4 ou la P-glycoprotéine. Il convient donc de tenir compte des patients qui prennent d'autres immunosuppresseurs ou qui risquent une immunosuppression.

10.7.3 Risque d'augmentation des lipides

La prise d'évérolimus par voie orale chez les patients ayant une transplantation rénale et chez les patients atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé a été associée à une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides sériques qui ont, dans certains cas, nécessité un traitement. L'effet a été observé avec un traitement oral prolongé tant à faible dose qu'à forte dose et de façon proportionnelle à la dose. En cas d'utilisation dans le respect des indications, l'exposition à des concentrations systémiques d'évérolimus par l'endoprotèse XIENCE PRO^S devrait être sensiblement inférieure à l'exposition généralement obtenue chez les patients ayant subi une transplantation. Aucune augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides sériques n'a été observée lors des essais cliniques SPIRIT et XIENCE. L'administration d'évérolimus par voie orale, en association avec la ciclosporine, a été associée à une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides sériques.

10.7.4 Grossesse

Grossesse catégorie C : il n'existe aucune étude adaptée associée à l'évérolimus ou à l'endoprotèse XIENCE PRO^S chez les femmes enceintes.

Les effets sur le fœtus en développement n'ont pas été étudiés.¹ Les effets d'une endoprotèse similaire, XIENCE V, sur le développement prénatal et postnatal des rats n'étaient pas différents de ceux des contrôles (voir la *Section 10.8 Cancérogénicité, génotoxicité et toxicité pour la reproduction*). Lorsqu'il a été administré par voie orale à des doses de 0,1 mg/kg ou supérieures à des animaux, l'évérolimus a montré des effets toxiques sur la reproduction, y compris des effets toxiques sur l'embryon et le fœtus.

La mise en place d'une contraception efficace doit être recommandée avant l'implantation d'une endoprotèse XIENCE PRO^S et poursuivie pendant un an après l'implantation. Même s'il n'existe aucune contre-indication, les risques et les effets en matière de reproduction sont inconnus à l'heure actuelle.¹

10.7.5 Allaitement

On ne sait pas si l'évérolimus passe dans le lait maternel humain. Les profils pharmacocinétique et d'innocuité de l'évérolimus n'ont pas été déterminés chez les nourrissons. Par conséquent, les mères doivent être informées des éventuelles réactions indésirables graves à l'évérolimus chez les nourrissons allaités. Avant l'implantation de l'endoprotèse XIENCE PRO^S, une décision doit être prise quant au bien-fondé d'arrêter l'allaitement ou de réaliser une autre intervention.

10.8 Cancérogénicité, génotoxicité et toxicité pour la reproduction

La cancérogénicité, la génotoxicité et la toxicité pour la reproduction de l'endoprotèse XIENCE PRO^S n'ont pas été évaluées ; des études sur la cancérogénicité à long terme et sur les effets tératogènes ont toutefois été réalisées avec l'endoprotèse XIENCE V similaire. Les résultats des tests réalisés avec l'endoprotèse XIENCE V, tels que décrits ci-dessous, s'appliquent à l'endoprotèse du système d'endoprotèses coraire à élution d'évérolimus XIENCE PRO^S, car la conception de ces deux endoprotèses, ainsi que les matériaux constituant leur système de mise en place sont similaires et la technologie de leur revêtement est identique.

Une étude portant sur la cancérogénicité de 26 semaines a été réalisée afin d'évaluer le potentiel cancérogène des endoprotèses XIENCE V après leur implantation sous-cutanée chez des souris transgéniques. Au cours de l'étude, aucune anomalie clinique évocatrice d'un effet cancérogène n'a été observée dans le groupe étudié (endoprotèse XIENCE V). Le groupe étudié ne présentait aucune augmentation de l'incidence des lésions néoplasiques par comparaison avec le groupe témoin négatif. Le groupe témoin positif et le groupe témoin positif expérimental présentaient toutefois des augmentations importantes de l'incidence des lésions néoplasiques par comparaison avec le groupe étudié ou le groupe témoin négatif. D'après les résultats de cette étude, l'endoprotèse XIENCE V ne semble pas être cancérogène lorsqu'elle est implantée chez des souris transgéniques pendant 26 semaines.

Des études portant sur la génotoxicité ont été réalisées avec l'endoprotèse XIENCE V sur des cellules de mammifères et des bactéries. Ces études incluaient des tests de mutations géniques sur bactéries (test d'Ames) et de mutations géniques sur cellules de mammifères (test d'aberrations chromosomiques), un test de clastogénicité sur cellules de mammifères et un test des micronoyaux sur érythrocytes de mammifères. D'après les résultats de ces études, l'endoprotèse XIENCE V n'est pas génotoxique.

Une étude portant sur la toxicité pour la reproduction (effets tératogènes) a en outre été réalisée sur des rats Sprague-Dawley femelles. L'endoprotèse XIENCE V n'a pas eu d'effet sur la fertilité ou la capacité de reproduction des rats Sprague-Dawley femelles. Aucune différence statistique n'a été notée entre le dispositif étudié (endoprotèse XIENCE V) et le dispositif témoin pour ce qui est des paramètres évalués. Le dispositif étudié n'a eu aucun effet sur la taille de la portée et n'a entraîné aucune augmentation de la mortalité *in utero*. Aucune toxicité pour la reproduction provoquée par l'endoprotèse XIENCE V n'a en outre été observée chez les petits lors de cette étude.

10.9 Substances limitées

Un ou plusieurs composants de ce dispositif contiennent la substance suivante classée comme CMR 1B à une concentration supérieure à 0,1 % masse/masse : Cobalt ; n° CAS (Chemical Abstracts Service) 7440-48-4 ; n° CE 231-158-0. Les données scientifiques actuelles indiquent que les dispositifs médicaux fabriqués en alliages de cobalt et en alliages d'acier inoxydable contenant du cobalt n'entraînent pas de risque accru de cancer ni d'effets indésirables sur la reproduction.

10.10 Informations de sécurité concernant l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Des essais non cliniques ont démontré que l'endoprotèse XIENCE PRO^S est compatible avec l'IRM sous conditions dans des configurations uniques et avec chevauchements d'une longueur maximale de 71 mm. Un patient portant ce dispositif peut passer un examen IRM en toute sécurité dans les conditions suivantes :

- Champ magnétique statique de 1,5 ou 3 teslas
- Vitesse maximale de balayage de gradient de 200 T/m/s par axe
- Champ de gradient spatial maximal de 3000 gauss/cm (30 T/m)
- Débit d'absorption spécifique (DAS) maximal moyen pour le corps entier communiqué par le système IRM de 2,0 W/kg (mode de fonctionnement normal)

Selon les conditions de balayage définies ci-dessus, l'endoprotèse XIENCE PRO^S devrait entraîner une augmentation maximale de la température inférieure à 4,5 °C après 15 minutes de balayage continu.

Dans les essais non cliniques, l'artefact d'image provoqué par le dispositif dépasse approximativement de 6 mm l'endoprotèse XIENCE PRO^S lors de l'imagerie avec une séquence d'impulsion en écho de gradient ou en écho de spin et un système d'IRM de 3 teslas.

L'endoprotèse XIENCE PRO^S ne devrait pas migrer dans cet environnement IRM. Aucun essai non clinique n'a été effectué à des forces de champ supérieures à 3 teslas en vue d'évaluer le déplacement ou l'échauffement de l'endoprotèse. Des examens IRM à 1,5 ou 3 teslas peuvent être effectués immédiatement après l'implantation de l'endoprotèse XIENCE PRO^S.

11.0 EFFETS INDÉSIRABLES POTENTIELS

Les effets indésirables pouvant être associés à une intervention coronarienne percutanée (ICP) et à l'utilisation d'une endoprotèse dans les artères coronaires natives comprennent, entre autres :

- Réaction allergique ou hypersensibilité au latex, au produit de contraste, à l'anesthésie, aux matériaux du dispositif (cobalt, chrome, nickel, tungstène, polymère méthacrylique et polymère fluore) et réactions médicamenteuses à l'évérolimus, aux anticoagulants ou aux antiplaquettaires
- Complications au niveau de l'abord vasculaire pouvant nécessiter une transfusion ou une réparation vasculaire, y compris :
 - Réactions au niveau du site du cathéter
 - Saignements (ecchymoses, saignement, hématome, hémorragie, hémorragie rétro-péritonéale)
 - Fistule artério-veineuse, pseudo-anévrysme, anévrysme, dissection, perforation/rupture
 - Embolie (gazeuse, tissulaire, plaque, matière thrombotique ou dispositif)
 - Lésion nerveuse périphérique
 - Ischémie périphérique
- Complications au niveau de l'artère coronaire susceptibles de nécessiter une intervention supplémentaire, y compris :
 - Occlusion totale ou fermeture soudaine
 - Fistule artério-veineuse, pseudo-anévrysme, anévrysme, dissection, perforation/rupture
 - Prolapsus tissulaire/mouvement de plaque
 - Embolie (gazeuse, tissulaire, plaque, matière thrombotique ou dispositif)
 - Thrombose coronaire ou de l'endoprotèse (aiguë, sous-aiguë, tardive, très tardive)
 - Sténose ou resténose
- Complications péricardiques susceptibles de nécessiter une intervention supplémentaire, y compris :
 - Tamponnade cardiaque
 - Épanchement péricardique
 - Péricardite
- Arrhythmies cardiaques (y compris troubles de la conduction et arrhythmies auriculaires et ventriculaires)
- Cardiopathies ischémiques, y compris :
 - Ischémie myocardique
 - Infarctus du myocarde (y compris aigu)
 - Spasme coronarien
 - Angor instable ou stable

- Accident vasculaire cérébral (AVC) et accident ischémique transitoire (AIT)
- Syndrôme de défaillance multiviscérale :
 - Arrêt cardio-respiratoire
 - Insuffisance cardiaque
 - Insuffisance cardio-pulmonaire (y compris œdème pulmonaire)
 - Insuffisance rénale
 - Choc

- Saignement
- Hémopathies (y compris thrombopénie induite par l'héparine [TIH])
- Hypotension/hypertension
- Infection
- Nausées et vomissements
- Palpitations, vertiges et syncope
- Douleur thoracique
- Fèvre
- Douleurs
- Décès

Les effets indésirables associés à l'administration orale quotidienne d'évérolimus à des doses comprises entre 1,5 mg et 10 mg par jour peuvent être consultés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et sur l'étiquetage du médicament.¹ Les risques décrits ci-dessous incluent les effets indésirables attendus correspondant à la population cardiaque référencée dans les sections relatives aux contre-indications, avertissements et précautions des étiquetages/RCP de l'évérolimus et/ou observés à des incidences $\geq 10\%$ dans les essais cliniques portant sur l'évérolimus administré par voie orale pour différentes indications. Consulter les RCP et les étiquetages du médicament¹ pour obtenir de plus amples détails et connaître les effets indésirables moins fréquents :

- Douleur abdominale
- Anémie
- Œdème de Quincke (risque accru avec prise concomitante d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IEC])
- Événements thrombotiques artériels
- Saignement et coagulopathie (y compris syndrome hémolytique et urémique [SHU], purpura thrombotique thrombocytopénique [PTT] et microangiopathie thrombotique ; risque accru avec prise concomitante de ciclosporine)
- Constipation
- Toux
- Diabète sucré
- Diarrhée
- Dyspnée
- Toxicité embryonnaire et fœtale
- Erythème
- Erythrodermie
- Maux de tête
- Thrombose artérielle hépatique (TAH)
- Troubles hépatiques (y compris hépatite et jaunisse)
- Hypersensibilité à l'évérolimus (principe actif) et aux autres dérivés de la rapamycine
- Hypertension
- Infections (bactériennes, fongiques, virales ou provoquées par des protozoaires, y compris les infections liées à des pathogènes opportunistes). Une néphropathie associée au polyomavirus (PVAN), une leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC, des infections mortelles et un sepsis ont été rapportés chez les patients traités par évérolimus par voie orale.
- Thrombose artérielle et veineuse rénale
- Modifications des analyses de laboratoire (augmentations de la créatinine sérique, protéinurie, hypokaliémie, hyperkaliémie ; hyperglycémie, dyslipidémie incluant une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie ; tests de la fonction hépatique anormaux ; diminutions de l'hémoglobine, des lymphocytes, des neutrophiles et des plaquettes)
- Lymphome et cancer de la peau
- Infertilité masculine
- Irregularités menstruelles
- Nausées
- Néphrotoxicité (en association avec la ciclosporine)
- Pneumopathie non infectieuse (y compris pneumopathie interstitielle)
- Aphtes
- Douleurs
- Pancréatite
- Épanchement péricardique
- Œdème périphérique
- Épanchement pleural
- Pneumonie
- Pyrexie
- Éruption cutanée
- Insuffisance rénale
- Infection des voies respiratoires supérieures
- Infection urinaire
- Maladie thrombo-embolique veineuse
- Vomissements
- Complications liées à la cicatrisation des plaies (y compris infections des plaies et lymphocèle)

12.0 SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES

L'utilisateur et/ou le patient doivent signaler tout incident grave survenu en relation avec le système d'endoprotèse coronaire à élution d'évérolimus XIENCE PRO^{™S} au fabricant et à l'organisme compétent de l'état membre de l'Union européenne dans lequel l'utilisateur et/ou le patient réside.

13.0 RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DE SÉCURITÉ ET DES PERFORMANCES CLINIQUES

Un résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques (RCSPC) pour ce dispositif est disponible à l'adresse <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Rechercher le dispositif à l'aide de l'UDI-DI de base fourni dans le Tableau 1-1. Il s'agit de l'emplacement du RCSPC après le lancement de la base de données européenne sur les dispositifs médicaux (EUDAMED).

14.0 SÉLECTION DES PATIENTS ET TRAITEMENT

14.1 Individualisation du traitement

Les risques et les avantages décrits ci-dessus doivent être pris en compte pour chaque patient avant d'utiliser un dispositif de la gamme des systèmes d'endoprothèses coronaires à éliton d'évérolimus XIENCE™. Les facteurs d'évaluation qui permettent la sélection des patients doivent tenir compte du risque lié au traitement antiplaquettaire. Une attention particulière doit être portée aux patients souffrant d'une gastrite active récente ou d'un ulcère gastroduodénal.

Des médicaments antiplaquettaires doivent être administrés en association avec le système d'endoprothèse coronaire à éliton d'évérolimus XIENCE, conformément aux recommandations de l'American College of Cardiology, de l'American Heart Association et de la Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (ACC/AHA/SCAI), ainsi qu'à celles de la Société Européenne de Cardiologie (ESC). Les médecins doivent se baser sur les données fournies par les nombreux résultats cliniques probants des endoprothèses XIENCE, de concert avec la documentation actuelle sur les endoprothèses à éliton médicamenteuse, les recommandations actuelles en vigueur et les besoins particuliers de chaque patient, pour établir le traitement antiplaquettaire/anticoagulant spécifique à utiliser pour leurs patients en pratique générale.

Les recommandations actuelles relatives à l'arrêt du double traitement antiplaquettaire doivent être suivies et sont préconisées. La décision d'interrompre ou d'arrêter le double traitement antiplaquettaire relève de la responsabilité du médecin traitant, en prenant en considération l'état de chaque patient. Au cas où une interruption ou un arrêt non prévu du double traitement antiplaquettaire s'avérerait nécessaire plus d'un mois après l'implantation de l'endoprothèse coronaire XIENCE, les données issues de deux ans d'essais cliniques avec des endoprothèses coronaires XIENCE montrent de faibles taux de thromboses de l'endoprothèse et aucune augmentation observée du risque de thrombose de l'endoprothèse. Par ailleurs, la gamme d'endoprothèses XIENCE a montré de faibles taux de thromboses de l'endoprothèse entre 1 et 6 mois chez les patients à haut risque hémorragique sous double traitement antiplaquettaire pendant un (1) mois (au moins 28 jours) après l'ICP.

Il est extrêmement important que le patient respecte les recommandations antiplaquettaires postopératoires. Un arrêt prématuré de la prise des médicaments antiplaquettaires prescrits pourrait entraîner un risque accru de thrombose, d'infarctus du myocarde ou de décès. Si une intervention chirurgicale ou dentaire nécessitant un arrêt prématuré du traitement antiplaquettaire est prévue avant l'intervention coronaire percutanée (ICP), le médecin interventionnel et le patient doivent considérer avec le plus grand soin si une endoprothèse à éliton médicamenteuse et le traitement antiplaquettaire associé recommandent constituent un choix approprié. Si une intervention chirurgicale ou dentaire est recommandée à la suite d'une ICP, les risques et les bénéfices de l'intervention doivent être comparés aux risques éventuels associés à un arrêt prématuré du traitement antiplaquettaire.

Les patients qui doivent arrêter le traitement antiplaquettaire prématurément à cause d'une hémorragie active importante doivent être surveillés de près en raison du risque d'événements cardiaques et, lorsqu'ils se sont stabilisés, leur traitement antiplaquettaire doit recommencer dès que possible, à l'appréciation du médecin traitant.

15.0 INFORMATIONS D'UTILISATION POUR LE CLINICIEN

15.1 Examen avant usage

1. Examiner soigneusement l'emballage stérile avant de l'ouvrir et vérifier l'intégrité de la barrière stérile. Ne pas utiliser le produit si l'intégrité de l'emballage stérile a été compromise.
2. Ne pas utiliser après la date limite d'utilisation.
3. Ouvrir la pochette en aluminium en la déchirant et retirer la pochette interne.
Remarque : la surface extérieure de la pochette interne N'est PAS stérile. Ouvrir la pochette interne et introduire ou déposer le produit dans le champ stérile selon une technique aseptique.
4. Avant d'utiliser le système d'endoprothèse coronaire à éliton d'évérolimus XIENCE PRO™S, le retirer avec précaution de l'emballage et vérifier l'absence de courbures, de plisures et d'autres dommages. S'assurer que l'endoprothèse ne dépasse pas des marqueurs radio-opaques du ballonnet. Ne pas l'utiliser si l'on constate la présence de défauts. Toutefois, ne pas manipuler ni toucher l'endoprothèse, car cela risquerait d'endommager son revêtement, de la contaminer ou de la déloger du ballonnet de mise en place.

Remarque : à tout moment lors de l'utilisation du système d'endoprothèse coronaire à éliton d'évérolimus XIENCE PRO[®], si le corps proximal en acier inoxydable est tordu ou courbé, arrêter d'utiliser le cathéter.

15.2 Matériel nécessaire

- Gaine artérielle appropriée
- Cathéter(s)-guide(s) approprié(s)
- 2 à 3 seringues (10 à 20 cc)
- 1000 u/500 cc de sérum physiologique hépariné (HepNS)
- Valve hémostatique rotative d'un diamètre interne minimum approprié (2,44 mm [0,096 po])
- Guide de 0,36 mm (0,014 po) x 175 cm (longueur minimale)
- Dispositif de rotation
- Introducteur de guide
- Produit de contraste dilué à parts égales avec du sérum physiologique hépariné
- Dispositif de gonflage
- Ballonnet d'angioplastie pour pré-dilatation de taille appropriée
- Ballonnet d'angioplastie non compliant pour post-dilatation de taille appropriée
- Robinet à trois voies
- Anticoagulants et antiplaquettaires appropriés

15.3 Préparation

15.3.1 Retrait de l'emballage

Remarque : la pochette en aluminium ne constitue pas une barrière stérile. Le sachet avec opercule interne (pochette) compris dans la pochette en aluminium constitue la barrière stérile. Seul le contenu de la pochette interne doit être considéré comme étant stérile. La surface extérieure de la pochette interne N'est PAS stérile.

1. Retirer avec précaution le système de mise en place de sa tubulure de protection pour le préparer. Lors de l'utilisation d'un système à échange rapide (RX), ne pas plier ni tordre le tube hypodermique pendant le retrait.
2. Retirer le mandrin du produit et la gaine de protection de l'endoprothèse en saisissant le cathéter juste en amont de l'endoprothèse (au niveau du site de fixation proximal du ballonnet) et, de l'autre main, saisir le dispositif de protection de l'endoprothèse et le retirer délicatement en aval. Si une résistance inhabituelle se fait sentir au cours

du retrait du mandrin du produit et de la gaine de l'endoprothèse, ne pas utiliser ce produit et le remplacer. Observer la procédure de retour des produits pour le dispositif non utilisé.

15.3.2 Purge de la lumière du guide

1. Purger la lumière du guide avec du sérum physiologique hépariné jusqu'à ce que du liquide s'écoule de l'encoche de sortie du guide.

Remarque : éviter de manipuler l'endoprothèse pendant la purge de la lumière du guide pour ne pas perturber la position de l'endoprothèse sur le ballonnet.

15.3.3 Préparation du système de mise en place

1. Préparer un dispositif de gonflage/une seringue avec du produit de contraste dilué.
2. Fixer le dispositif de gonflage/la seringue au robinet ; fixer ensuite l'ensemble à l'orifice de gonflage du produit. Ne pas tordre le tube hypodermique du produit lors du raccordement au dispositif de gonflage/à la seringue.
3. Avec l'extrémité tournée vers le bas, orienter le système de mise en place à la verticale.
4. Ouvrir le robinet afin de permettre le passage du produit dans le système de mise en place ; appliquer une pression négative pendant 30 secondes ; relâcher en position neutre pour effectuer le remplissage avec le produit de contraste.
5. Fermer le robinet afin d'interrompre le passage du produit dans le système de mise en place ; purger tout l'air du dispositif de gonflage/de la seringue.
6. Répéter les étapes 3 à 5 jusqu'à ce que tout l'air soit évacué. En présence de bulles, ne pas utiliser le produit.
7. Si une seringue a été utilisée, fixer un dispositif de gonflage préparé au robinet.
8. Ouvrir le robinet afin de permettre le passage du produit dans le système de mise en place.
9. Le laisser en position neutre.

Remarque : lors de l'introduction du système de mise en place dans le vaisseau, ne pas produire de pression négative sur ce système. Cela pourrait déloger l'endoprothèse du ballonnet.

Remarque : si la présence d'air est constatée dans le corps, répéter les étapes 3 à 5 de la Section 15.3.3 Préparation du système de mise en place afin d'éviter un déploiement inégal de l'endoprothèse.

15.4 Procédure de mise en place

1. Préparer le site d'accès vasculaire conformément à la pratique standard.
2. La décision de prédilater la lésion avec un ballonnet de taille appropriée doit être basée sur les données cliniques du patient et sur les caractéristiques de la lésion.
En cas de pré-dilatation, limiter la longueur de pré-dilatation au moyen du ballonnet d'ACTIP afin d'éviter de créer une lésion vasculaire en dehors des limites de l'endoprothèse XIENCE PRO[®].
3. Pour les lésions longues, utiliser une taille d'endoprothèse correspondant au diamètre de la partie la plus distale du vaisseau.

Remarque : s'il faut choisir entre deux diamètres d'endoprothèse pour des lésions étroites, choisir l'endoprothèse ayant le plus petit diamètre et gonfler. Se reporter à l'étiquette du produit pour consulter les informations de conformité.

4. Maintenir une pression neutre sur le dispositif de gonflage fixé au système de mise en place. Ouvrir la valve hémostatique rotative autant que possible.
5. Monter le système de mise en place par l'arrière sur la partie proximale du guide tout en maintenant celui-ci en travers de la lésion cible.
6. Faire progresser avec précaution le système de mise en place dans le cathéter-guide et par-dessus le guide vers la lésion cible. Lors de l'utilisation d'un système à échange rapide (RX), veiller à maintenir le tube hypodermique droit. S'assurer de la stabilité du cathéter-guide avant de faire progresser le système d'endoprothèse dans l'artère coronaire.

Remarque : ne pas forcer le passage si une résistance inhabituelle se fait sentir avant que l'endoprothèse soit sortie du cathéter-guide. Une résistance peut indiquer un problème et l'utilisation d'une force excessive peut se traduire par un endommagement ou un déplacement de l'endoprothèse. Maintenir le guide en place en travers de la lésion et retirer le système de mise en place et le cathéter-guide d'un seul tenant.

7. Faire progresser le système de mise en place par-dessus le guide vers la lésion cible sous visualisation radioscopique directe. Utiliser les marqueurs radio-opaques du ballonnet pour positionner l'endoprothèse en travers de la lésion. Confirmer la position de l'endoprothèse en effectuant une angiographie. Si la position de l'endoprothèse n'est pas optimale, la repositionner ou la retirer avec précaution (voir la Section 15.6 Procédure de retrait). Les marqueurs du ballonnet indiquent à la fois les bords de l'endoprothèse ainsi que les épaulements du ballonnet. Le déploiement de l'endoprothèse ne doit pas être entrepris si celle-ci n'est pas correctement positionnée dans la lésion cible.

Remarque : s'il est nécessaire de retirer un système d'endoprothèse avant le déploiement, s'assurer que le cathéter-guide se trouve en position coaxiale par rapport au système de mise en place de l'endoprothèse et retirer ce dernier avec précaution dans le cathéter-guide. Si une résistance inhabituelle se fait sentir à un moment ou à un autre au cours du retrait de l'endoprothèse vers le cathéter-guide, le système de mise en place de l'endoprothèse et le cathéter-guide doivent être retirés d'un seul tenant. Ceci doit être effectué sous visualisation radioscopique directe.

8. Serrer la valve hémostatique rotative. L'endoprothèse est maintenant prête à être déployée.

15.5 Procédure de déploiement

ATTENTION : consulter le Tableau 1-3 : Caractéristiques du dispositif *in vitro* pour connaître le diamètre de l'endoprothèse, la pression nominale et la pression de rupture nominale (RBP).

1. Avant le déploiement, reconfirmer la position correcte de l'endoprothèse par rapport à la lésion cible au moyen des marqueurs radio-opaques du ballonnet.
2. Déployer lentement l'endoprothèse en mettant le système de mise en place sous pression par paliers de 2 atm, toutes les 5 secondes, jusqu'à ce que l'endoprothèse soit entièrement déployée. Déployer entièrement l'endoprothèse en la gonflant à la pression nominale au minimum. La pratique acceptée vise généralement une pression initiale de déploiement qui permettrait d'atteindre un diamètre interne de l'endoprothèse d'environ 1,1 fois le diamètre du vaisseau de référence.
3. Pour les lésions longues, choisir la taille de l'endoprothèse en fonction du diamètre de la partie la plus distale du vaisseau et déployer l'endoprothèse à la pression nominale au minimum. Maintenir la pression pendant 30 secondes. Si nécessaire, le système de mise en place peut être remis sous pression ou mis sous une pression plus élevée afin d'assurer l'apposition complète de l'endoprothèse contre la paroi de l'artère.

4. Maintenir la pression pendant 30 secondes pour obtenir un déploiement complet de l'endoprothèse. Il faut visualiser le déploiement de l'endoprothèse sous radioscopie afin d'évaluer correctement le diamètre optimal de celle-ci par rapport aux diamètres proximal et distal de l'artère coronaire native (diamètres du vaisseau de référence). Pour obtenir un déploiement optimal et une apposition appropriée de l'endoprothèse, celle-ci doit être entièrement en contact avec la paroi de l'artère.

Remarque : voir la Section 15.6 Procédure de retrait pour obtenir des instructions sur le retrait du système de mise en place de l'endoprothèse.

5. Si nécessaire, le système de mise en place peut être remis sous pression ou mis sous une pression plus élevée, afin de permettre l'apposition complète de l'endoprothèse contre la paroi de l'artère.

Remarque : ne pas dépasser la pression de rupture nominale (RBP) indiquée de 16 atm (1621 kPa).

6. Recouvrir entièrement la lésion et la zone traitée par ballonnet (y compris les dissections) avec l'endoprothèse XIENCE PRO[®] de manière à permettre une couverture adéquate par l'endoprothèse des tissus non lésés en amont et en aval de la lésion.
7. Dégonfler le ballonnet en appliquant une pression négative sur le dispositif de gonflage pendant 30 secondes. Avant d'essayer de retirer le système de mise en place, s'assurer du dégonflage complet du ballonnet. Si une résistance inhabituelle se fait sentir lors du retrait du système de mise en place de l'endoprothèse, surveiller avec attention la position du cathéter-guide.

Remarque : voir la Section 15.6 Procédure de retrait pour obtenir des instructions sur le retrait du système de mise en place de l'endoprothèse.

8. Vérifier la position de l'endoprothèse ainsi que son déploiement en utilisant des techniques d'angiographie standard. Pour des résultats optimaux, l'endoprothèse doit couvrir entièrement le segment artériel sténosé. Le déploiement de l'endoprothèse doit être visualisé sous radioscopie afin d'évaluer correctement le diamètre optimal de l'endoprothèse déployée par rapport aux diamètres proximal et distal de l'artère coronaire. Un déploiement optimal nécessite que l'endoprothèse soit entièrement en contact avec la paroi de l'artère. Le contact avec la paroi de l'artère doit être vérifié en effectuant une angiographie standard, une échographie endovasculaire (IVUS) ou une tomographie en cohérence optique (OCT).
9. Si la taille de l'endoprothèse déployée n'est toujours pas correcte par rapport au diamètre du vaisseau de référence, il est possible d'utiliser un ballonnet plus grand pour déployer davantage l'endoprothèse. Si l'apparence de l'angiographie initiale est sous-optimale, il est possible de déployer davantage l'endoprothèse à l'aide d'un cathéter de dilatation à ballonnet non compliant de faible profil et à pression élevée. Dans ce cas, le segment contenant l'endoprothèse doit être retraversé avec précaution avec un guide à l'état de prolapsus afin d'éviter de perturber la géométrie de l'endoprothèse. L'endoprothèse déployée ne doit pas être laissée sous-dilatée.

ATTENTION : ne pas dilater l'endoprothèse au-delà des limites indiquées ci-dessous.

Diamètre nominal de l'endoprothèse	Limite de dilatation
2,0 mm à 3,25 mm	3,75 mm
3,5 mm à 4,0 mm	5,5 mm

10. Si plusieurs endoprothèses XIENCE PRO[®] sont nécessaires pour couvrir la lésion et la zone traitée par ballonnet, celles-ci doivent se chevaucher correctement pour éviter de potentielles resténoses d'espace. Pour s'assurer qu'il n'y a pas d'espaces entre les endoprothèses, les bandes des marqueurs du ballonnet de la deuxième endoprothèse XIENCE PRO[®] doivent être placées à l'intérieur de l'endoprothèse déployée avant de procéder au déploiement.
11. Vérifier à nouveau la position de l'endoprothèse et les résultats de l'angiographie. Répéter les gonflages jusqu'à ce que l'endoprothèse soit déployée de manière optimale.

15.6 Procédure de retrait

Retrait du cathéter de mise en place de l'endoprothèse hors de l'endoprothèse déployée :

1. Dégonfler le ballonnet en appliquant une pression négative sur le dispositif de gonflage. Les ballonnets plus gros et plus longs mettent plus de temps (jusqu'à 30 secondes) à se dégonfler que les ballonnets plus petits et plus courts. Sous radioscopie, vérifier que le ballonnet est dégonflé et attendre 10 à 15 secondes supplémentaires.
2. Régler le dispositif de gonflage sur une pression « négative » ou « neutre ».
3. Stabiliser la position du cathéter-guide immédiatement à l'extérieur de l'ostium coronaire et le fixer. Maintenir le guide en position sur le segment contenant l'endoprothèse.
4. Retirer délicatement le système de mise en place de l'endoprothèse en appliquant une pression lente et régulière.
5. Serrer la valve hémostatique rotative.

En cas de résistance lors du retrait du cathéter de mise en place de l'endoprothèse, observer les étapes suivantes pour améliorer le rempliment du ballonnet :

- Regonfler le ballonnet jusqu'à la pression nominale.
- Répéter les étapes 1 à 5 ci-dessus.

Après le retrait du système de mise en place de l'endoprothèse ; vérification du déploiement de l'endoprothèse :

1. Vérifier la position de l'endoprothèse ainsi que son déploiement en utilisant des techniques d'angiographie standard. Pour des résultats optimaux, l'endoprothèse doit couvrir entièrement le segment artériel sténosé. Le déploiement de l'endoprothèse doit être visualisé sous radioscopie afin d'évaluer correctement le diamètre optimal de l'endoprothèse déployée par rapport aux diamètres proximal et distal de l'artère coronaire. Un déploiement optimal nécessite que l'endoprothèse soit entièrement en contact avec la paroi de l'artère. Le contact avec la paroi de l'artère doit être vérifié en effectuant une angiographie standard, une échographie endovasculaire (IVUS) ou une tomographie en cohérence optique (OCT).
2. Si plusieurs endoprothèses XIENCE PRO[®] sont nécessaires pour couvrir la lésion et la zone traitée par ballonnet, celles-ci doivent se chevaucher correctement pour éviter de potentielles resténoses d'espace.
3. Pour s'assurer qu'il n'y a pas d'espaces entre les endoprothèses, les bandes des marqueurs du ballonnet de la deuxième endoprothèse XIENCE PRO[®] doivent être placées à l'intérieur de l'endoprothèse déployée avant de procéder au déploiement.

4. Vérifier à nouveau la position de l'endoprothèse et les résultats de l'angiographie afin d'évaluer la zone contenant l'endoprothèse. Répéter les gonflages jusqu'à ce que l'endoprothèse soit déployée de manière optimale. Si une post-dilatation est nécessaire, vérifier que le diamètre final de l'endoprothèse correspond à celui du vaisseau de référence. S'assurer que la paroi de l'endoprothèse est en contact avec la paroi de l'artère.

15.7 Dilatation des segments d'endoprothèse après déploiement

1. Tous les moyens doivent être mis en œuvre pour s'assurer que l'endoprothèse n'est pas sous-dilatée.
2. Si la taille de l'endoprothèse déployée n'est toujours pas correcte par rapport au diamètre du vaisseau ou s'il n'a pas été possible d'obtenir un contact complet avec la paroi du vaisseau, un ballonnet plus grand peut être utilisé pour déployer davantage l'endoprothèse. Ceci peut être effectué en utilisant un cathéter à ballonnet non compliant, de profil bas et à pression élevée. Dans ce cas, le segment contenant l'endoprothèse doit être retraversé avec précaution avec un guide à l'état de prolapsus afin d'éviter de déloger l'endoprothèse. Le ballonnet doit être centré à l'intérieur de l'endoprothèse et ne doit pas sortir de la région contenant l'endoprothèse.

ATTENTION : ne pas dilater l'endoprothèse au-delà des limites indiquées dans la Section 15.5 Procédure de déploiement.

15.8 Carte d'identification de l'implant du patient

Le médecin ou l'établissement de santé doit effectuer ce qui suit en ce qui concerne la carte d'identification de l'implant du patient :

- Remplir la carte en y notant les informations d'identification du patient (au recto de la carte), ainsi que les informations relatives à l'établissement de santé ou au médecin, l'adresse et le numéro de téléphone, et la date d'implantation (au dos de la carte).
- Appliquer les autocollants détachables de l'étiquette du produit sur la carte.

La carte d'identification de l'implant du patient doit être remise au patient dans son intégralité avant sa sortie de l'hôpital.

16.0 ESSAIS CLINIQUES SPIRIT ET XIENCE

Le système d'endoprothèse coronaire à élution d'évérolimus XIENCE PRO™ S est basé sur les précédents systèmes d'endoprothèses coronaires à élution d'évérolimus XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Xpedition™ et XIENCE Alpine™.

Le système d'endoprothèse coronaire à élution d'évérolimus XIENCE PRO^S utilise la même plate-forme d'endoprothèse, la même formule médicamenteuse pour le revêtement, le même apprêt médicamenteux, la même teneur totale et nominale en médicament et les mêmes matériaux constituant le ballonnet en contact avec l'endoprothèse, que les systèmes d'endoprothèses coronaires à élution d'évérolimus XIENCE PRIME, XIENCE Xpedition et XIENCE Alpine.

La seule différence entre le système d'endoprothèse coronaire à élution d'évérolimus XIENCE PRO^S et le système d'endoprothèse coronaire à élution d'évérolimus XIENCE Alpine est le système de mise en place de l'endoprothèse. Le système de mise en place de l'endoprothèse XIENCE PRO^S utilise les mêmes matériaux et le même principe de fonctionnement que les autres cathéters de dilatation coronaire et systèmes d'endoprothèses à échange rapide (RX) d'Abbott.

Comparé aux systèmes d'endoprothèses coronaires à élution d'évérolimus XIENCE V et XIENCE PRIME, le système d'endoprothèse coronaire à élution d'évérolimus XIENCE PRO^S offre les mêmes caractéristiques de sécurité, un positionnement similaire de l'endoprothèse sur le ballonnet entre les marqueurs de celui-ci, un profil d'entrée similaire situé à l'extrémité et une longueur conique similaire pour l'endoprothèse XIENCE PRO^S d'une longueur allant jusqu'à 28 mm. Étant donné que la nature de l'endoprothèse XIENCE PRO^S est identique à celle des endoprothèses XIENCE PRIME et XIENCE V, on peut s'attendre à ce que les performances du système d'endoprothèse coronaire à élution d'évérolimus XIENCE PRO^S soient similaires à celles des endoprothèses XIENCE V et XIENCE PRIME. Par conséquent, les données des essais cliniques portant sur les endoprothèses XIENCE V et XIENCE PRIME sont résumées dans cette section.

16.1 Essais cliniques avant mise sur le marché

Les principaux critères de jugement de l'innocuité et de l'efficacité de l'endoprothèse XIENCE V sont fondés sur une série d'essais cliniques réalisés avant la mise sur le marché. L'essai clinique randomisé (ECR) pivot SPIRIT III a permis d'établir l'non-infériorité de l'endoprothèse XIENCE V par rapport à l'endoprothèse TAXUS¹ Express² (endoprothèse TAXUS). L'essai SPIRIT IV est une évaluation prospective, randomisée, contrôlée, en simple aveugle, multicentrique de l'endoprothèse XIENCE V par rapport à l'endoprothèse TAXUS Express (endoprothèse TAXUS) dans le cadre du traitement de trois lésions *de novo* maximum d'une longueur ≤ 28 mm dans les artères coronaires natives avec un diamètre du vaisseau de référence (DVR) ≥ 2,5 mm et ≤ 4,25 mm. L'essai SPIRIT IV a permis d'établir la supériorité de l'endoprothèse XIENCE V par rapport à l'endoprothèse TAXUS Express. Le registre SPIRIT Small Vessel (SV) est une étude de registre prospective, à bras unique, ouverte, multicentrique, menée aux États-Unis qui a permis d'établir l'innocuité et l'efficacité de l'endoprothèse XIENCE V d'un diamètre de 2,25 mm. L'essai SPIRIT PRIME est un essai clinique prospectif, ouvert, multicentrique, non randomisé, avec deux bras d'étude, utilisant le système d'endoprothèse XIENCE PRIME de taille de base et le système d'endoprothèse XIENCE PRIME LL, qui a permis d'établir l'innocuité et l'efficacité des endoprothèses XIENCE PRIME et XIENCE PRIME LL. Les Tableaux 16.1-1 à 16.1-4 présentent les plans des essais, les résultats angiographiques (pour les études nécessitant un suivi angiographique) ainsi que les principaux résultats cliniques à 1 an et issus du dernier suivi, respectivement.

Tableau 16.11 : Plans des essais cliniques SPIRIT portant sur l'endoprothèse XIENCE V (avant mise sur le marché)

	Essai clinique randomisé SPIRIT III	SPIRIT IV	Registre SPIRIT Small Vessel	Essai clinique SPIRIT PRIME	
				Registre de taille de base	Registre des lésions longues
Type/Plan de l'essai	- Multicentrique - Randomisé - Simple aveugle - Contrôlé	- Multicentrique - Randomisé - Simple aveugle - Contrôlé	- Multicentrique - Ouvert - À bras unique	- Multicentrique - Ouvert - À bras unique	- Multicentrique - Ouvert - À bras unique
Nombre de sujets recrutés	Total : 1002 XIENCE V : 668 Témoin TAXUS Express : 334	Total : 3690 XIENCE V : 2460 Témoin TAXUS Express : 1230 ¹	Total : 150 XIENCE V 2,25 mm	Total : 400 XIENCE PRIME	Total : 100 XIENCE PRIME
Traitement	Jusqu'à deux lésions <i>de novo</i> dans des vaisseaux épicardiques différents	Jusqu'à trois lésions <i>de novo</i> , deux lésions maximum par vaisseau épicardique	Jusqu'à deux lésions <i>de novo</i> dans des vaisseaux épicardiques différents	Jusqu'à deux lésions <i>de novo</i> dans des vaisseaux épicardiques différents	Jusqu'à deux lésions <i>de novo</i> dans des vaisseaux épicardiques différents
Taille de la lésion	DVR : ≥ 2,5 et ≤ 3,75 mm Longueur : ≤ 28 mm	DVR : ≥ 2,5 et ≤ 4,25 mm ² Longueur : ≤ 28 mm	DVR : ≥ 2,25 et < 2,50 mm Longueur : ≤ 28 mm	DVR : ≥ 2,25 et ≤ 4,25 mm Longueur : ≤ 22 mm	XIENCE PRIME taille de base : DVR : ≥ 2,25 et ≤ 4,25 mm Longueur : ≤ 22 mm XIENCE PRIME LL : DVR : ≥ 2,5 et ≤ 4,25 mm Longueur : > 22 mm et ≤ 32 mm
Critère de jugement principal	Perte tardive intra-segment à 240 jours	Échec de la lésion cible induite par ischémie à 1 an (critère composite de mort cardiaque, d'IM du vaisseau cible ou de RLC induite par ischémie)	Échec de la lésion cible (TLF) à 1 an	Échec de la lésion cible (TLF) à 1 an	Échec de la lésion cible (TFL) à 1 an
Co-critère de jugement principal	Échec du vaisseau cible (TVF) à 270 jours	Aucun	Aucun	Aucun	Aucun
Suivi clinique	30, 180, 240, 270 jours, 1 à 5 ans	30, 180, 270 jours, 1 à 3 ans	30, 240 jours, 1 à 3 ans	30, 180 jours, 1 à 3 ans	30, 180 jours, 1 à 3 ans
Suivi angiographique	240 jours (N = 564)	Aucun	240 jours (N = 69)	Aucun	Aucun

¹ Dans le bras des endoprothèses TAXUS, un (1) sujet a reçu une (1) endoprothèse TAXUS² Liberté⁴.

² DVR ≥ 2,5 mm et ≤ 3,75 mm et tailles d'endoprothèse de 3,5 mm maximum jusqu'à ce que l'endoprothèse TAXUS de 4,0 mm soit disponible sur le marché.

Tableau 16.1-2 : Résultats angiographiques des essais cliniques SPIRIT (avant mise sur le marché)

Résultats angiographiques	Essai clinique randomisé SPIRIT III 240 jours	SPIRIT Small Vessel 240 jours	
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	XIENCE V 2,25 mm (N = 69) (M = 69)
Perte tardive intra-endoprothèse (mm)	0,16 ± 0,41 (342)	0,30 ± 0,53 (158)	0,20 ± 0,40 (52)
Perte tardive intra-segment (mm)	0,14 ± 0,39 (343)	0,26 ± 0,46 (158)	0,16 ± 0,41 (52)
Resténose binaire intra-endoprothèse	2,3 % (8/343)	5,7 % (9/158)	3,8 % (2/52)
Resténose binaire intra-segment	4,7 % (16/344)	8,9 % (14/158)	9,6 % (5/52)

Remarques :

- Les données correspondent à la moyenne (mm) ± ET ou au % (n/N).
- N représente le nombre total de patients. M représente le nombre total de lésions.
- Les essais SPIRIT III et SPIRIT Small Vessel 240 jours incluent une fenêtre de suivi (240 + 28 jours).

Tableau 16.1-3 : Principaux résultats cliniques à 1 an des essais cliniques SPIRIT (avant mise sur le marché)

	SPIRIT IV		Essai clinique randomisé SPIRIT III		SPIRIT Small Vessel	Essai clinique SPIRIT PRIME	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	XIENCE V 2,25 mm (N = 144)	Registre de taille de base (N = 401)	Registre des lésions longues (N = 104)
Échec de la lésion cible (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)
Échec du vaisseau cible (TVF)	5,5 % (134/2416)	7,7 % (92/1195)	8,5 % (56/655)	11,6 % (37/319)	11,0 % (15/136)	S.O.	S.O.
Événements indésirables cardiaques majeurs (EICM)	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)
Décès toutes causes confondues	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)
Mort cardiaque	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)
Infarctus du myocarde (IM)	1,9 % (45/2416)	3,1 % (37/1195)	2,7 % (18/655)	4,1 % (13/319)	1,5 % (2/136)	1,8 % (7/399)	4,8 % (5/104)
Mort cardiaque ou IM	2,2 % (54/2416)	3,3 % (39/1195)	3,4 % (22/655)	4,7 % (15/319)	2,9 % (4/136)	2,0 % (8/399)	4,8 % (5/104)
RLC induite par ischémie	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)
RVC induite par ischémie, hors lésion cible	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)
Thromboses de l'endoprothèse							
Selon l'ARC (déterminées/probables)	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)
Selon l'ARC (déterminées)	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)

- Remarques :**
- Tous les chiffres présentés dans ce tableau se rapportent au nombre de sujets. Les sujets ne sont comptés qu'une seule fois par événement et par période.
 - Un (1) an inclut la fenêtre de suivi (365 + 28 jours) pour tous les essais.
 - L'échec de la lésion cible (TLF) inclut la mort cardiaque, les IM attribués au vaisseau cible et les revascularisations de la lésion cible (RLC) induites par ischémie. Les essais SPIRIT Small Vessel et SPIRIT PRIME ont utilisé la définition de la RLC cliniquement indiquée plutôt que celle de la RLC induite par ischémie.
 - L'échec du vaisseau cible (TVF) inclut la mort cardiaque, les IM, les RLC et les RVC induites par ischémie, hors lésion cible. Les essais SPIRIT Small Vessel et SPIRIT PRIME ont utilisé la définition de la RLC et de la RVC cliniquement indiquées plutôt que celle de la RLC et de la RVC induites par ischémie, qui avaient été utilisées pour les essais SPIRIT II, SPIRIT III et SPIRIT IV.
 - Les événements indésirables cardiaques majeurs (EICM) incluent la mort cardiaque, les IM et les RLC induites par ischémie.

Tableau 16.1-4 : Principaux résultats cliniques issus du dernier suivi des essais cliniques SPIRIT (avant mise sur le marché)

	SPIRIT IV 3 ans		Essai clinique randomisé SPIRIT III 5 ans		SPIRIT Small Vessel 2 ans	Essai clinique SPIRIT PRIME 1 an	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	XIENCE V 2,25 mm (N = 144)	Registre de taille de base (N = 401)	Registre des lésions longues (N = 104)
Échec de la lésion cible (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)
Échec du vaisseau cible (TVF)	13,3 % (312/2348)	14,5 % (168/1158)	20,3 % (123/605)	26,6 % (76/286)	12,0 % (16/133)	S.O.	S.O.
Événements indésirables cardiaques majeurs (EICM)	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)
Décès toutes causes confondues	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)
Mort cardiaque	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)
Infarctus du myocarde (IM)	3,1 % (73/2348)	4,7 % (55/1158)	4,6 % (28/605)	7,0 % (20/286)	1,5 % (2/133)	1,8 % (7/399)	4,8 % (5/104)
Mort cardiaque ou IM	4,5 % (105/2348)	6,0 % (70/1158)	7,1 % (43/605)	11,2 % (32/286)	3,0 % (4/133)	2,0 % (8/399)	4,8 % (5/104)
RLC induite par ischémie	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)
RVC induite par ischémie, hors lésion cible	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)
Thromboses de l'endoprothèse							
Selon l'ARC (déterminées/probables)	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)
Selon l'ARC (déterminées)	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)

- Remarques :**
- Tous les chiffres présentés dans ce tableau se rapportent au nombre de sujets. Les sujets ne sont comptés qu'une seule fois par événement et par période.
 - Les données incluent la fenêtre de suivi de + 28 jours pour tous les essais.
 - L'échec de la lésion cible (TLF) inclut la mort cardiaque, les IM attribués au vaisseau cible et les revascularisations de la lésion cible (RLC) induites par ischémie. Les essais SPIRIT Small Vessel et SPIRIT PRIME ont utilisé la définition de la RLC cliniquement indiquée plutôt que celle de la RLC induite par ischémie.
 - L'échec du vaisseau cible (TVF) inclut la mort cardiaque, les IM, les RLC et les RVC induites par ischémie, hors lésion cible.
 - Les événements indésirables cardiaques majeurs (EICM) incluent la mort cardiaque, les IM et les RLC induites par ischémie.

16.2 Essais cliniques après mise sur le marché

L'étude XIENCE V USA est une étude prospective, multicentrique, réalisée après la mise sur le marché du produit et mandatée par la FDA visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité durables du système d'endoprothèse coronaire à élution d'évérolimus XIENCE V en situation réelle après sa commercialisation aux États-Unis et également afin de soutenir l'initiative de double traitement antiplaquettaire (DAPT) de la FDA. L'objectif de l'étude à bras unique SPIRIT V était de poursuivre l'évaluation de la performance du système d'endoprothèse coronaire à élution d'évérolimus XIENCE V dans le cadre du traitement de patients présentant des lésions *de novo* dans les artères coronaires. XIENCE V India est un registre prospectif, ouvert, multicentrique, observationnel, à bras unique visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité durables du système d'endoprothèse coronaire à élution d'évérolimus XIENCE V pendant une utilisation commerciale en situation réelle en Inde. Les Tableaux 16.2-1 et 16.2-2 présentent les plans des essais cliniques ainsi que les principaux résultats cliniques à 1 an et issus du dernier suivi, respectivement.

Les résultats de ces essais cliniques réalisés après la mise sur le marché du produit démontrent l'innocuité et l'efficacité du système d'endoprothèse coronaire à élution d'évérolimus XIENCE V en situation réelle. Le système d'endoprothèse coronaire à élution d'évérolimus XIENCE V a, d'autre part, amélioré les résultats signalés par les patients (y compris une meilleure qualité de vie, une fréquence réduite d'angor, une meilleure stabilité des angors et une réduction des limitations physiques) à 6 mois ; ces améliorations ont été maintenues pendant un (1) an chez les patients atteints de coronaropathie.

Tableau 16.2-1 : Plans des essais cliniques SPIRIT et XIENCE V (après mise sur le marché)

	XIENCE V USA Cohorte de la phase I	XIENCE V USA Cohorte de suivi à long terme	XIENCE V USA Cohorte AV-DAPT	SPIRIT V (étude à bras unique)	XIENCE V India
Type/Plan de l'essai	- Multicentrique - Prospectif - À bras unique	- Multicentrique - Prospectif - À bras unique	- Multicentrique - Randomisé - Double aveugle - Contrôlé par placebo	- Multicentrique - Prospectif - À bras unique	- Multicentrique - Prospectif - À bras unique
Nombre de sujets recrutés	8040	4663	868	2663	977
Traitement	Selon les normes de soins standard du site	Selon les normes de soins standard du site	Les patients ont été randomisés pour recevoir de la thiénopyridine ou un placebo ainsi que de l'aspirine pendant 18 mois supplémentaires.	Une lésion cible native <i>de novo</i> maximum par vaisseau épicaudique majeur ou branche latérale (pas d'implantation d'endoprothèse préalable, pas de brachythérapie préalable), maximum 4 endoprothèses à élution d'évérolimus planifiées	Selon les normes de soins standard du site
Taille de la lésion	Aucune restriction d'ordre angiographique			DVR : ≥ 2,25 et ≤ 4,0 mm Longueur : ≤ 28 mm par estimation visuelle	Aucune restriction d'ordre angiographique
Critère de jugement principal	Thromboses de l'endoprothèse déterminées et probables selon l'ARC jusqu'à 1 an	Thromboses de l'endoprothèse déterminées et probables selon l'ARC entre 1 et 5 ans	EICM (critère composite des décès toutes causes confondues, des IM et des AVC) entre 12 et 33 mois	Taux composite des décès toutes causes confondues, des IM, des RVC à 30 jours	Thromboses de l'endoprothèse (déterminées/probables) selon l'ARC à 1 an et tous les ans jusqu'à 3 ans
Co-critère de jugement principal	Mort cardiaque ou tout IM à 1 an	Mort cardiaque ou tout IM entre 1 et 5 ans	Thromboses de l'endoprothèse déterminées et probables selon l'ARC entre 12 et 33 mois	Aucun	Mort cardiaque et tout IM à 1 an
Suivi clinique	14, 30, 180 jours et 1 an	2, 3 et 4 ans	15, 24, 30 et 33 mois	30 jours et 1 et 2 ans	14, 30, 180 jours et 1, 2 et 3 ans
Suivi angiographique	Aucun	Aucun	Aucun	Aucun	Aucun

Tableau 16.2-2 : Principaux résultats cliniques des essais cliniques SPIRIT et XIENCE V (après mise sur le marché)

	XIENCE V USA Phase I 1 an	SPIRIT V (étude à bras unique)		XIENCE V India	
	XIENCE V (N = 8040)	XIENCE V (N = 2663)	XIENCE V (N = 2663)	XIENCE V (N = 990)	XIENCE V (N = 990)
Échec de la lésion cible (TLF) (selon l'ARC)	9,4 % (707/7522)	5,25 % (138/2627)	7,49 % (192/2562)	2,4 % (24/986)	3,4 % (32/942)
Échec de la lésion cible (TLF)	6,8 % (513/7505)	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
Décès toutes causes confondues, IM (selon l'ARC) et RVC	S.O.	7,04 % (185/2627)	10,34 % (265/2562)	S.O.	S.O.
Mort cardiaque ou IM (selon l'ARC)	7,2 % (545/7522)	4,23 % (111/2627)	5,74 % (147/2562)	1,9 % (19/986)	2,8 % (26/942)
Mort cardiaque ou IM	3,3 % (249/7505)	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
Revascularisation de la lésion cible (RLC)	4,6 % (349/7522)	1,90 % (50/2627)	3,04 % (78/2562)	1,2 % (12/986)	1,5 % (14/942)
RVC, hors RLC	2,3 % (176/7522)	1,45 % (38/2627)	2,26 % (58/2562)	0,1 % (1/986)	0,1 % (1/942)
Décès toutes causes confondues	2,6 % (194/7522)	1,71 % (45/2627)	2,97 % (76/2562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Mort cardiaque	1,4 % (108/7522)	1,10 % (29/2627)	1,87 % (48/2562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
IM toutes causes confondues (selon l'ARC)	6,3 % (475/7522)	3,54 % (93/2627)	4,45 % (114/2562)	1,3 % (13/986)	1,6 % (15/942)
IM toutes causes confondues	2,2 % (162/7505)	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
Thromboses de l'endoprothèse					
Selon l'ARC (déterminées/probables)	0,81 % (60/7380)	0,65 % (17/2607)	0,79 % (20/2523)	0,51 % (5/986)	0,53 % (5/939)
Selon l'ARC (déterminées)	0,54 % (40/7380)	S.O.	S.O.	0,41 % (4/986)	0,43 % (4/939)

Remarques :

- Tous les chiffres présentés dans ce tableau se rapportent au nombre de sujets. Les sujets ne sont comptés qu'une seule fois par événement et par période.
- Les données à 1 an de l'essai XIENCE V USA incluent une fenêtre de 42 jours ou une date par randomisation si l'événement s'est produit avant 407 jours pour la deuxième phase de recrutement. Les données à 1 an de l'essai XIENCE V India incluent une fenêtre de 47 jours. Les données à 1 an de l'essai SPIRIT V incluent une fenêtre de 28 jours.
- Les données à 2 ans de l'essai SPIRIT V incluent une fenêtre de 28 jours. Les données à 2 ans de l'essai XIENCE V India incluent une fenêtre de 47 jours.
- L'échec de la lésion cible (TLF) (selon l'ARC) inclut la mort cardiaque, les IM attribués au vaisseau cible (selon la définition de l'ARC) et les revascularisations de la lésion cible (RLC) cliniquement indiquées. L'échec de la lésion cible (TLF) inclut la mort cardiaque, les IM attribués au vaisseau cible (selon la définition du protocole) et les revascularisations de la lésion cible (RLC) cliniquement indiquées.

16.3 Indication du double traitement antiplaquettaire pendant un (1) mois (au moins 28 jours)

L'essai XIENCE 28 a permis d'établir l'innocuité de l'endoprothèse XIENCE chez les patients à haut risque hémorragique traités par double traitement antiplaquettaire (DAPT) pendant un (1) mois (au moins 28 jours) après l'ICP.

L'essai XIENCE 28 est un essai prospectif, à un seul bras, multicentrique, ouvert et non randomisé visant à évaluer l'innocuité du double traitement antiplaquettaire d'un (1) mois (au moins 28 jours) chez les patients à haut risque hémorragique subissant une ICP avec l'endoprothèse XIENCE. Les patients étaient éligibles pour être inclus dans l'essai XIENCE 28 s'ils remplassaient les critères cliniques indicatifs d'un haut risque hémorragique et, si de l'avis du médecin traitant, le risque d'hémorragie majeure avec plus d'un (1) mois de double traitement antiplaquettaire l'emportait sur le bénéfice antithrombotique. Pour être considérés comme à haut risque hémorragique, les patients devaient répondre à l'un des critères suivants au minimum : a) âge ≥ 75 ans ; b) indication clinique pour un traitement anticoagulant chronique (au moins 6 mois) ; c) antécédents d'hémorragie majeure ayant nécessité des soins médicaux dans les 12 mois précédant l'intervention initiale ; d) antécédents d'AVC (ischémique ou hémorragique) ; e) insuffisance rénale chronique (créatinine ≥ 2,0 mg/dl) ou insuffisance rénale terminale (sous dialyse) ; f) affections systémiques associées à un risque hémorragique accru (p. ex. affections hématologiques, y compris des antécédents ou la présence d'une thrombopénie définie comme une numération plaquettaire < 100 000/mm³, ou tout trouble de la coagulation connu associé à un risque hémorragique accru) ; g) anémie avec un taux d'hémoglobine < 11 g/dl. L'endoprothèse XIENCE a été implantée selon les normes de soins standard du site. Il n'y avait pas de restriction d'ordre angiographique concernant la longueur de la lésion, mais la plus longue endoprothèse XIENCE autorisée dans l'essai était celle de 38 mm. Le suivi clinique a été effectué à 1 mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois.

L'essai XIENCE 28 comprenait 58 sites aux États-Unis et au Canada (XIENCE 28 USA) et 52 sites en dehors des États-Unis (XIENCE 28 Global comprenant des sites en Europe et en Asie). Au total, 1605 patients à haut risque hémorragique ont subi une ICP avec l'endoprothèse XIENCE et étaient sous double traitement antiplaquettaire (aspirine + inhibiteur du récepteur P2Y12) pendant le premier mois (au moins 28 jours) après la procédure initiale. Les patients ont été évalués comme étant « sans événements à 1 mois » et étaient éligibles pour interrompre le traitement par inhibiteur du récepteur P2Y12 à 1 mois et continuer le traitement par aspirine en monothérapie jusqu'à la fin de l'étude, s'ils ne présentaient aucun événement (c.-à-d. sans infarctus du myocarde, revascularisation coronarienne répétée, AVC ou thrombose de l'endoprothèse déterminée/probable) et qu'ils se conformaient au double traitement antiplaquettaire (défini comme aucune interruption du traitement > 7 jours consécutifs) au cours du premier mois après l'intervention.

L'objectif de l'essai était de montrer la non-infériorité du critère de jugement principal de décès toutes causes confondues ou d'infarctus du myocarde toutes causes confondues (définition modifiée de l'ARC) entre 1 et 6 mois après l'implantation de l'endoprothèse XIENCE chez les patients à haut risque hémorragique traités par double traitement antiplaquettaire pendant un (1) mois par rapport à un groupe témoin historique, traité par double traitement antiplaquettaire pendant une durée pouvant aller jusqu'à 12 mois, après stratification du score de propension (SP). La méthode de stratification du score de propension a été utilisée pour fournir une comparaison équitable entre l'essai XIENCE 28 et le groupe témoin historique de l'essai XIENCE V USA (XV USA). Les patients des essais XIENCE 28 et XIENCE V USA ont été divisés en cinq strates sur la base du score de propension calculé à partir de leurs données cliniques à l'inclusion. Les patients ayant un score de propension similaire ont été affectés à la même strate. Les taux d'événements ont ensuite été calculés pour chaque strate. Le principal critère de jugement secondaire était de montrer la supériorité du double traitement antiplaquettaire d'un (1) mois pour les hémorragies majeures (type 2 à 5 selon la classification Bleeding Academic Research Consortium [BARC]) entre 1 et 6 mois après l'implantation de l'endoprothèse XIENCE chez les patients à haut risque hémorragique, par rapport au groupe témoin historique de l'essai XV USA après stratification du score de propension.

Données cliniques des patients et caractéristiques des lésions à l'inclusion dans la population sans événements à 1 mois de l'essai XIENCE 28

Sur les 1392 patients sans événements à 1 mois, 32,5 % étaient des femmes et l'âge moyen était de 76 ans. En termes de critères de haut risque hémorragique, 68,2 % avaient 75 ans ou plus, 47,4 % avaient une insuffisance rénale, 44,4 % étaient sous traitement anticoagulant oral, 10,4 % avaient des antécédents d'AVC, 3,3 % avaient des antécédents d'hémorragie majeure, 14,5 % avaient une anémie et 2,3 % avaient une thrombopénie. Les facteurs de risque ayant une prévalence élevée comprenaient l'hypertension (84,7 %) et la dyslipidémie (67,5 %). En termes d'état cardiaque, 34,1 % des patients présentaient un syndrome coronarien aigu (SCA) (infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [NSTEMI] ou angor instable) et 65,9 % avaient un syndrome coronarien chronique. Une majorité de patients (80,3 %) avait une seule lésion traitée et la longueur totale moyenne de l'endoprothèse par patient était de 27,2 ± 14,4 mm.

Analyse du critère de jugement principal

Le critère de jugement principal a été atteint, démontrant que l'endoprothèse XIENCE est sûre chez les patients à haut risque hémorragique traités par double traitement antiplaquettaire pendant un (1) mois (au moins 28 jours) après l'ICP. Sur la base du nombre de patients et des taux observés dans chaque strate, les résultats montrent une valeur p de non-infériorité de 0,0005, atteignant le niveau de signification préspecifié de 0,025. Le taux moyen stratifié du score de propension entre 1 et 6 mois pour les décès toutes causes confondues/IM toutes

causes confondues chez les patients sans événements à 1 mois étaient de 3,5 % dans l'essai XIENCE 28 contre 4,3 % dans le groupe témoin historique de l'essai XV USA (Tableau 16.3-1). Cela a démontré que le taux composite de décès toutes causes confondues/d'IM toutes causes confondues entre 1 et 6 mois pour le double traitement antiplaquettaire d'un (1) mois n'est pas inférieur au double traitement antiplaquettaire de 12 mois recommandé dans le groupe témoin historique.

Analyse du principal critère de jugement secondaire

La méthode de stratification du score de propension a également été utilisée pour comparer le groupe de l'essai XIENCE 28 au groupe témoin historique pour le critère de jugement des hémorragies de type 2 à 5 selon la classification BARC. Sur la base du nombre de patients et des taux observés dans chaque strate, les résultats montrent une valeur p de supériorité de 0,1888, qui n'a pas atteint le niveau de signification préspecifié de 0,025. Bien que le niveau de signification n'ait pas été atteint, le taux moyen stratifié du score de propension entre 1 et 6 mois des hémorragies de type 2 à 5 selon la classification BARC, chez les patients sans événements à 1 mois, a été plus faible numériquement dans l'essai XIENCE 28 par rapport au groupe témoin historique (4,9 % contre 5,9 % ; Tableau 16.3-1).

Tableau 16.3-1 : Résultats du critère de jugement principal et du critère de jugement secondaire pondéré – Décès toutes causes confondues/IM toutes causes confondues et hémorragies de type 2 à 5 selon la classification BARC entre 1 et 6 mois chez les patients sans événements à 1 mois

	XIENCE 28 Patients sans événements à 1 mois (N = 1392)	XIENCE V USA Patients sans événements à 1 mois (N = 1411)	Valeur p
Décès toutes causes confondues/IM toutes causes confondues	3,5 %	4,3 %	0,0005*
Hémorragies de type 2 à 5 selon la classification BARC	4,9 %	5,9 %	0,1888**

* Valeur p de non-infériorité ; la marge de non-infériorité et le niveau de signification unilatéral sont respectivement de 2,5 % et de 0,025.

** Valeur p de supériorité ; le niveau de signification de supériorité est de 0,025.

Autres critères de jugement secondaires

D'autres critères de jugement secondaires analysés dans l'essai XIENCE 28 comprenaient les hémorragies de type 3 à 5 selon la classification BARC et les thromboses de l'endoprothèse entre 1 et 6 mois chez les patients sans événements à 1 mois.

Bien qu'elle ne soit pas préspecifiée, la méthode de stratification du score de propension a été utilisée pour fournir une comparaison équitable des taux d'hémorragies de type 3 à 5 selon la classification BARC entre l'essai XIENCE 28 et le groupe témoin historique de l'essai XIENCE V USA. Cette analyse suggère de meilleurs résultats hémorragiques associés au double traitement antiplaquettaire d'un (1) mois par rapport au double traitement antiplaquettaire de 12 mois. Le taux moyen stratifié du score de propension entre 1 et 6 mois des hémorragies de type 3 à 5 selon la classification BARC, chez les patients sans événements à 1 mois, était significativement plus faible dans l'essai XIENCE 28 par rapport au groupe témoin historique (2,2 % contre 4,5 % ; Tableau 16.3-2).

Tableau 16.3-2 : Analyse stratifiée du score de propension des hémorragies de type 3 à 5 selon la classification BARC entre 1 et 6 mois chez les patients sans événements à 1 mois

	XIENCE 28 Patients sans événements à 1 mois (N = 1392)	XIENCE V USA Patients sans événements à 1 mois (N = 1411)	Valeur p*
Hémorragies de type 3 à 5 selon la classification de BARC (taux moyen stratifié du score de propension)	2,2 %	4,5 %	0,0156

* Valeur p de supériorité ; le niveau de signification de supériorité est de 0,025.

Analyse ad hoc.

Le taux non stratifié du score de propension de thromboses de l'endoprothèse déterminées/probables entre 1 et 6 mois, chez les patients sans événements à 1 mois, était de 0,3 % à la fois dans le groupe de l'essai XIENCE 28 et dans le groupe témoin historique (Tableau 16.3-3).

Tableau 16.3-3 : Thrombose de l'endoprothèse entre 1 et 6 mois chez les patients sans événements à 1 mois (taux non stratifié du score de propension)

	XIENCE 28 Patients sans événements à 1 mois (N = 1392)	XIENCE V USA Patients sans événements à 1 mois (N = 1411)
Thromboses de l'endoprothèse déterminées/probables selon l'ARC	0,3 %	0,3 %

17.0 PRÉSENTATION/EMBALLAGE

Sterile – Ce dispositif est stérilisé à l'oxyde d'éthylène. Apyrogène. Ne pas utiliser ce produit si l'emballage est ouvert ou endommagé.

Ce dispositif à usage unique ne peut pas être réutilisé sur un autre patient, car il n'est pas conçu de manière à garantir les mêmes performances une seconde fois. Des changements dans les caractéristiques mécaniques, physiques et/ou chimiques liés à des conditions d'utilisation, de nettoyage et/ou de stérilisation répétées peuvent compromettre l'intégrité de la conception et/ou des matériaux, entraînant une contamination en raison d'écarts et/ou d'espaces étroits et une baisse de la sécurité et/ou des performances du dispositif. L'absence des étiquettes d'origine peut entraîner une utilisation incorrecte et rendre la traçabilité impossible. L'absence de l'emballage d'origine peut entraîner la détérioration du dispositif, une perte de stérilité et être dangereuse pour le patient et/ou l'utilisateur.

Contenu – Un (1) système d'endoprothèse coronaire à élution d'évolimus XIENCE PRO™S.

Stockage – Conserver dans un endroit frais et sec, à l'abri de la lumière. Protéger de la lumière. Ne pas retirer du carton jusqu'à ce qu'il soit prêt à être utilisé. Stocker à 25 °C (77 °F) ; écarts permis entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F).

XIENCE PRO™ S

Sistema de stent coronario liberador de everolimus

INFORMACIÓN PARA PRESCRIPTORES

Índice

1.0

DESCRIPCIÓN DEL DISPOSITIVO

Tabla 1-1: Nombre del producto y tamaños

Tabla 1-2: Composición del stent y del recubrimiento de los stents coronarios liberadores de everolimus XIENCE PRO^S

Tabla 1-3: Especificaciones del dispositivo *in vitro*

2.0

INDICACIONES

3.0

USO PREVISTO

4.0

USUARIO PREVISTO Y FORMACIÓN DEL USUARIO

5.0

BENEFICIO CLÍNICO PREVISTO

6.0

CONTRAINDICACIONES

7.0

VIDA ÚTIL PREVISTA DEL DISPOSITIVO

8.0

ADVERTENCIAS

9.0

LIMITACIONES

10.0

PRECAUCIONES

10.1 Manipulación del stent

10.2 Colocación del stent

10.3 Uso combinado con otros procedimientos

10.4 Retirada del stent/sistema

10.5 Después de la implantación

10.6 Uso en pacientes especiales

10.6.1 Embarazo

10.6.2 Lactancia

10.6.3 Uso pediátrico

10.7 Interacciones farmacológicas

10.7.1 Interacciones con fármacos u otras sustancias

10.7.2 Posibilidad de inmunodepresión

10.7.3 Posibilidad de aumento lipídico

10.7.4 Embarazo

10.7.5 Lactancia

10.8 Carcinogenicidad, genotoxicidad y toxicidad para la función reproductora

10.9 Sustancias restringidas

10.10 Información de seguridad referente a la resonancia magnética (RM)

11.0

POSIBLES ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

12.0

COMUNICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

13.0

RESUMEN DE SEGURIDAD Y RENDIMIENTO CLÍNICO

14.0

SELECCIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES

14.1 Individualización del tratamiento

15.0

INFORMACIÓN PARA EL MÉDICO

15.1 Inspección previa al uso

15.2 Materiales necesarios

15.3 Preparación

15.3.1 Extracción del envase

15.3.2 Lavado de la luz de la guía

15.3.3 Preparación del sistema dispensador

15.4 Procedimiento de dispensación

15.5 Procedimiento de despliegue

15.6 Procedimiento de retirada

15.7 Dilatación de los segmentos del stent después del despliegue

15.8 Tarjeta de implante para el paciente

16.0

ENSAYOS CLÍNICOS DE LA FAMILIA SPIRIT Y XIENCE

16.1 Ensayos clínicos previos a la comercialización

Tabla 16.1-1: Diseños de los ensayos clínicos XIENCE V de la familia SPIRIT (previos a la comercialización)

Tabla 16.1-2: Resultados angiográficos de los ensayos clínicos de la familia SPIRIT (previos a la comercialización)

Tabla 16.1-3: Resultados clínicos principales transcurrido 1 año de los ensayos clínicos de la familia SPIRIT (previos a la comercialización)

Tabla 16.1-4: Resultados clínicos principales del último seguimiento de los ensayos clínicos de la familia SPIRIT (previos a la comercialización)

16.2 Ensayos clínicos posteriores a la comercialización

Tabla 16.2-1: Diseños de los ensayos clínicos de la familia SPIRIT y XIENCE V (posteriores a la comercialización)

Tabla 16.2-2: Resultados clínicos principales de los ensayos de la familia SPIRIT y XIENCE V (posteriores a la comercialización)

16.3 Indicación de DAPT de un mes (tan solo 28 días)

Tabla 16.3-1: Resultados de los criterios de valoración principales y secundarios con potencia estadística: muerte por cualquier causa/todos los IM y hemorragia BARC 2-5 de 1-6 meses en pacientes que no presentaron acontecimientos durante 1 mes

Tabla 16.3-2: Análisis estratificado de la PP de hemorragia BARC 3-5 de 1-6 meses en pacientes que no presentaron acontecimientos durante 1 mes

Tabla 16.3-3: Trombosis del stent de 1-6 meses en pacientes que no presentaron acontecimientos durante 1 mes (no estratificados por PP)

17.0

PRESENTACIÓN

1.0 DESCRIPCIÓN DEL DISPOSITIVO

El sistema de stent coronario liberador de everolimus (EECSS) XIENCE PRO™S es un producto sanitario que incluye:

Un stent XIENCE PRO^S de aleación de cobalto-cromo (CoCr) L-605 premontado y recubierto con dos capas, una capa de cebador y una capa de matriz de fármaco. La capa de cebador está compuesta de metacrilato de poli n-butilo (PBMA), un polímero inactivo para mejorar la adhesión entre el stent y la capa de matriz de fármaco. La capa de matriz de fármaco está compuesta por un copolímero de fluoruro de polivinilideno-co-hexafluoropropileno (PVDF-HFP) mezclado con el fármaco antiproliferativo everolimus.

La familia de productos está formada por lo siguiente:

Tabla 1-1: Nombre del producto y tamaños

Nombre del producto	UDI-DI básico	Diámetro del stent (mm)	Longitud del stent (mm)
XIENCE PRO ^S	8717648DES0001TC	2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25; 3,5; 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

La masa del stent de aleación de cobalto-cromo (CoCr) L-605, la dosis de everolimus disponible y el contenido de PVDF-HFP y PBMA en el stent varían según el tamaño de la siguiente manera:

Tabla 1-2: Composición del stent y del recubrimiento de los stents coronarios liberadores de everolimus XIENCE PRO^S

Diámetro del stent (mm)	Longitud del stent (mm)	Masa del stent de aleación de cobalto-cromo L-605 (mg)	Dosis de fármaco (µg)	PVDF-HFP (µg)	PBMA (µg)
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	8	7,8	39	189	42
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	12	11,4	58	286	64
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	15	13,8	72	350	79
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	18	16,2	85	415	93
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	23	21,0	111	543	122
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	28	24,6	131	640	144
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	33	29,4	157	769	173
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	38	33,0	177	866	194
3,5; 4,0	8	11,1	53	261	59
3,5; 4,0	12	15,4	72	351	79
3,5; 4,0	15	20,6	99	485	109
3,5; 4,0	18	24,0	117	575	129
3,5; 4,0	23	29,2	145	709	159
3,5; 4,0	28	36,2	181	888	199
3,5; 4,0	33	41,3	209	1023	230
3,5; 4,0	38	46,5	236	1157	260

- Dos marcas radiopacas situadas debajo del balón marcan en la fluoroscopia la longitud de trabajo del balón y la longitud del stent expandido.
- Dos marcas proximales en el cuerpo del sistema dispensador (a 95 cm y 105 cm de la punta distal) indican la posición relativa del sistema dispensador con respecto al extremo del catéter guía braquial o femoral. La longitud de trabajo del catéter es de 145 cm.
- Una variación de color en el cuerpo señala la muesca de salida de la guía.

Tabla 1-3: Especificaciones del dispositivo *in vitro*

Diámetro del stent (mm)	Longitud del stent (mm)	* Tamaño mínimo del catéter guía compatible (DI)	** Presión nominal del stent <i>in vitro</i>		Presión de estallido nominal (RBP)		Área libre del stent (%)
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	84
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86

* Consultar la equivalencia in French (Fr) en las especificaciones de cada fabricante.

** Verificar que el stent se ha desplegado por completo (consultar el apartado 15.5 *Procedimiento de despliegue*). Las presiones de despliegue deben adecuarse a las características de la lesión.

2.0 INDICACIONES

El sistema de stent coronario liberador de everolimus XIENCE PRO™S está indicado para aumentar el diámetro luminal coronario en los siguientes casos:

- Pacientes con cardiopatía isquémica sintomática causada por lesiones *de novo* distintas en una arteria coronaria nativa.
- Para restaurar el flujo coronario en pacientes que estén sufriendo un infarto agudo de miocardio que acudan en las 12 horas siguientes al inicio de los síntomas.
- Para el tratamiento de pacientes con diabetes concomitante, síndrome coronario agudo, doble lesión vascular (dos lesiones en dos vasos epicárdicos distintos), lesiones localizadas dentro de vasos coronarios pequeños, lesiones en las que el tratamiento provoque el aprisionamiento de ramas laterales (lesiones con una rama lateral <2 mm de diámetro o una estenosis ostial <50 %), tratamiento de pacientes ancianos (≥65 años) y tratamiento de pacientes tanto de sexo masculino como femenino.
- Para el tratamiento de pacientes con alto riesgo de hemorragia (HBR) en tratamiento antiagregante plaquetario doble (DAPT) de tan solo 28 días.
- Para el tratamiento de pacientes que presentenestenosis del stent en lesiones de una arteria coronaria, lesiones crónicas en una arteria coronaria con oclusión total (definidas como lesiones en una arteria coronaria con flujo TIMI de 0 y con una duración superior a 3 meses) y lesiones en una bifurcación de una arteria coronaria.

En todos los casos, la longitud de la lesión tratada debe ser inferior a la longitud nominal del stent (8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm, 33 mm o 38 mm), con un diámetro del vaso de referencia ≥2,00 mm y ≤4,25 mm.

3.0 USO PREVISTO

El sistema de stent coronario liberador de everolimus XIENCE PRO™S está indicado para aumentar el diámetro luminal de las arterias coronarias.

4.0 USUARIO PREVISTO Y FORMACIÓN DEL USUARIO

Este dispositivo está diseñado para ser utilizado por un cardiólogo intervencionista, radiólogo intervencionista, cirujano vascular u otro médico que haya recibido formación en técnicas intervencionistas cardiovasculares, en un laboratorio de cateterismo cardíaco o en un quirófano, utilizando equipos de obtención de imágenes, mediante técnicas percutáneas o incisión quirúrgica para tratar el estrechamiento aterosclerótico de las arterias coronarias.

5.0 BENEFICIO CLÍNICO PREVISTO

A continuación, se enumeran los beneficios clínicos previstos del sistema de stent coronario liberador de everolimus XIENCE PRO™S en las indicaciones coronarias:

- Mejores resultados con revascularización que con tratamiento médico
- Mejores resultados con los stents liberadores de fármaco de nueva generación que con otros dispositivos de intervención coronaria percutánea (ICP)
- Sin aumento del riesgo isquémico, y descenso del riesgo de hemorragia importante (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] 3-5) con DAPT más breve en la población con HBR

6.0 CONTRAINDICACIONES

El sistema de stent coronario liberador de everolimus XIENCE PRO™S está contraindicado en los casos siguientes:

- Pacientes hipersensibles o a los que se haya contraindicado el everolimus y otros compuestos de estructura análoga, con hipersensibilidad conocida a los componentes del stent (cobalto, cromo, níquel, tungsteno, polímero metacrílico y fluoropolímero) o hipersensibilidad a los medios de contraste.
- Pacientes que no puedan tolerar (incluida la alergia o la hipersensibilidad) la anticoagulación durante la intervención o el tratamiento antiagregante plaquetario tras la intervención.

7.0 VIDA ÚTIL PREVISTA DEL DISPOSITIVO

El sistema de stent coronario liberador de everolimus XIENCE PRO™S es un producto sanitario que se implanta para mejorar el diámetro luminal de la arteria coronaria en vasos coronarios estenosados (lesiones de *novo* o vasos reestenados) o totalmente ocluidos.

La vida útil prevista del sistema de stent coronario liberador de everolimus XIENCE PRO®S es de 10 años como mínimo.

Los stents coronarios liberadores de everolimus XIENCE PRO®S no están diseñados para extraerse después de la implantación.

8.0 ADVERTENCIAS

- Tanto el stent coronario liberador de everolimus XIENCE PRO™S como el sistema dispensador son para un solo uso. No reutilizar, reprocesar ni reesterilizar. Comprobar la fecha de caducidad del producto indicada en el envase. La reutilización, el reprocesamiento o la reesterilización pueden afectar a la integridad estructural del dispositivo o del sistema dispensador o bien producir un fallo del dispositivo, lo que podría provocar lesiones, enfermedades o la muerte del paciente. La reutilización, el reprocesamiento o la reesterilización también pueden suponer un riesgo de contaminación del dispositivo o provocar una infección al paciente o bien una infección cruzada, incluida, entre otras posibilidades, la transmisión de enfermedades infecciosas de un paciente a otro. La contaminación del dispositivo o del sistema dispensador puede provocar lesiones, enfermedades o el fallecimiento del paciente.
- Debe administrarse tratamiento antiagregante plaquetario tras la intervención (consultar el *apartado 14.1 Individualización del tratamiento*).
- Este producto no debe utilizarse en pacientes que probablemente no vayan a seguir el tratamiento antiagregante plaquetario recomendado.
- Es preciso seleccionar con prudencia a los pacientes, ya que el uso de este dispositivo conlleva riesgo de trombosis del stent, complicaciones vasculares o episodios hemorrágicos.
- No se recomienda tratar a pacientes con una lesión que impida inflar totalmente el balón de angioplastia.
- El stent coronario liberador de everolimus XIENCE PRO®S lleva un recubrimiento de polímero y everolimus en toda la longitud del stent que se implanta. Las porciones distal e intermedia del dispositivo, la punta y los conos del balón llevan un recubrimiento hidrófilo HYDROCOAT™.
- Consultar el *apartado 15.3 Preparación* para obtener más información sobre cómo preparar y utilizar este dispositivo y así asegurarse de que funcione según lo previsto. El incumplimiento de las advertencias de este etiquetado puede provocar daños en el recubrimiento del dispositivo, lo que puede requerir una intervención o provocar acontecimientos adversos graves.

9.0 LIMITACIONES

Solo deben implantar el stent médicos que hayan recibido la formación adecuada.

10.0 PRECAUCIONES

10.1 Manipulación del stent

- Los stents deben implantarse en centros en los que se pueda practicar rápidamente una intervención de injerto de derivación arterial coronaria (IDAC) de urgencia.
- La bolsa de aluminio no es una barrera estéril.** La barrera estéril es la bolsa interior con franja para membrete que hay dentro de la bolsa de aluminio. **Solo debe considerarse estéril el contenido de la bolsa interior. La superficie exterior de la bolsa interior NO es estéril.**
- Para confirmar que se ha mantenido la esterilidad, es preciso asegurarse de que la barrera estéril del envase interno no se haya abierto ni dañado antes de su uso.
- Se debe tener cuidado al manejar la punta del catéter guía al introducir y desplegar el stent, y al retirar el balón. Antes de retirar el sistema dispensador del stent, se deberá confirmar visualmente mediante fluoroscopia que el balón está totalmente desinflado para evitar que el catéter guía se mueva en el interior del vaso y produzca daños a la arteria.
- Debe tenerse especial cuidado de no manipular el stent ni alterar en modo alguno su posición sobre el balón. Estas precauciones son especialmente importantes al extraer el catéter de su envase, al colocarlo sobre la guía y al hacerlo avanzar a través del adaptador de la válvula hemostática rotatoria y del conector del catéter guía.
- No manipular, tocar ni maniobrar el stent, ya que podría dañarse el recubrimiento, contaminarse o desplazarse el stent del balón dispensador.
- Evitar limpiar el dispositivo con una gasea seca o limpiarlo excesivamente, ya que podría dañar el recubrimiento del dispositivo.
- Evitar el uso de alcohol, soluciones antisépticas u otros disolventes para realizar un tratamiento previo del dispositivo, ya que se podrían provocar cambios impredecibles en su recubrimiento que podrían afectar a la seguridad y el rendimiento del dispositivo.
- Evitar sumergir en líquidos el stent coronario liberador de everolimus XIENCE PRO™S. Consultar las instrucciones en el *apartado 15.3.2 Lavado de la luz de la guía*.
- Utilizar solamente los medios adecuados para inflar el balón. No utilizar aire ni medio gaseoso alguno, ya que la expansión puede ser desigual y dificultar el despliegue del stent. Si se utiliza un medio gaseoso y se produce una rotura del balón, existe la posibilidad de que se produzca una embolia gaseosa o la lesión de un vaso.
- Después de su uso, este dispositivo, sus accesorios y el embalaje deben clasificarse correctamente para su eliminación (por ejemplo, riesgo biológico, objetos punzantes, residuos no peligrosos, etc.) y desecharse con cuidado de acuerdo con los procedimientos del centro y con la legislación y normativa vigentes.

10.2 Colocación del stent

- Utilice catéteres guía con tamaños de luz que sean adecuados para acomodar el sistema dispensador del stent.
- No preparar ni inflar previamente el sistema dispensador antes de desplegar el stent de forma distinta a la indicada en las instrucciones. Aplicar la técnica de purgado del balón que se describe en el *apartado 15.3.3 Preparación del sistema dispensador*.
- Utilizar un balón con las dimensiones adecuadas para llevar a cabo la predilatación. De no hacerse así, la colocación del stent podría dificultarse y causar complicaciones posteriores al procedimiento.
- La decisión de predilatar la lesión con un balón del tamaño adecuado se debe basar en las características del paciente y de la lesión. Se ha demostrado que la implantación directa del stent en lesiones coronarias menos complejas con otros dispositivos equivalentes es tan eficaz y segura como la implantación del stent con predilatación para dispositivos de hasta 28 mm de longitud en condiciones de uso reales. Si se decide predilatar, debe limitarse la longitud de la predilatación con el balón de ACTP para no crear una región de lesión vascular fuera de los límites del stent implantado.
- No aplicar presión negativa al sistema dispensador al introducirlo en el vaso. Esto podría hacer que el stent se desplazara del balón.
- No girar el catéter más de una (1) vuelta completa.
- La colocación de un stent puede provocar la disección del vaso en sentido distal o proximal al stent, así como la oclusión subita/oclusión total del vaso, lo cual obligará a otra intervención (IDAC, una nueva dilatación, la colocación de stents suplementarios, etc.).
- Un stent sin desplegar puede retraerse al interior del catéter guía una sola vez. Un stent sin desplegar no debe introducirse de nuevo en la arteria una vez retraído al interior del catéter guía. No deben hacerse más movimientos de entrada y salida a través del extremo distal del catéter guía, ya que el stent podría resultar dañado o desplazarse al volver a introducirlo en el catéter guía.
- Si se percibe resistencia en cualquier momento al retirar el sistema de stent coronario no desplegado, consulte los pasos descritos en el *apartado 10.4 Retirada del stent/sistema*.
- No expandir el stent si no se ha colocado correctamente en el vaso (consulte el *apartado 10.4 Retirada del stent/sistema*).
- Una vez inflado, el diámetro del balón del sistema utilizado para desplegar el stent debe ser similar al diámetro del vaso. Un stent demasiado grande puede provocar la rotura del vaso. Para garantizar una expansión completa del stent, el balón debe inflarse como mínimo a la presión nominal.
- No debe superarse la presión de estallido nominal (RBP) que figura en la ficha técnica del producto. Es preciso vigilar las presiones del balón durante el inflado. Si se aplica una presión superior a la especificada en la ficha técnica del producto, el balón podría romperse y, de esta manera, dañarse y disecarse la íntima del vaso.
- Aunque el balón del sistema dispensador del stent es lo bastante resistente como para expandir el stent sin romperse, un desgarró circumferencial del balón de forma distal al stent antes de la expansión completa de este podría provocar que el balón se anclara al stent, lo que requeriría su extracción quirúrgica. En caso de rotura del balón, este se debe retirar y, si fuera necesario, se debe sustituir por un nuevo catéter de dilatación sobre la guía para completar la expansión del stent.
- No dilatar el stent más allá de los límites indicados en el *apartado 15.5 Procedimiento de despliegue*.
- La dilatación posterior se debe llevar a cabo a alta presión y con un balón no distensible.
- Una expansión insuficiente del stent puede hacer que este se desplace. Se debe prestar atención para dimensionar de forma adecuada el stent a fin de garantizar que esté completamente en contacto con la pared arterial una vez que se haya desinflado el balón. Se debe hacer todo lo posible para garantizar que el stent no se encuentre insuficientemente dilatado. Consultar el *apartado 15.0 Información para el médico*.
- La colocación de un stent puede afectar a la permeabilidad de una rama colateral.
- Los métodos de recuperación del stent (uso de guías adicionales, lazos o pinzas) pueden lesionar los vasos coronarios o el punto de acceso vascular. Pueden producirse complicaciones como hemorragias, hematomas o seudoneurismas.
- Cuando sea preciso tratar varias lesiones dentro del mismo vaso, se coloca primero el stent correspondiente a la lesión distal y luego el de la proximal. En este orden se evita tener que atravesar el stent proximal durante la colocación del distal y se reduce la posibilidad de dañar o desalojar el proximal de su lugar de implantación.
- Asegurarse de que el área con los stents implantados cubra todo el sitio de la lesión/ disección y que no existan huecos entre los stents.
- Cuando haya que implantar varios stents liberadores de fármaco, solo deben usarse materiales de stent con una composición similar (p. ej., los sistemas de stents coronarios liberadores de everolimus XIENCE™ que tengan el mismo sustrato de cobalto-cromo y el mismo recubrimiento de polímero liberador de fármaco). No se ha evaluado la posible interacción con otros stents liberadores de fármaco o stents recubiertos, por lo que debe evitarse su uso. La implantación de varios stents fabricados con distintos metales en contacto entre sí puede aumentar el riesgo de corrosión *in vivo* aunque, en las pruebas de corrosión *in vitro*, el uso de un stent de aleación de CoCr L-605 en combinación con un stent de aleación de acero inoxidable 316L no pareció provocar mayor corrosión.
- El grado de exposición del paciente al fármaco y al polímero está relacionado directamente con el número de stents implantados. En función del número de vasos tratados y de la longitud de la lesión, a un paciente se le puede implantar un máximo de cuatro stents XIENCE PRO®S u otros stents coronarios liberadores de everolimus de stents de la familia de stents XIENCE (es decir, XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Xpedition™, XIENCE Alpine™, XIENCE Sierra™ y XIENCE Skyport™) ≤38 mm. En los pacientes en los que se usen stents de rescate se implantarán stents adicionales de la familia XIENCE. Si se usan varios stents de la familia XIENCE, el paciente recibirá mayores cantidades de fármaco y de polímero.
- No se han determinado ni la seguridad ni la eficacia de los stents XIENCE PRO®S en pacientes cuya lesión se haya tratado previamente con braquiterapia, o bien el uso de la braquiterapia para una reestenosis en un sitio tratado con stents XIENCE PRO®S. Tanto la braquiterapia vascular como el stent XIENCE PRO®S implantado alteran la remodelación arterial. Se desconoce el posible efecto combinado sobre la remodelación arterial de estos dos tratamientos.

10.3 Uso combinado con otros procedimientos

- Aunque la preparación del vaso en lesiones complejas puede incluir el uso de diversos dispositivos mecánicos para aterectomía, no se han establecido la seguridad ni la eficacia de los stents XIENCE PRO®S en ningún ensayo clínico con el uso de ninguno de los dispositivos mecánicos para aterectomía (catéteres para aterectomía direccional, catéteres para aterectomía rotacional) o catéteres para angioplastia con láser.

10.4 Retirada del stent/sistema

Retirada del sistema dispensador del stent antes del despliegue del stent:

Si es necesario retirar un sistema de stent antes del despliegue, asegurarse de que el catéter guía esté situado en posición coaxial respecto al sistema dispensador del stent y retirar con cuidado el sistema dispensador del stent hasta el interior del catéter guía. Si se percibe una resistencia inusual en cualquier momento durante la retirada del stent hacia el interior del catéter guía, deben retirarse el sistema dispensador del stent y el catéter guía en bloque. Este proceso debe llevarse a cabo directamente bajo fluoroscopia.

Retirada del sistema dispensador del stent/balón de posdilatación del stent desplegado:

- Desinfele el balón aplicando presión negativa al dispositivo de inflado. Los balones más grandes y de mayor longitud tardarán más tiempo en desinflarse (hasta 30 segundos) que los balones más pequeños y de menor longitud. Confirmar el desinflado del balón bajo fluoroscopia y esperar 10-15 segundos más.
- Poner el dispositivo de inflado a presión «negativa» o «neutra».
- Estabilizar la posición del catéter guía y fijarlo en esa posición. Mantener la guía colocada a través del segmento del stent.
- Extraer con cuidado el sistema dispensador del stent/balón de posdilatación; para ello, aplicar una pequeña presión constante.
- Apretar la válvula hemostática rotatoria.

Notas:

- Si se percibe resistencia durante la retirada del catéter del stent desplegado, seguir los pasos descritos a continuación para mejorar el pliegue del balón:
 - Volver a inflar el balón hasta la presión nominal, desinflarlo y cambiar la presión a neutra.
 - Repetir los pasos 1 a 5 anteriores.
- Tras la correcta retirada del balón del stent desplegado, si se percibe resistencia en cualquier momento mientras se está retirando el sistema dispensador del stent o el balón de posdilatación del catéter guía, extraer el sistema completo en bloque.
- Si no se siguen estos pasos o se aplica una fuerza excesiva sobre el sistema dispensador, sus componentes o el stent podrían desprenderse o sufrir daños.
- Si es necesario mantener la posición de la guía para el acceso posterior a la arteria/ lesión, dejar la guía en su sitio y retirar el resto de componentes del sistema.

10.5 Después de la implantación

- Si es necesario atravesar un stent recién desplegado con una guía, un balón, un sistema dispensador o catéteres de diagnóstico por imagen, se debe proceder con cuidado para no alterar las características geométricas del stent.
- Si la estenosis se reproduce, puede ser necesario dilatar de nuevo el segmento arterial que contiene el stent. Actualmente se desconocen los resultados a largo plazo de la dilatación repetida de stents.
- Si el paciente requiere un estudio de imagen, consultar el *apartado 10.10 Información de seguridad referente a la resonancia magnética (RM)*.

10.6 Uso en pacientes especiales

10.6.1 Embarazo

Embarazo, categoría C: consultar el *apartado 10.7.4 Embarazo*. No existen estudios adecuados con mujeres embarazadas relacionados con el everolimus o el stent XIENCE PRO®S. Tampoco se han estudiado los efectos en el desarrollo del feto.¹

Este producto no se ha evaluado en mujeres embarazadas ni en hombres con intención de procrear.

El stent XIENCE PRO®S solo debe utilizarse en mujeres embarazadas cuando los posibles beneficios del stent compensen los posibles riesgos.

10.6.2 Lactancia

Consultar el *apartado 10.7.5 Lactancia*. Se desconoce si el everolimus se excreta en la leche materna humana. La decisión sobre si es conveniente abandonar la lactancia antes de la implantación del stent debe tener en cuenta la importancia del stent para la madre.

10.6.3 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la eficacia del stent coronario liberador de everolimus XIENCE PRO®S en niños.

10.7 Interacciones farmacológicas

10.7.1 Interacciones con fármacos u otras sustancias

El everolimus se metaboliza extensamente por la acción de la enzima citocromo P4503A4 (CYP3A4) en el hígado y, en cierta medida, en la pared del intestino, y es un sustrato de la glicoproteína P (PgP), un contrantransportador. Por este motivo, su absorción y posterior eliminación pueden verse influidas por los fármacos que también afectan a las vías de CYP3A4 y PgP. Se sabe que diversos fármacos afectan al metabolismo del everolimus y que también se pueden producir otras interacciones farmacológicas.

No se han llevado a cabo estudios formales de interacciones farmacológicas con el stent XIENCE PRO®S debido a la exposición limitada al everolimus liberado por el stent. Por lo tanto, deben tenerse en cuenta las posibles interacciones farmacológicas, tanto sistémicas como locales en la pared del vaso, a la hora de decidir si se coloca el stent XIENCE PRO®S a un paciente que esté tomando algún fármaco que tenga interacciones conocidas con el everolimus, o bien a la hora de decidir si se inicia el tratamiento con uno de estos fármacos en un paciente al que se haya colocado recientemente un stent XIENCE PRO®S.

¹ Certican¹, RCP para Reino Unido, Afinitor⁴, RCP para Reino Unido, Votubia¹, RCP para Reino Unido, Afinitor⁴, ficha técnica para EE. UU., y Zortress³, ficha técnica para EE. UU. Consultar www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu y www.fda.gov para conocer las versiones más recientes de estas fichas técnicas/RCP.

Cuando se receta everolimus por vía oral, puede interactuar con los siguientes fármacos o alimentos, aunque no exclusivamente con los que se indican aquí:

- Inhibidores de la isoenzima CYP3A4/glucoproteína P
 - o Antifúngicos (p. ej., fluconazol, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol)
 - o Antibióticos macrólidos (p. ej., eritromicina, claritromicina, telitromicina)
 - o Bloqueantes de los canales de calcio (p. ej., verapamil, nifedipina y diltiazem)
 - o Inhibidores de la proteasa (p. ej., ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir)
 - o Otros (p. ej., ciclosporina, nefazodona, cisaprida, metoclopramida, bromocriptina, cimetidina, danazol, sildenafil, terfenadina, astemizol, pomelo/zumo de pomelo, digoxina)
- Inductores de la isoenzima CYP3A4/glucoproteína P
 - o Antibióticos (p. ej., rifampicina, rifabutina, ciprofloxacino, ofloxacina)
 - o Anticonvulsivos (p. ej., carbamazepina, fenobarbital y fenitoína)
 - o Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (p. ej., efavirenz y nevirapina)
 - o Glucocorticoides (p. ej., dexametasona, prednisona y prednisolona)
 - o Inhibidores de la reductasa de la HMGCoA (p. ej., simvastatina y lovastatina)
 - o Otros (p. ej., hipérico o hierba de San Juan)

Para obtener información más detallada sobre las interacciones farmacológicas, consultar la ficha técnica más reciente del medicamento everolimus.¹

10.7.2 Posibilidad de inmunodepresión

El everolimus, el principio activo del stent XIENCE PRO[®], es un agente inmunopresor. En los ensayos clínicos de la familia SPIRIT y XIENCE no se observó inmunodepresión. Sin embargo, en el caso de pacientes que reciben varios stents XIENCE PRO[®] simultáneamente, es posible que las concentraciones sistémicas de everolimus se aproximen temporalmente a los niveles inmunopresores, sobre todo en pacientes que además padezcan insuficiencia hepática o que estén tomando fármacos que inhiban el CYP3A4 o la glucoproteína P. Así, es preciso actuar con cautela en los casos de pacientes que estén recibiendo otros tratamientos inmunopresores o que corran el riesgo de sufrir inmunodepresión.

10.7.3 Posibilidad de aumento lipídico

La administración oral de everolimus a pacientes con trasplante renal y con carcinoma de células renales avanzado se asoció a un aumento de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos, lo que, en algunos casos, requirió tratamiento. El efecto se ha observado con el tratamiento oral prolongado tanto a dosis altas como bajas en función de la dosis administrada. Cuando se emplea según las indicaciones de uso, se espera que la exposición a concentraciones generales de everolimus procedentes del stent XIENCE PRO[®] sea significativamente menor que la exposición a la concentración que se suele producir en pacientes trasplantados. En los ensayos clínicos de la familia SPIRIT y XIENCE no se observó el aumento de la concentración sérica de colesterol y triglicéridos. La administración oral de everolimus junto con ciclosporina se ha relacionado con el aumento de la concentración sérica de colesterol y triglicéridos.

10.7.4 Embarazo

Embarazo, categoría C: no existen estudios adecuados con mujeres embarazadas relacionados con el everolimus o el stent XIENCE PRO[®].

Tampoco se han estudiado¹ los efectos en el desarrollo del feto. Los efectos de un stent similar, XIENCE V, en el desarrollo de ratas antes y después del nacimiento no mostraron diferencias con respecto a los testigos (consultar el apartado 10.8 Carcinogenicidad, genotoxicidad y toxicidad para la función reproductora). Cuando se administró a animales en dosis orales de 0,1 mg/kg o superiores, el everolimus mostró efectos tóxicos para la función reproductora, incluidos para el embrión y el feto.

Debe recomendarse el uso de un método anticonceptivo eficaz antes de la implantación de un stent XIENCE PRO[®] y hasta un año después. Aunque no existen contraindicaciones, por el momento se desconocen los riesgos y los efectos sobre la función reproductora.¹

10.7.5 Lactancia

Se desconoce si el everolimus se excreta en la leche materna humana. No se han determinado los perfiles farmacocinéticos y de seguridad en lactantes. Por tanto, debe advertirse a las madres de las posibles reacciones adversas graves del everolimus en los lactantes. Antes de implantar el stent XIENCE PRO[®], debe tomarse la decisión de si cesar la lactancia o si efectuar un procedimiento diferente.

10.8 Carcinogenicidad, genotoxicidad y toxicidad para la función reproductora

No se han evaluado la carcinogenicidad, la genotoxicidad ni la toxicidad para la función reproductora del stent XIENCE PRO[®]. Sin embargo, se han realizado estudios a largo plazo de carcinogenicidad y teratología con XIENCE V, un stent similar. Los resultados de las pruebas con el stent XIENCE V, tal como se describe a continuación, son aplicables al stent del sistema de stent coronario liberador de everolimus XIENCE PRO[®], debido a que el diseño del stent y los materiales del sistema dispensador son similares, y la tecnología de recubrimiento del stent es idéntica.

Se llevó a cabo un estudio de carcinogenicidad de 26 semanas de duración para evaluar el potencial carcinógeno de los stents XIENCE V tras su implantación subcutánea en ratones transgénicos. Durante el transcurso del estudio no hubo observaciones clínicas anómalas que sugiriesen un efecto carcinógeno en el grupo de prueba (stent XIENCE V). El grupo de prueba no mostró una mayor incidencia de lesiones neoplásicas en comparación con el grupo control negativo. Sin embargo, el grupo control positivo y el control positivo experimental mostraron incrementos notables en la incidencia de lesiones neoplásicas en comparación con el grupo de prueba o el control negativo. De acuerdo con los resultados de este estudio, el stent XIENCE V no parece ser carcinógeno cuando se implanta en ratones transgénicos durante 26 semanas.

Se realizaron estudios de genotoxicidad en el stent XIENCE V en células de mamíferos y bacterias. Estos estudios incluyeron mutaciones genéticas en bacterias (test de Ames), mutaciones genéticas en células de mamíferos (aberraciones cromosómicas), la prueba de clastogenicidad en células de mamíferos y la prueba de micronúcleos de eritrocitos en mamíferos. De acuerdo con los resultados de estos estudios, el stent XIENCE V no es genotóxico.

Además, se realizó un estudio de toxicidad para la función reproductora (teratología) en ratas Sprague-Dawley hembra. El stent XIENCE V no afectó a la fertilidad ni a la capacidad reproductiva de las ratas Sprague-Dawley hembra. No hubo diferencia estadística entre el artículo de prueba (stent XIENCE V) y el sistema control respecto a ninguno de los parámetros evaluados. El producto experimental no tuvo ningún efecto sobre el tamaño de la camada ni causó ningún incremento en la mortalidad *in utero*. Asimismo, en este estudio, el stent XIENCE V no causó ninguna toxicidad para la función reproductora en la descendencia.

10.9 Sustancias restringidas

Uno o más componentes de este dispositivo contienen la siguiente sustancia definida como cancerígena, mutagénica o tóxica para la función reproductora (CMR) 1B en una concentración superior al 0,1 % en peso/peso:

Cobalto; n.º de Chemical Abstracts Service (CAS) 7440-48-4; n.º CE 231-158-0.

Las pruebas científicas actuales respaldan que los productos sanitarios fabricados con aleaciones de cobalto y aleaciones de acero inoxidable que contienen cobalto no conllevan un mayor riesgo de cáncer o efectos adversos para la función reproductora.

10.10 Información de seguridad referente a la resonancia magnética (RM)

Las pruebas con animales han demostrado que el stent XIENCE PRO[®], tanto en configuración individual como superpuesta de hasta 71 mm de longitud, presenta compatibilidad condicionada con la resonancia magnética (RM). Un paciente con este dispositivo puede someterse a una exploración de forma segura en un sistema de RM en las siguientes condiciones:

- Campo magnético estático de 1,5 o 3 teslas
- Gradiente con velocidad de respuesta máxima de 200 T/m/s por eje
- Campo con un gradiente espacial máximo de 3000 gauss/cm (30 T/m)
- Tasa de absorción específica (TAE) corporal total promediada informada por el sistema de RM máxima de 2,0 W/kg (modo de funcionamiento normal)

Bajo las condiciones definidas anteriormente, se espera que la temperatura del stent XIENCE PRO[®] aumente como máximo a menos de 4,5 °C después de 15 minutos de exploración continua.

En pruebas no clínicas, el artefacto de imagen producido por el dispositivo se extiende aproximadamente 6 mm desde el stent XIENCE PRO[®] cuando se obtienen imágenes con secuencia de pulsos de spin-eco y un sistema de RM de 3 teslas.

En este entorno de RM, el stent XIENCE PRO[®] no debe migrar. No se han realizado pruebas no clínicas con intensidades de campo superiores a 3 teslas para evaluar la migración ni el calentamiento del stent. Se puede realizar una RM a 1,5 o 3 teslas inmediatamente después de implantar el stent XIENCE PRO[®].

11.0 POSIBLES ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Entre los acontecimientos adversos que pueden estar relacionados con una ICP, los procedimientos terapéuticos y el uso de un stent coronario en las arterias coronarias nativas se incluyen los siguientes:

- Reacción alérgica o hipersensibilidad al látex, al contraste, a la anestesia o a los materiales del dispositivo (cobalto, cromo, níquel, tungsteno, polímero metacrílico y fluoropolímero) y reacciones farmacológicas al everolimus, a los anticoagulantes o a los antiagregantes plaquetarios
- Complicaciones en el acceso vascular que pueden requerir una transfusión o una reparación del vaso, como:
 - o Reacciones en el sitio del catéter
 - o Sangrado (equimosis, exudado, hematoma, hemorragia, hemorragia retroperitoneal)
 - o Fístula arteriovenosa, pseudoaneurisma, aneurisma, disección, perforación o rotura
 - o Embolia (aire, tejido, placa, material trombótico o dispositivo)
 - o Lesión de un nervio periférico
 - o Isquemia periférica
- Complicaciones en la arteria coronaria que puedan requerir otra intervención, entre ellas:
 - o Oclusión total o cierre abrupto
 - o Fístula arteriovenosa, pseudoaneurisma, aneurisma, disección, perforación o rotura
 - o Prolapso del tejido/deviación de la placa
 - o Embolia (aire, tejido, placa, material trombótico o dispositivo)
 - o Trombosis coronaria o del stent (aguda, subaguda, tardía, muy tardía)
 - o Estenosis o reestenosis
- Complicaciones pericárdicas que pueden requerir otra intervención, entre ellas:
 - o Taponamiento cardíaco
 - o Derrame pericárdico
 - o Pericarditis
- Arritmias cardíacas (incluidos los trastornos inespecíficos de conducción y arritmias auriculares y ventriculares)
- Afecciones isquémicas cardíacas, que incluyen:
 - o Isquemia miocárdica
 - o Infarto de miocardio (incluido el infarto agudo)
 - o Vasoespasmo de una arteria coronaria
 - o Angina de pecho estable o inestable
- Ictus/acidente cerebrovascular (ACV) y accidente isquémico transitorio (AIT)
- Fallos orgánicos:
 - o Paro cardiorespiratorio
 - o Insuficiencia cardíaca
 - o Insuficiencia cardiopulmonar (incluido el edema pulmonar)
 - o Disfunción/insuficiencia renal
 - o Shock
- Hemorragia
- Trastornos hematológicos (incluida la trombocitopenia provocada por heparina (HIT))
- Hipertensión/hipertensión
- Infección
- Náuseas y vómitos
- Palpitaciones, mareos y síncope
- Dolor torácico
- Fiebre
- Dolor
- Muerte

En el resumen de características del producto (RCP) y en las fichas técnicas del fármaco se pueden encontrar los acontecimientos adversos asociados a la administración diaria por vía oral de everolimus en dosis que varían entre 1,5 mg y 10 mg al día.¹ Los riesgos que se describen a continuación incluyen los acontecimientos adversos previstos relevantes para la población cardíaca mencionados en los apartados de contraindicaciones, advertencias y precauciones de la ficha técnica/RCP para everolimus o que se han observado con una incidencia ≥10 % en los ensayos clínicos con everolimus administrado por vía oral para diferentes indicaciones. Consultar las RCP y las fichas técnicas del fármaco¹ para obtener información más detallada y conocer los acontecimientos adversos menos frecuentes:

- Dolor abdominal
- Anemia
- Angioedema (mayor riesgo con uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [ECA])
- Episodios trombóticos arteriales
- Hemorragia y coagulopatía (incluyendo síndrome urémico hemolítico [SUH], púrpura trombocitopénica trombótica [PTT] y microangiopatía trombótica; mayor riesgo con uso concomitante de ciclosporina)
- Estreñimiento
- Tos
- Diabetes mellitus
- Diarrea
- Disnea
- Toxicidad embriofetal
- Eritema
- Eritrodermia
- Cefalea
- Trombosis de la arteria hepática (TAH)
- Trastornos hepáticos (que incluyen hepatitis e ictericia)
- Hipersensibilidad al principio activo everolimus o a otros derivados de la rapamicina
- Hipertensión
- Infección (bacteriana, fúngica, o protozoaria, incluyendo infecciones por patógenos oportunistas). Se han notificado nefropatía asociada a infección por poliomavirus (PVM), leucoencefalopatía múltiple progresiva asociada a virus JC (PML), infecciones mortales y sepsis en pacientes tratados con everolimus oral
- Trombosis de la arteria y la vena renal
- Alteraciones de los análisis de laboratorio (elevación de la creatinina sérica, proteinuria, hipopotasemia, hipergotasemia; hiperglucemia, dislipidemia con hipercolesterolemia e hipertigliceridemia; pruebas de función hepática anormales; reducción de la hemoglobina, los linfocitos, los neutrófilos y las plaquetas)
- Linfoma y cáncer de piel
- Infertilidad masculina
- Irregularidades menstruales
- Náuseas
- Nefrototoxicidad (en combinación con ciclosporina)
- Neumonitis no infecciosa (incluida la enfermedad pulmonar intersticial)
- Úlceras bucales
- Dolor
- Pancreatitis
- Derrame pericárdico
- Edema periférico
- Derrame pleural
- Neumonía
- Pirexia
- Exantema
- Insuficiencia renal
- Infección de las vías respiratorias altas
- Infección urinaria
- Tromboembolia venosa
- Vómitos
- Complicaciones en la cicatrización (entre las que se incluyen las infecciones de la herida y linfocel)

12.0 COMUNICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

El usuario o el paciente deben informar de cualquier incidente grave que ocurra en relación con el sistema de stent coronario liberador de everolimus XIENCE PRO™^S al fabricante y a la autoridad competente del Estado miembro europeo en el que tengan su residencia el usuario o el paciente.

13.0 RESUMEN DE SEGURIDAD Y RENDIMIENTO CLÍNICO

Se puede encontrar un resumen de seguridad y rendimiento clínico (SSCP) de este producto en <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Buscar el dispositivo utilizando el UDI-DI básico proporcionado en la Tabla 1-1. Lo indicado constituirá la ubicación del SSCP después del lanzamiento de la Base de Datos Europea sobre Productos Sanitarios (EUDAMED).

14.0 SELECCIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES

14.1 Individualización del tratamiento

Antes de usar un dispositivo de la familia ECSS XIENCE™ deben considerarse los riesgos y beneficios descritos anteriormente para cada paciente. Entre los diversos factores que es preciso valorar para seleccionar a los pacientes debe incluirse una estimación del riesgo de usar antiagregantes plaquetarios. Debe prestarse especial atención a los pacientes con gastritis o úlcera péptica de actividad reciente.

Con el sistema ECSS XIENCE deben usarse antiagregantes plaquetarios de acuerdo con las directrices del American College of Cardiology, la American Heart Association, la Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (ACC/AHA/SCAI) y la European Society of Cardiology (ESC). Para determinar el tratamiento anticoagulante y antiagregante plaquetario específico que deben administrar a sus pacientes en medicina general, los médicos deben basarse en el gran conjunto de datos clínicos para los stents XIENCE, junto con los últimos datos publicados sobre los stents liberadores de fármaco, en las directrices actuales y en las necesidades concretas de los pacientes individuales.

Se deben seguir las directrices actuales recomendadas para la interrupción del tratamiento antiagregante plaquetario doble (DAPT). La decisión de interrumpir o suspender el DAPT es responsabilidad del médico encargado del tratamiento, teniendo en cuenta el estado del paciente en concreto. En el caso de que sea necesario interrumpir o suspender el DAPT de forma imprevista después de un mes tras la implantación del stent coronario XIENCE, los datos obtenidos durante dos años de ensayos clínicos coronarios con XIENCE indican bajas

¹ Certican[®], RCP para Reino Unido, Afinitor[®], RCP para Reino Unido, Votubia[®], RCP para Reino Unido, Afinitor[®], ficha técnica para EE. UU., y Zortress[®], ficha técnica para EE. UU. Consultar www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu y www.fda.gov para conocer las versiones más recientes de estas fichas técnicas/RCP.

tasas de trombosis del stent y no se ha observado un riesgo elevado de trombosis del stent. Además, la familia de stents XIENCE ha demostrado unas tasas bajas de trombosis del stent de 1-6 meses en pacientes con HBR con duración de DAPT de 1 mes (tan solo 28 días) después de la ICP.

Es muy importante que el paciente siga las recomendaciones relativas al tratamiento antiagregante plaquetario tras la intervención. Si el tratamiento con antiagregantes prescrito se suspende antes de tiempo, podría aumentar el riesgo de trombosis, infarto de miocardio o muerte. Antes de practicar una ICP, si está prevista una intervención quirúrgica o dental que requiera suspender antes de tiempo el tratamiento antiagregante plaquetario, el médico y el paciente deben considerar con precaución si un stent liberador de fármaco y el correspondiente tratamiento antiagregante plaquetario recomendado resultan la elección adecuada para la ICP. Después de la ICP, en caso de ser recomendable realizar una intervención quirúrgica o dental, deberán valorarse los riesgos y beneficios de esta intervención frente al posible riesgo de una suspensión prematura del tratamiento antiagregante plaquetario.

Los pacientes que requieran una suspensión prematura del tratamiento antiagregante plaquetario debido a una hemorragia activa importante deben someterse a una estrecha supervisión cardíaca y, cuando se hayan estabilizado, deberá restablecerse lo antes posible el tratamiento antiagregante plaquetario a criterio del médico que los trate.

15.0 INFORMACIÓN PARA EL MÉDICO

15.1 Inspección previa al uso

- Compruebe con atención el envase esterilizado antes de abrirlo y asegúrese de que la barrera estéril no está dañada. No utilizar el producto si se sospecha que no está garantizada la esterilidad del envase en su conjunto.
 - No utilizar el producto después de la fecha de caducidad que indica el envase.
 - Rasgar la bolsa de aluminio y extraer la bolsa interior.
- Nota:** La parte exterior de la bolsa interior NO es estéril. Abra la bolsa interior y deslice o deje caer el producto en el campo estéril mediante una técnica aséptica.
- Antes de usar el EECSS XIENCE PRO™S, extraer con cuidado el sistema del envase y examinarlo por si estuviera torcido, accidentado o deteriorado. Comprobar que el stent no sobrepasa las marcas radiopacas del balón. No utilizar el producto si se observa algún defecto. En cualquier caso, no manipular, tocar ni manejar el stent de modo que pudiera dañarse el recubrimiento, contaminarse o desplazarse el stent del balón dispensador.

Nota: No seguir utilizando el catéter si el cuerpo proximal de acero se ha doblado o está accidentado en cualquier momento durante el uso del EECSS XIENCE PRO^S.

15.2 Materiales necesarios

- Vaina arterial apropiada
- Catéteres guía adecuados
- 2-3 jeringas (10-20 cc)
- 1000 u/500 cc de solución salina fisiológica heparinizada
- Válvula hemostática rotatoria con un diámetro interno mínimo adecuado (2,44 mm [0,096 pulgadas])
- Guía de 0,36 mm (0,014 pulgadas) × 175 cm (longitud mínima)
- Torque
- Introducir de guía
- Contraste diluido en proporción 1:1 con solución salina fisiológica heparinizada
- Dispositivo de inflado
- Balón de angioplastia del tamaño adecuado para la predilatación
- Balón de angioplastia no distensible del tamaño adecuado para la posdilatación
- Llave de paso de tres vías
- Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios apropiados

15.3 Preparación

15.3.1 Extracción del envase

Nota: La bolsa de aluminio no es una barrera estéril. La barrera estéril es la bolsa interior con franja para mermete que hay dentro de la bolsa de aluminio. Solo debe considerarse estéril el contenido de la bolsa interior. La superficie exterior de la bolsa interior NO es estéril.

- Retirar con cuidado el sistema dispensador del tubo de protección para prepararlo. Si se utiliza un sistema de intercambio rápido (RX), no torcer ni doblar el hipotubo durante la extracción.
- Retirar el mandril del producto y la vaina de protección del stent sujetando el catéter por un sitio inmediatamente proximal al stent (en el punto de unión del balón proximal) con una mano y el protector del stent con la otra, y sacarlo con cuidado de forma distal. Si se percibe una resistencia inusual al intentar retirar el mandril del producto y la vaina del stent, no utilizar el producto y cambiarlo por uno nuevo. Seguir el procedimiento de devolución de productos para dispositivos sin usar.

15.3.2 Lavado de la luz de la guía

- Lave la luz de la guía con solución salina fisiológica heparinizada hasta que el líquido salga por la muestra de salida de la guía.

Nota: No manipular el stent mientras se irriga la luz de la guía, ya que ello podría alterar la posición del stent en el balón.

15.3.3 Preparación del sistema dispensador

- Preparar un dispositivo de inflado o una jeringa con medio de contraste diluido.
- Conectar el dispositivo de inflado o la jeringa a la llave de paso; conectar al puerto de inflado del producto. No doblar el hipotubo del producto al conectarlo al dispositivo de inflado o a la jeringa.
- Colocar el sistema dispensador en vertical, con la punta hacia abajo.
- Abrir la llave de paso para el sistema dispensador, aplicar presión negativa durante 30 segundos y dejar que la presión regrese al punto neutro para que el medio de contraste rellene el sistema.
- Cerrar la llave de paso para el sistema dispensador y purgar todo el aire del dispositivo de inflado o de la jeringa.
- Repetir los pasos 3 a 5 para extraer todo el aire. No utilizar el producto si quedan burbujas.
- Si se utilizó una jeringa, conectar un dispositivo de inflado preparado a la llave de paso.
- Abir la llave de paso para el sistema dispensador.
- Dejar en presión neutra.

Nota: Al introducir el sistema dispensador en el vaso, no incluir presión negativa en el sistema dispensador. Esto podría hacer que el stent se desplazara del balón.

Nota: Si se observa aire en el cuerpo, repetir los pasos 3 a 5 del apartado 15.3.3

Preparación del sistema dispensador para evitar la expansión irregular del stent.

15.4 Procedimiento de dispensación

- Preparar el punto de acceso vascular según la técnica habitual.
- La decisión de predilatar la lesión con un balón del tamaño adecuado se debe basar en las características del paciente y de la lesión. **Si se decide predilatar**, limite la longitud de la predilatación con el balón de ACTP para no crear una región de lesión vascular fuera de los límites del stent XIENCE PRO^S.
- Para las lesiones largas, seleccionar un tamaño de stent acorde con el diámetro de la porción más distal del vaso.

Nota: Si hay que escoger entre dos diámetros de stent para lesiones estrechas, escoger e inflar el stent de menor diámetro. Consultar los datos de distensibilidad en la ficha técnica del producto.

- Mantenga la presión neutra en el dispositivo de inflado conectado al sistema dispensador. Abrir tanto como sea posible la válvula hemostática rotatoria.
- Cargar el sistema dispensador en la parte proximal de la guía mientras se mantiene su posición en la lesión objetivo.
- Hacer avanzar con cuidado el sistema dispensador hasta el interior del catéter guía y sobre la guía hasta alcanzar la lesión. Si se utiliza un sistema de intercambio rápido (RX), asegurarse de que se mantiene el hipotubo siempre recto. Comprobar la estabilidad del catéter guía antes de introducir el sistema de stent en la arteria coronaria.

Nota: Si se percibe una resistencia inusual antes de que el stent haya salido del catéter guía, no tratar de pasarlo a la fuerza. La resistencia puede indicar que hay un problema, y el uso de una fuerza excesiva puede dañar o desplazar el stent. Mantener la posición de la guía a través de la lesión y retirar el sistema dispensador y el catéter guía en bloque.

- Hacer avanzar el sistema dispensador sobre la guía hasta alcanzar la lesión objetivo bajo observación fluoroscópica directa. Utilizar las marcas radiopacas del balón para colocar el stent a través de la lesión. Realizar una angiografía para confirmar la posición del stent. Si la posición del stent no es óptima, será necesario recolocar con cuidado o retirarlo (consultar el apartado 15.6 Procedimiento de retirada). Las marcas del balón indican los dos extremos del stent y los rebordes del balón. El stent no debe expandirse si no está correctamente colocado en la lesión objetivo.

Nota: Si es necesario retirar un sistema de stent antes del despliegue, asegurarse de que el catéter guía esté situado en posición coaxial respecto al sistema dispensador del stent y retirar con cuidado el sistema dispensador del stent hasta el interior del catéter guía. Si se percibe una resistencia inusual en cualquier momento al retirar el stent hacia el catéter guía, deberán retirarse el sistema dispensador del stent y el catéter guía en bloque. Este proceso debe llevarse a cabo directamente bajo fluoroscopia.

- Apretar la válvula hemostática rotatoria. El stent ya se puede desplegar.

15.5 Procedimiento de despliegue

PRECAUCIÓN: Consultar la Tabla 1-3: Especificaciones del dispositivo *in vitro* en cuanto a diámetro del stent, presión nominal y RBP.

- Antes del despliegue, volver a confirmar que la posición del stent con respecto a la lesión objetivo es la correcta usando las marcas radiopacas del balón.
- Despliegue el stent; para ello, aplicar lentamente presión al sistema dispensador en incrementos de 2 atm cada 5 segundos hasta que el stent esté completamente expandido. Expandir totalmente el stent inflándolo al menos hasta la presión nominal. La práctica aceptada generalmente consiste en aplicar una presión de despliegue inicial para conseguir un diámetro interno del stent de aproximadamente 1,1 veces el diámetro del vaso de referencia.
- Para las lesiones largas, seleccionar un stent de un tamaño acorde con el diámetro de la parte más distal del vaso y expandir el stent hasta la presión nominal como mínimo. Mantener la presión durante 30 segundos. Si es necesario, se puede volver a aplicar presión al sistema dispensador o aumentarla hasta estar seguros de que el stent está completamente adosado a la pared arterial.
- Mantener la presión durante 30 segundos para expandir totalmente el stent. Debe utilizarse el fluoroscopio al expandir el stent para valorar correctamente el diámetro óptimo del stent con respecto a los diámetros proximal y distal de la arteria coronaria nativa (diámetros del vaso de referencia). Para que la expansión del stent sea óptima y la aposición sea correcta, el stent tiene que estar en contacto total con la pared arterial.

Nota: Consultar las instrucciones de retirada del sistema dispensador del stent en el apartado 15.6 Procedimiento de retirada.

- Si es necesario, se puede volver a aplicar presión al sistema dispensador o aumentarla hasta estar seguros de que el stent está completamente adosado a la pared arterial.

Nota: No se debe superar la RBP de 16 atm (1621 kPa).

- Cubra completamente toda la lesión y el área tratada con el balón (incluidas las disecciones) con el stent XIENCE PRO^S; permita que el stent cubra una cantidad adecuada de tejido sano proximal y distal a la lesión.
- Desinflar el balón aplicando presión negativa al dispositivo de inflado durante 30 segundos. Confirmar que el balón se ha desinflado totalmente antes de intentar mover el sistema dispensador. Si se encuentra una resistencia inusual al retirar el sistema dispensador del stent, prestar especial atención a la posición del catéter guía.

Nota: Consultar las instrucciones de retirada del sistema dispensador del stent en el apartado 15.6 Procedimiento de retirada.

- Confirmar la posición y el despliegue del stent utilizando técnicas angiográficas convencionales. Para obtener resultados óptimos, debe cubrirse con el stent todo el segmento arterial estenosado. Debe utilizarse un fluoroscopio al expandir el stent para valorar correctamente el diámetro óptimo del stent expandido con respecto a los diámetros proximal y distal de la arteria coronaria. La expansión óptima requiere que el stent esté en contacto total con la pared arterial. El contacto del stent con la pared debe comprobarse mediante angiografía convencional o ecografía intravascular (EIV) o bien tomografía de coherencia óptica (TCO).
- Si el diámetro del stent desplegado sigue siendo insuficiente para el diámetro del vaso de referencia, puede utilizarse un balón mayor para expandir aún más el stent. Si el aspecto angiográfico inicial no es el idóneo, se puede expandir más el stent con un catéter de dilatación con balón de bajo perfil, a alta presión y no distensible. Si esto es necesario, hay que volver a atravesar con precaución el segmento del stent con una guía prolapsada para no alterar las características geométricas del stent. Los stents desplegados no deben quedar poco dilatados.

PRECAUCIÓN: No deben superarse los siguientes límites de dilatación del stent.

Diámetro nominal del stent	Límite de dilatación
2,0 mm-3,25 mm	3,75 mm
3,5 mm-4,0 mm	5,5 mm

- Si hace falta más de un stent XIENCE PRO^S para cubrir la lesión y el área tratada con el balón, se recomienda superponer suficientemente los stents para evitar la posibilidad de reestenosis en el espacio de separación. Para asegurarse de que no haya separación entre los stents, las marcas del balón del segundo stent XIENCE PRO^S deben encontrarse dentro del stent desplegado antes de la expansión.
- Confirmar de nuevo la posición del stent y los resultados angiográficos. Repetir el inflado hasta conseguir desplegar el stent de forma óptima.

15.6 Procedimiento de retirada

Retirada del stent desplegado del catéter dispensador del stent:

- Desinflar el balón aplicando presión negativa al dispositivo de inflado. Los balones más grandes y de mayor longitud tardarán más tiempo en desinflarse (hasta 30 segundos) que los balones más pequeños y de menor longitud. Confirmar el desinflado del balón bajo fluoroscopia y esperar 10-15 segundos más.
- Poner el dispositivo de inflado a presión «negativa» o «neutra».
- Estabilizar la posición del catéter guía justo fuera del ostium coronario y fijarlo en esa posición. Mantener la guía colocada a través del segmento del stent.
- Extraer con cuidado el sistema dispensador del stent; para ello, aplicar una pequeña presión constante.
- Apretar la válvula hemostática rotatoria.

Si se percibe resistencia durante la retirada del catéter dispensador del stent, seguir los pasos descritos a continuación para mejorar el repliegue del balón:

- Inflar de nuevo el balón hasta la presión nominal.
- Repetir los pasos 1 a 5 anteriores.

Retirada del sistema dispensador después de implantar el stent; confirmación del despliegue del stent:

- Confirmar la posición y el despliegue del stent utilizando técnicas angiográficas convencionales. Para obtener resultados óptimos, debe cubrirse con el stent todo el segmento arterial estenosado. Debe utilizarse un fluoroscopio al expandir el stent para valorar correctamente el diámetro óptimo del stent expandido con respecto a los diámetros proximal y distal de la arteria coronaria. La expansión óptima requiere que el stent esté en contacto total con la pared arterial. El contacto del stent con la pared debe comprobarse mediante angiografía convencional o ecografía intravascular (EIV) o bien tomografía de coherencia óptica (TCO).
- Si hace falta más de un stent XIENCE PRO^S para cubrir la lesión y el área tratada con el balón, se recomienda superponer suficientemente los stents para evitar la posibilidad de reestenosis en el espacio de separación.
- Para asegurarse de que no haya separación entre los stents, las marcas del balón del segundo stent XIENCE PRO^S deben encontrarse dentro del stent desplegado antes de la expansión.
- Confirmar de nuevo la posición del stent y los resultados angiográficos para valorar el área con el stent implantado. Repetir el inflado hasta conseguir desplegar el stent de forma óptima. Si es necesario dilatar posteriormente el stent, su diámetro final debe coincidir con el diámetro del vaso de referencia. Asegurarse de que la pared del stent esté en contacto con la pared arterial.

15.7 Dilatación de los segmentos del stent después del despliegue

- Hay que procurar por todos los medios que el stent no quede poco dilatado.
- Si el tamaño del stent desplegado sigue siendo insuficiente para el diámetro del vaso, o no se consigue pleno contacto con la pared vascular, puede usarse un balón mayor para expandir aún más el stent. El stent se puede expandir más usando un catéter con balón de bajo perfil, alta presión y no distensible. Si esto es necesario, hay que volver a atravesar con precaución el segmento del stent con una guía prolapsada para no desplazar el stent. El balón debe estar centrado dentro del stent y no debe extenderse fuera de la región con el stent implantado.

PRECAUCIÓN: No dilatar el stent más allá de los límites indicados en el apartado 15.5 Procedimiento de despliegue.

15.8 Tarjeta de implante para el paciente

El médico o el centro de atención sanitaria deben completar los siguientes pasos en la tarjeta de implante para el paciente:

- Rellenar la identificación del paciente (anverso de la tarjeta), la información del médico o del centro de atención sanitaria, dirección y número de contacto, además de la fecha del implante, en la tarjeta de implante (al dorso de la tarjeta).
- Pegar las pegatinas despegables de la ficha técnica del producto en la tarjeta.

Se entregará al paciente su tarjeta de implante para el paciente **completa** antes de darle el alta.

16.0 ENSAYOS CLÍNICOS DE LA FAMILIA SPIRIT Y XIENCE

El sistema EECSS XIENCE PRO™S se basa en los dispositivos comercializados equivalentes EECSS XIENCE V™, EECSS XIENCE PRIME™, EECSS XIENCE Xpedit™ y EECSS XIENCE Alpine™.

El sistema EECSS XIENCE PRO^S es idéntico a los sistemas EECSS XIENCE PRIME y XIENCE Xpedit o XIENCE Alpine en cuanto a la formulación del recubrimiento del fármaco, el cebador del fármaco y los materiales del balón de contacto del stent, y similar en cuanto a la plataforma del stent y la concentración nominal total de fármaco.

El EECSS XIENCE PRO^S solo difiere del EECSS XIENCE Alpine en el sistema dispensador del stent. El sistema dispensador del stent XIENCE PRO^S emplea el mismo principio de funcionamiento y los mismos materiales que otros catéteres para dilatación coronaria y sistemas de stent RX de Abbott.

En comparación con el EECSS XIENCE V y el EECSS XIENCE PRIME, el EECSS XIENCE PRO^S tiene la misma especificación de seguridad para stents, la misma colocación del stent en el balón entre sus marcas, un perfil de entrada de punta similar y una longitud cónica similar entre los tamaños del stent XIENCE PRO^S de hasta 28 mm de longitud. Considerando la naturaleza del stent XIENCE PRO^S similar a la de los stents XIENCE PRIME y XIENCE V, es previsible que el rendimiento del EECSS XIENCE PRO^S sea semejante al de los stents XIENCE V y XIENCE PRIME. Por consiguiente, en este apartado se resumen los datos de los ensayos clínicos para los stents XIENCE V y XIENCE PRIME.

16.1 Ensayos clínicos previos a la comercialización

Los principales resultados de seguridad y eficacia del stent XIENCE V se han establecido a partir de una serie de ensayos clínicos previos a la comercialización. El ensayo SPIRIT III RCT fue el ensayo clínico aleatorizado (ECA) fundamental que estableció la ausencia de inferioridad del stent XIENCE V con respecto al stent TAXUS¹ Express² (stent TAXUS). El SPIRIT IV es un ensayo de evaluación prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, controlado con tratamiento activo y con enmascaramiento simple del stent XIENCE V en comparación con el stent TAXUS Express (stent TAXUS) para el tratamiento de un máximo de tres lesiones de *novo* ≤28 mm de longitud en arterias coronarias nativas con un DVR ≥2,5 mm y ≤4,25 mm. El ensayo SPIRIT IV estableció la superioridad del stent XIENCE V con respecto al stent TAXUS Express. El registro SPIRIT Small Vessel (SV) es un estudio de registro prospectivo, abierto, multicéntrico, con un solo grupo de tratamiento en los EE. UU., que estableció la seguridad y la eficacia del stent XIENCE V de 2,25 mm de diámetro. SPIRIT PRIME es un ensayo clínico prospectivo, abierto, multicéntrico, no aleatorizado y con dos grupos de tratamiento en el que se usaron los sistemas de stent XIENCE PRIME y XIENCE PRIME LL de tamaño básico, y que estableció la seguridad y la eficacia de los stents XIENCE PRIME y XIENCE PRIME LL. En las tablas 16.1-1 a 16.1-4 se indican los diseños de los ensayos, los resultados angiográficos (para los estudios que requirieron seguimiento angiográfico) y los principales resultados clínicos al cabo de 1 año y en el último seguimiento.

Tabla 16.1-1: Diseños de los ensayos clínicos XIENCE V de la familia SPIRIT (previos a la comercialización)

	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	Registro SPIRIT Small Vessel	Ensayo clínico SPIRIT PRIME	
				Registro del tamaño básico	Registro de lesiones largas
Diseño/ tipo de estudio	- Multicéntrico - Aleatorizado - Con enmascaramiento simple - Controlado con tratamiento activo	- Multicéntrico - Aleatorizado - Con enmascaramiento simple - Controlado con tratamiento activo	- Multicéntrico - Abierto - Un solo grupo	- Multicéntrico - Abierto - Un solo grupo	- Multicéntrico - Abierto - Un solo grupo
N.º de sujetos incluidos	Total: 1002 XIENCE V: 668 Control de TAXUS Express: 334	Total: 3690 XIENCE V: 2460 Control de TAXUS Express: 1230 ¹	Total: 150 XIENCE V de 2,25 mm	Total: 400 XIENCE PRIME	Total: 100 XIENCE PRIME
Tratamiento	Hasta dos lesiones de <i>novo</i> en diferentes vasos epicárdicos	Hasta tres lesiones de <i>novo</i> , máximo de dos lesiones por vaso epicárdico	Hasta dos lesiones de <i>novo</i> en diferentes vasos epicárdicos	Hasta dos lesiones de <i>novo</i> en diferentes vasos epicárdicos	Hasta dos lesiones de <i>novo</i> en diferentes vasos epicárdicos
Tamaño de la lesión	DVR: ≥2,5 ≤3,75 mm Longitud: ≤28 mm	DVR: ≥2,5 ≤4,25 mm ² Longitud: ≤28 mm	DVR: ≥2,25 <2,50 mm Longitud: ≤28 mm	DVR: ≥2,25 ≤4,25 mm Longitud: ≤22 mm	XIENCE PRIME CS: DVR: ≥2,25 ≤4,25 mm Longitud: ≤22 mm XIENCE PRIME LL: DVR: ≥2,5 ≤4,25 mm Longitud: >22 mm y ≤32 mm
Criterio de valoración principal	Pérdida tardía intrasegmentaria a 240 días	Fracaso de la lesión tratada inducido por isquemia a 1 año (combinación de muerte de origen cardíaco, IM del vaso tratado o RLT inducida por isquemia)	FLT (fracaso de la lesión tratada) a 1 año	FLT (fracaso de la lesión tratada) a 1 año	FLT (fracaso de la lesión tratada) a 1 año
Criterio de valoración principal común	FVT a 270 días	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Seguimiento clínico	30, 180, 240, 270 días 1 a 5 años	30, 180, 270 días, 1 a 3 años	30, 240 días, 1 a 3 años	30, 180 días, 1 a 3 años	30, 180 días, 1 a 3 años
Seguimiento angiográfico	240 días (N = 564)	Ninguno	240 días (N = 69)	Ninguno	Ninguno

¹ En el grupo del stent TAXUS, se implantó a 1 paciente 1 stent TAXUS¹ Liberté².
² Con un DVR ≥2,5 mm y hasta ≤3,75 mm y tamaños de stent de hasta 3,5 mm hasta que el TAXUS de 4,0 mm esté disponible en el mercado.

Tabla 16.1-2: Resultados angiográficos de los ensayos clínicos de la familia SPIRIT (previos a la comercialización)

Resultados angiográficos	SPIRIT III RCT 240 días		SPIRIT Small Vessel 240 días
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	XIENCE V de 2,25 mm (N = 69) (M = 69)
Pérdida tardía del stent (mm)	0,16 ± 0,41 (342)	0,30 ± 0,53 (158)	0,20 ± 0,40 (52)
Pérdida tardía intrasegmentaria (mm)	0,14 ± 0,39 (343)	0,26 ± 0,46 (158)	0,16 ± 0,41 (52)
Reestenosis binaria del stent	2,3 % (8/343)	5,7 % (9/158)	3,8 % (2/52)
Reestenosis binaria intrasegmentaria	4,7 % (16/344)	8,9 % (14/158)	9,6 % (5/52)

Notas:
- Los datos se expresan como media (mm) ± DE o % (n/N).
- N es el número total de pacientes. M es el número total de lesiones.
- Los 240 días de SPIRIT III y SV incluyen la ventana de seguimiento (240 + 28 días).

Tabla 16.1-3: Resultados clínicos principales transcurrido 1 año de los ensayos clínicos de la familia SPIRIT (previos a la comercialización)

	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT Small Vessel	Ensayo clínico SPIRIT PRIME	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	XIENCE V de 2,25 mm (N = 144)	Registro del tamaño básico (N = 401)	Registro de lesiones largas (N = 104)
FLT	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)
FVT	5,5 % (134/2416)	7,7 % (92/1195)	8,5 % (56/655)	11,6 % (37/319)	11,0 % (15/136)	N/P	N/P
AACI	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)
Muerte por cualquier causa	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)
Muerte de origen cardiaco	0,4 % (10/2416)	0,4 % (5/1195)	0,8 % (5/657)	0,9 % (3/320)	1,5 % (2/136)	0,3 % (1/399)	0,0 % (0/104)
IM	1,9 % (45/2416)	3,1 % (37/1195)	2,7 % (18/655)	4,1 % (13/319)	1,5 % (2/136)	1,8 % (7/399)	4,8 % (5/104)
Muerte de origen cardiaco o IM	2,2 % (54/2416)	3,3 % (39/1195)	3,4 % (22/655)	4,7 % (15/319)	2,9 % (4/136)	2,0 % (8/399)	4,8 % (5/104)
RLT inducida por isquemia	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)
RVT inducida por isquemia, L no objetivo	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)
Trombosis del stent							
ARC (segura/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 (segura)	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)

Notas:

- Todos los recuentos que figuran en esta tabla son recuentos de sujetos. Los sujetos solo se contabilizaron una vez para cada acontecimiento y periodo de tiempo.
- En todos los ensayos, 1 año incluye la ventana de seguimiento (365 + 28 días).
- El FLT incluye la muerte de origen cardiaco, el IM atribuido al vaso tratado y la RLT inducida por isquemia. En SPIRIT SV y PRIME se utilizó la definición de RLT clínicamente indicada en lugar de la RLT inducida por isquemia.
- El FVT incluye la muerte de origen cardiaco, el IM, la RLT y la RVT inducidas por isquemia, lesión no objetivo. En SPIRIT SV y PRIME se utilizó la definición de RLT y RVT clínicamente indicadas en lugar de la definición de RLT y RVT inducidas por isquemia, que fue la que se usó en SPIRIT II, SPIRIT III y SPIRIT IV.
- AACI incluye la muerte de origen cardiaco, el IM y la RLT inducida por isquemia.

Tabla 16.1-4: Resultados clínicos principales del último seguimiento de los ensayos clínicos de la familia SPIRIT (previos a la comercialización)

	SPIRIT IV 3 años		SPIRIT III RCT 5 años		SPIRIT Small Vessel 2 años	Ensayo clínico SPIRIT PRIME 1 año	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	XIENCE V de 2,25 mm (N = 144)	Registro del tamaño básico (N = 401)	Registro de lesiones largas (N = 104)
FLT	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)
FVT	13,3 % (312/2348)	14,5 % (168/1158)	20,3 % (123/605)	26,6 % (76/286)	12,0 % (16/133)	N/P	N/P
AACI	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)
Muerte por cualquier causa	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)
Muerte de origen cardiaco	1,4 % (34/2348)	1,9 % (22/1158)	2,7 % (17/621)	4,3 % (13/300)	1,5 % (2/133)	0,3 % (1/399)	0,0 % (0/104)
IM	3,1 % (73/2348)	4,7 % (55/1158)	4,6 % (28/605)	7,0 % (20/286)	1,5 % (2/133)	1,8 % (7/399)	4,8 % (5/104)
Muerte de origen cardiaco o IM	4,5 % (105/2348)	6,0 % (70/1158)	7,1 % (43/605)	11,2 % (32/286)	3,0 % (4/133)	2,0 % (8/399)	4,8 % (5/104)
RLT inducida por isquemia	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)
RVT inducida por isquemia, L no objetivo	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)
Trombosis del stent							
ARC (segura/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 (segura)	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)

Notas:

- Todos los recuentos que figuran en esta tabla son recuentos de sujetos. Los sujetos solo se contabilizaron una vez para cada acontecimiento y periodo de tiempo.
- En todos los ensayos, los datos incluyen la ventana de seguimiento de +28 días.
- El FLT incluye la muerte de origen cardiaco, el IM atribuido al vaso tratado y la RLT inducida por isquemia. En SPIRIT SV y PRIME se utilizó la definición de RLT clínicamente indicada en lugar de la RLT inducida por isquemia.
- El FVT incluye la muerte de origen cardiaco, el IM, la RLT y la RVT inducidas por isquemia, lesión no objetivo.
- AACI incluye la muerte de origen cardiaco, el IM y la RLT inducida por isquemia.

16.2 Ensayos clínicos posteriores a la comercialización

El estudio XIENCE V USA es un estudio prospectivo, multicéntrico y posterior a la comercialización ordenado por la FDA para evaluar la seguridad y la eficacia continuadas del EECSS XIENCE V en condiciones de uso reales tras comercializarse en los EE. UU., y también para documentar la iniciativa de la FDA relativa al tratamiento antiagregante plaquetario doble (DAPT). El objetivo del estudio SPIRIT V Single Arm Study (SAS) fue continuar la valoración de la eficacia del EECSS XIENCE V para el tratamiento de pacientes con lesiones *de novo* en arterias coronarias. XIENCE V India es un registro prospectivo, abierto, multicéntrico, observacional y de un solo grupo para evaluar la seguridad y la eficacia continuadas del EECSS XIENCE V durante el uso comercial en condiciones reales en la India. En las tablas 16.2-1 a 16.2-2 se indican los diseños de los ensayos y los principales resultados clínicos al cabo de 1 año y en el último seguimiento.

Los resultados de estos ensayos clínicos posteriores a la comercialización demuestran la seguridad y la eficacia del EECSS XIENCE V en condiciones de uso reales. Además, el EECSS XIENCE V mejoró los resultados referidos por los propios pacientes (incluidas una mejor calidad de vida, menor frecuencia y mayor estabilidad de la angina de pecho, y menos limitaciones físicas) a los 6 meses y, en el caso de los pacientes con coronariopatía, las mejoras persistieron durante 1 año.

Tabla 16.2-1: Diseños de los ensayos clínicos de la familia SPIRIT y XIENCE V (posteriores a la comercialización)

	XIENCE V USA Cohorte de fase I	XIENCE V USA Cohorte de seguimiento a largo plazo	XIENCE V USA Cohorte de AV-DAPT	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India
Diseño/tipo de estudio	- Multicéntrico - Prospectivo - Un solo grupo	- Multicéntrico - Prospectivo - Un solo grupo	- Multicéntrico - Aleatorizado - Con doble enmascaramiento - Controlado con placebo	- Multicéntrico - Prospectivo - Un solo grupo	- Multicéntrico - Prospectivo - Un solo grupo
N.º de sujetos incluidos	8040	4663	868	2663	977
Tratamiento	Tratamiento de referencia del centro	Tratamiento de referencia del centro	Pacientes aleatorizados para recibir tratamiento con tienopiridina o placebo durante 18 meses adicionales, junto con ácido acetilsalicílico	Máximo de una lesión <i>de novo</i> nativa en cada vaso epicárdico principal o rama lateral (sin implante de stent ni braquiterapia previos). Un máximo de 4 stents liberadores de everolimus programados	Tratamiento de referencia del centro
Tamaño de la lesión	Sin restricciones angiográficas			DVR = $\geq 2,25$ $\leq 4,0$ mm Longitud ≤ 28 mm según la estimación visual	Sin restricciones angiográficas
Criterio de valoración principal	Trombosis del stent segura y probable según el ARC hasta 1 año	Trombosis del stent segura y probable según el ARC entre 1 y 5 años	AACI (combinación de muerte por cualquier causa, IM e ictus) a los 12-33 meses	Tasa combinada de muerte por cualquier causa, IM y RVT a los 30 días	TS según el ARC (segura/probable) al cabo de 1 año y después anualmente hasta los 3 años
Criterio de valoración principal común	Muerte de origen cardíaco o cualquier IM a 1 año	Muerte de origen cardíaco o cualquier IM entre 1 y 5 años	TS segura y probable según el ARC a los 12-33 meses	Ninguno	Muerte de origen cardíaco y cualquier IM a 1 año
Seguimiento clínico	14, 30, 180 días y 1 año	2, 3 y 4 años	15, 24, 30 y 33 meses	30 días y 1 y 2 años	14, 30, 180 días y 1, 2 y 3 años
Seguimiento angiográfico	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno

Tabla 16.2-2: Resultados clínicos principales de los ensayos de la familia SPIRIT y XIENCE V (posteriores a la comercialización)					
	XIENCE V USA, fase I 1 año	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V India	
	XIENCE V (N = 8040)	XIENCE V (N = 2663)	XIENCE V (N = 2663)	XIENCE V (N = 990)	XIENCE V (N = 990)
FLT (ARC)	9,4 % (707/7522)	5,25 % (138/2627)	7,49 % (192/2562)	2,4 % (24/986)	3,4 % (32/942)
FLT	6,8 % (513/7505)	N/P	N/P	N/P	N/P
Muerte por cualquier causa, IM (ARC) y RVT	N/P	7,04 % (185/2627)	10,34 % (265/2562)	N/P	N/P
Muerte de origen cardiaco o IM (ARC)	7,2 % (545/7522)	4,23 % (111/2627)	5,74 % (147/2562)	1,9 % (19/986)	2,8 % (26/942)
Muerte de origen cardiaco o IM	3,3 % (249/7505)	N/P	N/P	N/P	N/P
RLT	4,6 % (349/7522)	1,90 % (50/2627)	3,04 % (78/2562)	1,2 % (12/986)	1,5 % (14/942)
RVT, RL no objetivo	2,3 % (176/7522)	1,45 % (38/2627)	2,26 % (58/2562)	0,1 % (1/986)	0,1 % (1/942)
Muerte por cualquier causa	2,6 % (194/7522)	1,71 % (45/2627)	2,97 % (76/2562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Muerte de origen cardiaco	1,4 % (108/7522)	1,10 % (29/2627)	1,87 % (48/2562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Todos los IM (ARC)	6,3 % (475/7522)	3,54 % (93/2627)	4,45 % (114/2562)	1,3 % (13/986)	1,6 % (15/942)
Todos los IM	2,2 % (162/7505)	N/P	N/P	N/P	N/P
Trombosis del stent					
ARC (segura/probable)	0,81 % (60/7380)	0,65 % (17/2607)	0,79 % (20/2523)	0,51 % (5/986)	0,53 % (5/939)
ARC (segura)	0,54 % (40/7380)	N/P	N/P	0,41 % (4/986)	0,43 % (4/939)

Notas:

- Todos los recuentos que figuran en esta tabla son recuentos de sujetos. Los sujetos solo se contabilizaron una vez para cada acontecimiento y período de tiempo.
- Los datos de XIENCE V USA a 1 año incluyen una ventana de 42 días o hasta la fecha de aleatorización incluida si esta se dio antes de 407 días para la segunda fase de inclusión. Los datos de XIENCE V India a 1 año incluyen una ventana de 47 días. Los datos de SPIRIT V a 1 año incluyen una ventana de 28 días.
- Los datos de SPIRIT V a 2 años incluyen una ventana de 28 días. Los datos de XIENCE V India a 2 años incluyen una ventana de 47 días.
- El FLT (ARC) incluye la muerte de origen cardiaco, el IM atribuido al vaso tratado (según la definición del ARC) y la RLT clínicamente indicada. El FLT incluye la muerte de origen cardiaco, el IM atribuido al vaso tratado (según la definición del protocolo) y la RLT clínicamente indicada.

16.3 Indicación de DAPT de un mes (tan solo 28 días)

En el ensayo XIENCE 28 se estableció la seguridad del stent XIENCE en pacientes con alto riesgo de hemorragia (HBR) y con un tratamiento antiagregante plaquetario doble (DAPT) de 1 mes (tan solo 28 días) tras la ICP.

El ensayo XIENCE 28 es un ensayo prospectivo, de un solo grupo, multicéntrico, abierto y no aleatorizado para evaluar la seguridad del tratamiento antiagregante plaquetario doble (DAPT) de 1 mes (tan solo 28 días) en pacientes con alto riesgo de hemorragia (HBR) sometidos a una ICP con el stent XIENCE. Los pacientes eran elegibles para la inclusión en el XIENCE 28 si cumplían con los criterios clínicos indicativos de HBR y si, en opinión del médico remitente, el riesgo de hemorragia importante con DAPT de más de 1 mes superaba el beneficio antitrombótico. Para ser considerados como pacientes con HBR, estos tenían que cumplir al menos uno de los siguientes criterios: a) edad ≥75 años; b) indicación clínica de tratamiento anticoagulante crónico (al menos 6 meses); c) antecedentes de hemorragia importante que haya requerido atención médica dentro de los 12 meses posteriores al procedimiento inicial; d) antecedentes de accidente cerebrovascular (isquémico o hemorrágico); e) insuficiencia renal (creatinina ≥2,0 mg/dl) o fallo renal (dependiente de la diálisis); f) afecciones sistémicas asociadas a un mayor riesgo de hemorragia (p. ej., trastornos hematológicos, incluidos los antecedentes o presencia actual de trombocitopenia definida como un recuento de plaquetas <100 000/mm³, o cualquier trastorno de la coagulación conocido asociado a un mayor riesgo de hemorragia); g) anemia con hemoglobina <11 g/dl. El stent XIENCE se implantó según la norma asistencial del centro. No hubo restricciones angiográficas en cuanto a la longitud de la lesión, aunque el stent XIENCE más largo permitido en el ensayo fue de 38 mm. El seguimiento clínico se efectuó transcurridos 1 mes, 3 meses, 6 meses y 12 meses.

El ensayo XIENCE 28 estaba compuesto por 58 centros de los Estados Unidos y Canadá (XIENCE 28 USA) y 52 centros fuera de los Estados Unidos (XIENCE 28 Global, que incluyó centros de Europa y Asia). Un total de 1605 pacientes con HBR se sometieron a ICP con el stent XIENCE y recibieron DAPT (aspirina + inhibidor del receptor P2Y12) durante el primer mes (tan solo 28 días) tras el procedimiento inicial. Se consideró que los pacientes «no presentaron acontecimientos durante 1 mes» y fueron aptos para interrumpir P2Y12 al cabo de 1 mes y continuar con monoterapia con ácido acetilsalicílico hasta el final del estudio si no presentaron acontecimientos (infarto de miocardio, revascularización coronaria repetida, accidente cerebrovascular ni trombosis del stent segura/probable) y cumplieron el DAPT (definido como sin interrupción >7 días consecutivos) durante el primer mes después del procedimiento.

El objetivo del ensayo fue demostrar la no inferioridad del criterio de valoración principal de muerte por cualquier causa o todos los infartos de miocardio (IM; ARC modificado) de 1 a 6 meses después de la implantación del stent XIENCE en pacientes con HBR tratados con DAPT de 1 mes en comparación con un control histórico, tratado con DAPT de hasta 12 meses, después de la estratificación de la puntuación de propensión (PP). Se utilizó el método de estratificación de la PP para proporcionar una comparación justa entre el XIENCE 28 y el control histórico del XIENCE V USA (XV USA). Los pacientes de los XIENCE 28 y XV USA se dividieron en cinco estratos según la PP calculada a partir de sus características iniciales. A los pacientes con PP similar se les asignó el mismo estrato. Luego se calcularon las tasas de acontecimientos para cada estrato. El principal criterio de valoración secundario fue demostrar la superioridad de la DAPT de 1 mes para la hemorragia importante (clasificación del Bleeding Academic Research Consortium [BARC] tipo 2-5) de 1 a 6 meses después de la implantación del stent XIENCE en pacientes con HBR, en comparación con el control histórico del XV USA después de la estratificación por la PP.

Características iniciales de los pacientes y las lesiones en la población que no presentó acontecimientos durante 1 mes en el XIENCE 28

De los 1392 pacientes que no presentaron acontecimientos durante 1 mes, el 32,5 % eran mujeres, y la edad media era de 76 años. En cuanto a los criterios de HBR, el 68,2 % tenía más de 75 años, el 47,4 % padecía insuficiencia renal, el 44,4 % tomaba anticoagulantes orales, el 10,4 % presentaba antecedentes de ictus, el 3,3 % tenía antecedentes de hemorragia importante, el 14,5 % sufría anemia y el 2,3 % padecía trombocitopenia. Los factores de riesgo de alta prevalencia incluyeron hipertensión (84,7 %) y dislipidemia (67,5 %). En cuanto al estado cardiaco, el 34,1 % de los pacientes presentaba síndrome coronario agudo (ACS) (infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [IMSEST] o angina inestable) y el 65,9 % padecía síndrome coronario crónico. La mayoría de los pacientes (80,3 %) se trataron de una sola lesión, y la longitud media total del stent por paciente fue de 27,2 ± 14,4 mm.

Análisis del criterio de valoración principal

Se cumplió el criterio de valoración principal, demostrándose que el stent XIENCE es seguro en pacientes con HBR tratados con DAPT de 1 mes (tan solo 28 días) después de la ICP. Según el número de pacientes y las tasas observadas en cada estrato, los resultados muestran un valor de no inferioridad de p de 0,0005, lo que cumple el nivel de significación previamente especificado de 0,025. La tasa media estratificada por PP de 1-6 meses para la muerte por cualquier causa o todos los IM en pacientes que no presentaron acontecimientos durante 1 mes fue del 3,5 % en el XIENCE 28 frente al 4,3 % en el control histórico del XV USA (Tabla 16.3-1). Esto demostró que la tasa compuesta de 1-6 meses de muertes por cualquier causa y todos los IM para la pauta de DAPT de 1 mes no es inferior a la pauta de DAPT de 12 meses recomendada en el control histórico.

Análisis del principal criterio de valoración secundario

El método de estratificación de la PP también se utilizó para comparar el grupo de prueba con el control histórico de XIENCE 28 en cuanto al criterio de valoración de la hemorragia BARC 2-5. Según el número de pacientes y las tasas observadas en cada estrato, los resultados muestran un valor de superioridad de p de 0,1888, lo que no cumplió el nivel de significación previamente especificado de 0,025. Aunque el nivel de significación no se cumplió, la tasa media estratificada por PP de 1-6 meses de hemorragia BARC 2-5 en pacientes que no presentaron acontecimientos durante 1 mes fue inferior numéricamente en el XIENCE 28 en comparación con el control histórico (4,9 % frente a 5,9 %; Tabla 16.3-1).

Tabla 16.3-1: Resultados de los criterios de valoración principales y secundarios con potencia estadística: muerte por cualquier causa/todos los IM y hemorragia BARC 2-5 de 1-6 meses en pacientes que no presentaron acontecimientos durante 1 mes			
	XIENCE 28 Pacientes que no presentaron acontecimientos durante 1 mes (N = 1392)	XIENCE V USA Pacientes que no presentaron acontecimientos durante 1 mes (N = 1411)	Valor de p
Muerte por cualquier causa/todos los IM	3,5 %	4,3 %	0,0005*
Hemorragia BARC 2-5	4,9 %	5,9 %	0,1888**

- * Valor de p de no inferioridad; el margen de no inferioridad y el nivel de significación unilateral son del 2,5 % y el 0,025, respectivamente.
- ** Valor de p de superioridad; el nivel de significación de superioridad es 0,025.

Otros criterios de valoración secundarios

Otros criterios de valoración secundarios analizados en XIENCE 28 incluyeron la hemorragia BARC 3-5 y la trombosis del stent de 1-6 meses en pacientes que no presentaron acontecimientos durante 1 mes.

Aunque no estaba previamente especificado, se utilizó la metodología de estratificación de la PP para proporcionar una comparación justa de las tasas de hemorragia BARC 3-5 entre XIENCE 28 y el control histórico de XV USA. Este análisis sugiere mejores resultados hemorrágicos asociados a la DAPT de 1 mes en comparación con la DAPT de 12 meses. La tasa media estratificada por PP de 1-6 meses de hemorragia BARC 3-5 en pacientes que no presentaron acontecimientos durante 1 mes fue significativamente inferior en el XIENCE 28 en comparación con el control histórico (2,2 % frente a 4,5 %; Tabla 16.3-2).

Tabla 16.3-2: Análisis estratificado de la PP de hemorragia BARC 3-5 de 1-6 meses en pacientes que no presentaron acontecimientos durante 1 mes			
	XIENCE 28 Pacientes que no presentaron acontecimientos durante 1 mes (N = 1392)	XIENCE V USA Pacientes que no presentaron acontecimientos durante 1 mes (N = 1411)	Valor de p*
Hemorragia BARC 3-5 (tasa media estratificada por PP)	2,2 %	4,5 %	0,0156

- * Valor de p de superioridad; el nivel de significación de superioridad es 0,025. Análisis ad-hoc.

La tasa de trombosis del stent segura/probable no estratificada por PP de 1-6 meses en pacientes que no presentaron acontecimientos durante 1 mes fue del 0,3 % tanto en el XIENCE 28 como en los grupos de control históricos (Tabla 16.3-3).

Tabla 16.3-3: Trombosis del stent de 1-6 meses en pacientes que no presentaron acontecimientos durante 1 mes (no estratificados por PP)		
	XIENCE 28 Pacientes que no presentaron acontecimientos durante 1 mes (N = 1392)	XIENCE V USA Pacientes que no presentaron acontecimientos durante 1 mes (N = 1411)
Trombosis del stent segura y probable según el ARC	0,3 %	0,3 %

17.0 PRESENTACIÓN

Estéril: este dispositivo está esterilizado con gas de óxido de etileno. Apirógeno. No utilizar el producto si el envase está abierto o dañado.

Este dispositivo de un solo uso no se puede reutilizar en otro paciente, ya que no está diseñado para funcionar según lo previsto después del primer uso. Los cambios en las características mecánicas, físicas o químicas producidos por una limpieza, esterilización o uso reiterados pueden hacer peligrar la integridad del diseño o de los materiales, lo que puede producir contaminación por la presencia de huecos o espacios estrechos y reducir la seguridad o el rendimiento del dispositivo. La ausencia del etiquetado original puede dar lugar a usos indebidos y eliminar la trazabilidad. La ausencia del envoltorio original podría ocasionar daños al dispositivo, pérdida de esterilidad y riesgo de lesiones para el paciente o el usuario.

Contenido: de un (1) sistema de stent coronario liberador de everolimus XIENCE PRO™S.

Almacenamiento: conservar en un lugar seco, oscuro y fresco. Proteger de la luz. No extraerlo de la caja de cartón hasta que vaya a utilizarse. Conservar a 25 °C (77 °F); oscilaciones permitidas entre 15-30 °C (59-86 °F).



XIENCE PRO™S

Sistema di stent coronarico a rilascio di everolimus

INFORMAZIONI PER I PRESCRITTORI

Indice

1.0	DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO
	Tabella 1-1: Nome e dimensioni del prodotto
	Tabella 1-2: Composizione dello stent e del rivestimento degli stent coronarici a rilascio di everolimus XIENCE PRO ^S
	Tabella 1-3: Dati tecnici del dispositivo <i>in vitro</i>
2.0	INDICAZIONI
3.0	USO PREVISTO
4.0	UTILIZZATORE PREVISTO E SUA FORMAZIONE
5.0	BENEFICIO CLINICO PREVISTO
6.0	CONTROINDICAZIONI
7.0	DURATA PREVISTA DEL DISPOSITIVO
8.0	AVVERTENZE
9.0	LIMITAZIONI
10.0	PRECAUZIONI
10.1	Manipolazione dello stent
10.2	Posizionamento dello stent
10.3	Utilizzo in altre procedure
10.4	Rimozione dello stent/del sistema
10.5	Post-impianto
10.6	Utilizzo in popolazioni particolari
10.6.1	Gravidanza
10.6.2	Allattamento
10.6.3	Uso pediatrico
10.7	Interazioni tra farmaci
10.7.1	Interazioni con farmaci o altre sostanze
10.7.2	Potenziale di immunosoppressione
10.7.3	Potenziale di aumento dei lipidi
10.7.4	Gravidanza
10.7.5	Allattamento
10.8	Cancerogenicità, genotossicità ed effetti tossici sulla riproduzione
10.9	Sostanze soggette a restrizioni
10.10	Informazioni sulla sicurezza dell'imaging a risonanza magnetica (RM)
11.0	POTENZIALI EFFETTI INDESIDERATI
12.0	SEGNALAZIONE DEGLI EFFETTI INDESIDERATI
13.0	RIEPILOGO DELLE PRESTAZIONI CLINICHE E DI SICUREZZA
14.0	SELEZIONE E TRATTAMENTO DEI PAZIENTI
14.1	Personalizzazione del trattamento
15.0	INFORMAZIONI PER IL MEDICO
15.1	Ispezione prima dell'uso
15.2	Materiali necessari
15.3	Preparazione
15.3.1	Rimozione dalla confezione
15.3.2	Irrigazione del lume del filo guida
15.3.3	Preparazione del sistema di rilascio
15.4	Procedura di rilascio
15.5	Procedura di dispiegamento
15.6	Procedura di rimozione
15.7	Dilatazione post-dispiegamento di segmenti di stent
15.8	Tessera per il portatore di impianto
16.0	STUDI CLINICI SPIRIT E XIENCE
16.1	Studi clinici pre-commercializzazione
	Tabella 16.1-1: Disegni degli studi clinici SPIRIT per lo stent XIENCE V (pre-commercializzazione)
	Tabella 16.1-2: Risultati angiografici degli studi clinici SPIRIT (pre-commercializzazione)
	Tabella 16.1-3: Risultati clinici principali a 1 anno degli studi clinici SPIRIT (pre-commercializzazione)
	Tabella 16.1-4: Risultati clinici principali dall'ultimo follow-up degli studi clinici SPIRIT (pre-commercializzazione)
16.2	Studi clinici post-commercializzazione
	Tabella 16.2-1: Disegni degli studi clinici SPIRIT e XIENCE V (post-commercializzazione)
	Tabella 16.2-2: Risultati clinici principali degli studi SPIRIT e XIENCE V (post-commercializzazione)
16.3	Indicazione DAPT di un mese (almeno fino a 28 giorni)
	Tabella 16.3-1: Risultati degli endpoint primari e secondari sviluppati – Tutte le cause di decesso/IM e i sanguinamenti BARC 2–5 da 1 a 6 mesi nei pazienti liberi a 1 mese
	Tabella 16.3-2: Analisi stratificata per PS del sanguinamento BARC 3–5 da 1 a 6 mesi in pazienti liberi a 1 mese
	Tabella 16.3-3: Trombosi dello stent da 1 a 6 mesi in pazienti liberi a 1 mese (analisi non stratificata per PS)
17.0	MODALITÀ DI FORNITURA

1.0 DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO

Il sistema di stent coronarico a rilascio di everolimus (EECSS) XIENCE PRO™S è un dispositivo medico, che comprende:

Uno stent XIENCE PRO^S in lega L-605 a base di cobalto-cromo (CoCr), pre-montato, rivestito con duplice strato: uno strato di primer e uno strato di matrice del farmaco. Lo strato di primer è composto da poli n-butil metacrilato (PBMA), un polimero inattivo in grado di migliorare l'adesione tra lo stent e lo strato della matrice del farmaco. La matrice del farmaco è composta da uno strato di copolimero di poli-fluoruro di vinilidene-co-esafluoropropilene (PVDF-HFP), miscelato con il farmaco antiproliferativo everolimus.

La famiglia di prodotti è composta da:

Tabella 1-1: Nome e dimensioni del prodotto

Nome del prodotto	UDI-DI di base	Diametro dello stent (mm)	Lunghezza dello stent (mm)
XIENCE PRO ^S	8717648DES0001TC	2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25; 3,5; 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

La massa dello stent in lega L-605 a base di cobalto cromo (CoCr), la dose di everolimus e il contenuto di PVDF-HFP e PBMA sullo stent variano in base alle dimensioni come indicato di seguito:

Tabella 1-2: Composizione dello stent e del rivestimento degli stent coronarici a rilascio di everolimus XIENCE PRO^S

Diametro dello stent (mm)	Lunghezza dello stent (mm)	Massa dello stent in lega di Cobalto-Cromo (CoCr) L-605 (mg)	Dose di farmaco (µg)	PVDF-HFP (µg)	PBMA (µg)
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	8	7,8	39	189	42
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	12	11,4	58	286	64
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	15	13,8	72	350	79
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	18	16,2	85	415	93
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	23	21,0	111	543	122
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	28	24,6	131	640	144
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	33	29,4	157	769	173
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	38	33,0	177	866	194
3,5; 4,0	8	11,1	53	261	59
3,5; 4,0	12	15,4	72	351	79
3,5; 4,0	15	20,6	99	485	109
3,5; 4,0	18	24,0	117	575	129
3,5; 4,0	23	29,2	145	709	159
3,5; 4,0	28	36,2	181	888	199
3,5; 4,0	33	41,3	209	1023	230
3,5; 4,0	38	46,5	236	1157	260

- Due marker radiopachi, collocati sotto il palloncino, contrassegnano in fluoroscopia la lunghezza utile del palloncino e la lunghezza dello stent espanso.
- Due marker prossimali sullo stelo del sistema di rilascio (a 95 cm e 105 cm in posizione prossimale alla punta distale) indicano la posizione relativa del sistema di rilascio, rispetto all'estremità di un catetere guida brachiale o femorale. La lunghezza utile del catetere è di 145 cm.
- Una variazione cromatica dello stelo denota la tacca di uscita del filo guida.

Tabella 1-3: Dati tecnici del dispositivo *in vitro*

Diametro dello stent (mm)	Lunghezza dello stent (mm)	* Compatibilità del catetere guida minimo (ID)	** Pressione nominale dello stent <i>in vitro</i>		Pressione massima di rottura (RBP)		Area priva di stent (%)
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	84
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86

* Per le equivalenze in French (F), fare riferimento alle specifiche individuali del produttore.

** Accertarsi del dispiegamento completo dello stent (fare riferimento alla sezione 15.5 *Procedura di dispiegamento*). Le pressioni di dispiegamento devono basarsi sulle caratteristiche della lesione.

2.0 INDICAZIONI

Il sistema di stent coronarico a rilascio di everolimus XIENCE PRO™S è indicato per migliorare il diametro del lume coronarico nei casi indicati di seguito:

- Pazienti con cardiopatia ischemica sintomatica, dovuta a lesioni discrete *de novo* delle arterie coronarie native.
- Per il ripristino del flusso coronarico in pazienti colpiti da infarto miocardico acuto, che si presentino entro 12 ore dall'insorgenza dei sintomi.
- Per il trattamento di pazienti con diabete concomitante, sindrome coronarica acuta, doppie lesioni dei vasi (due lesioni in due diversi vasi epicardici), lesioni che risiedono all'interno di piccoli vasi coronarici; lesioni per le quali il trattamento incarcera diramazioni laterali (lesioni con una diramazione laterale dal diametro <2 mm o con stenosi dell'ostio <50%); per il trattamento di pazienti anziani (età ≥65) e per il trattamento sia di uomini che di donne.
- Per il trattamento di pazienti ad alto rischio di sanguinamento (HBR) sotto doppia terapia antiplastrinica (DAPT) per almeno fino a 28 giorni.
- Per il trattamento di pazienti che si presentano con ristenosi intra-stent in lesioni dell'arteria coronaria; lesioni croniche dell'arteria coronaria totalmente occlusa (definite come lesioni dell'arteria coronaria con flusso TIMI 0 e protratte per oltre 3 mesi) e lesioni di biforcazione dell'arteria coronaria.

In tutti i casi, la lunghezza della lesione trattata deve essere minore della lunghezza nominale dello stent (8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm, 33 mm o 38 mm) con un diametro del vaso di riferimento ≥2,00 mm e ≤4,25 mm.

3.0 USO PREVISTO

Il sistema di stent coronarico a rilascio di everolimus XIENCE PRO™S è indicato per migliorare il diametro del lume coronarico.

4.0 UTILIZZATORE PREVISTO E SUA FORMAZIONE

Questo dispositivo è progettato per essere utilizzato da un cardiologo interventista/radiologo interventista/chirurgo vascolare o altro medico addestrato nelle tecniche cardiovascolari interventistiche, in un laboratorio di catereterismo cardiaco o in sala operatoria, utilizzando apparecchiature di imaging e adottando tecniche percutanee o di preparazione chirurgica per il trattamento del restringimento aterosclerotico delle arterie coronarie.

5.0 BENEFICIO CLINICO PREVISTO

Di seguito sono riportati i benefici clinici previsti del sistema di stent coronarico a rilascio di everolimus XIENCE PRO™S nelle indicazioni coronariche:

- Risultati migliori con la rivascolarizzazione rispetto al trattamento medico
- Migliori risultati degli stent a rilascio di farmaco di nuova generazione rispetto ad altri dispositivi per interventi coronarici percutanei (PCI)
- Nessun aumento del rischio ischemico e riduzione del rischio di sanguinamenti importanti (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] 3–5) nella popolazione ad alto rischio di sanguinamento (HBR) con DAPT più breve

6.0 CONTROINDICAZIONI

Il sistema di stent coronarico a rilascio di everolimus XIENCE PRO™S è controindicato nei casi seguenti:

- Pazienti che presentano ipersensibilità o controindicazione all'everolimus o a componenti strutturalmente correlati, oppure accertata ipersensibilità ai componenti dello stent (cobalto, cromo, nichel, tungsteno, polimero metacrilico, fluoropolimero) o sensibilità al mezzo di contrasto.
- Pazienti intolleranti, compresi i casi di allergia e ipersensibilità, al trattamento con anticoagulanti richiesto dalla procedura o al regime antiplastrinico successivo al trattamento.

7.0 DURATA PREVISTA DEL DISPOSITIVO

Il sistema di stent coronarico a rilascio di everolimus XIENCE PRO™S è un dispositivo medico impiantato per migliorare il diametro luminale delle arterie coronariche nei vasi coronarici stenotici parzialmente o totalmente occlusi (lesioni *de novo* o ristenos).

La durata prevista del sistema di stent coronarico a rilascio di everolimus XIENCE PRO™S è di almeno 10 anni.

Gli stent coronarici a rilascio di everolimus XIENCE PRO™S non devono essere rimossi dopo l'impianto.

8.0 AVVERTENZE

- Lo stent coronarico a rilascio di everolimus XIENCE PRO™S e il sistema di rilascio sono esclusivamente monouso. Non riutilizzare, ritrattare o sterilizzare. Controllare la "data di scadenza" del prodotto, riportata sulla confezione. Il riutilizzo, il ritrattamento o la sterilizzazione possono compromettere l'integrità strutturale del dispositivo e/o del sistema di rilascio e/o comportare guasti del dispositivo, che possono provocare lesioni, malattie o persino la morte del paziente. Il riutilizzo, il ritrattamento o la sterilizzazione possono anche creare un rischio di contaminazione del dispositivo e/o causare infezioni al paziente o infezioni crociate, inclusa, a titolo puramente indicativo, la trasmissione di malattie infettive da un paziente all'altro. La contaminazione del dispositivo e/o del sistema di rilascio può causare lesioni, malattie o la morte del paziente.
- Dopo la procedura deve essere somministrata una terapia antiplastrinica (fare riferimento alla *sezione 14.1 Personalizzazione del trattamento*).
- Non utilizzare questo prodotto in pazienti che non possono presumibilmente assumere la terapia antiplastrinica consigliata.
- Poiché questo dispositivo è associato a un rischio di trombososi dello stent, di complicanze vascolari e/o di emorragie, è necessaria un'attenta selezione dei pazienti.
- Si consiglia il trattamento di pazienti in cui la lesione potrebbe impedire il gonfiaggio completo di un palloncino per angioplastica.
- Lo stent coronarico a rilascio di everolimus XIENCE PRO™S è rivestito, per la sua intera lunghezza, da uno strato di polimero ed everolimus.
Le parti distale e intermedia del dispositivo, la punta e le conicità del palloncino sono ricoperte dal rivestimento idrofilo HYDROCOAT™.
Per ulteriori informazioni su come preparare e utilizzare il dispositivo perché funzioni come previsto, fare riferimento alla *sezione 15.3 Preparazione*. Il mancato rispetto delle avvertenze di questa etichettatura potrebbe provocare danni al rivestimento del dispositivo, tali da richiedere un intervento o provocare gravi effetti indesiderati.

9.0 LIMITAZIONI

L'impianto dello stent deve essere eseguito esclusivamente da medici esperti in questo tipo di intervento.

10.0 PRECAUZIONI

10.1 Manipolazione dello stent

- Il posizionamento dello stent va eseguito in centri dove sia possibile effettuare prontamente un innesto di bypass aorto-coronarico (CABG) d'emergenza.
- **Il sacchetto metallizzato non è una barriera sterile.** Il sacchetto interno, inserito nel sacchetto metallizzato, rappresenta la barriera sterile. **Soltanto il contenuto del sacchetto interno deve essere considerato sterile. La superficie esterna del sacchetto interno NON è sterile.**
- Per accertare il mantenimento della sterilità, verificare che la barriera sterile della confezione interna non sia stata aperta o danneggiata prima dell'uso.
- Controllare con la massima attenzione la posizione della punta del catetere guida durante le fasi di rilascio e dispiegamento dello stent e ritiro del palloncino. Prima di ritirare il sistema di rilascio stent, confermare visivamente tramite fluoroscopia il completo sgonfiaggio del palloncino, onde evitare che il catetere guida si muova nel vaso danneggiando di conseguenza l'arteria.
- Prestare particolare attenzione a non maneggiare o spostare in alcun modo lo stent sul palloncino. Questa precauzione è importantissima nelle fasi di rimozione del catetere dalla confezione, posizionamento sul filo guida e avanzamento attraverso l'adattatore della valvola emostatica rotante e il raccordo del catetere guida.
- **Non manipolare, toccare o maneggiare lo stent**, poiché queste azioni potrebbero danneggiare il rivestimento, nonché contaminare o dislocare lo stent dal palloncino di rilascio.
- Evitare di strofinare il dispositivo con una garza asciutta poiché ciò potrebbe danneggiare il rivestimento del dispositivo.
- Evitare di utilizzare alcol, soluzioni antistettiche o altri solventi per pretrattare il dispositivo, perché ciò potrebbe causare cambiamenti imprevedibili nel rivestimento che potrebbero influire sulla sicurezza e sulle prestazioni del dispositivo.
- Non immergere in liquidi lo stent coronarico a rilascio di everolimus XIENCE PRO™S. Vedere le istruzioni nella *sezione 15.3.2 Irrigazione del lume del filo guida*.
- Per gonfiare il palloncino, usare soltanto i mezzi di gonfiaggio appropriati. Per gonfiare il palloncino, non utilizzare aria o altri mezzi gassosi, che potrebbero causare un'espansione non uniforme e difficoltà nel dispiegamento dello stent. Se si utilizza un mezzo gassoso e si verifica la rottura del palloncino, si potrebbe causare un'embolia gassosa e/o danneggiare il vaso.
- Dopo l'uso, questo dispositivo, i suoi accessori e l'imballaggio devono essere adeguatamente classificati per lo smaltimento (ad es. rischio biologico, oggetti taglienti, rifiuti non pericolosi, ecc.) e smaltiti con cura in conformità con le procedure della struttura e le leggi e normative applicabili.

10.2 Posizionamento dello stent

- Utilizzare cateteri guida con dimensioni del lume idonee ad alloggiare il sistema di rilascio dello stent.

- Non preparare o gonfiare preventivamente il sistema di rilascio prima dell'apertura dello stent, secondo modalità diverse da quelle indicate. Utilizzare la tecnica di disaerazione del palloncino descritta nella *sezione 15.3.3 Preparazione del sistema di rilascio*.
- Quando si esegue la pre-dilatazione, utilizzare un palloncino della dimensione appropriata. In caso contrario, il posizionamento dello stent potrebbe risultare più difficoltoso e causare complicanze procedurali.
- La decisione di predilatare la lesione con un palloncino di dimensioni appropriate deve basarsi sulle caratteristiche del paziente e della lesione. Lo stenting diretto con uno stent simile già legalmente commercializzato (predicate device), in lesioni coronariche meno complesse, si è dimostrato tanto efficace e sicuro quanto lo stenting eseguito con pre-dilatazione per lunghezze del dispositivo fino a 28 mm in situazioni reali (real-world). Se viene eseguita la predilatazione con palloncino per PTCA, limitarne la lunghezza, per evitare di creare una lesione del vaso eccedente il campo d'azione dello stent impiantato.
- Durante l'introduzione del sistema di rilascio all'interno del vaso, non applicare pressione negativa sul sistema di rilascio. Ciò potrebbe causare il dislocamento dello stent dal palloncino.
- Non torcere il catetere compiendo più di un (1) giro completo.
- L'impianto di uno stent può comportare la dissezione del vaso distale e/o prossimale allo stent, provocare la chiusura improvvisa/l'occlusione totale del vaso, inducendo la necessità di reintervento (CABG, ulteriore dilatazione, posizionamento di stent aggiuntivi o altro).
- Uno stent non espanso può essere reintrodotto nel catetere guida un'unica volta. Uno stent non espanso non deve essere reintrodotto nell'arteria dopo essere stato reintrodotto nel catetere guida. Non si devono eseguire ulteriori movimenti di inserimento ed estrazione attraverso l'estremità distale del catetere guida, poiché retraendo nuovamente lo stent all'interno del catetere guida è possibile danneggiarlo o provocarne lo spostamento.
- Se si dovesse avvertire resistenza in qualsiasi momento durante la rimozione del sistema di stent coronarico non dispiegato, fare riferimento alla procedura indicata nella *sezione 10.4 Rimozione dello stent/del sistema*.
- Non espandere lo stent se non è correttamente posizionato nel vaso (vedere la *sezione 10.4 Rimozione dello stent/del sistema*).
- Il diametro del palloncino gonfiato del sistema utilizzato per l'apertura dello stent deve corrispondere approssimativamente al diametro del vaso. Un sovradimensionamento dello stent può causare la rottura del vaso. Per assicurare la piena espansione dello stent, il palloncino deve essere gonfiato al minimo della pressione nominale.
- Non superare la pressione massima di rottura (RBP) indicata sull'etichetta del prodotto. Monitorare le pressioni del palloncino durante il gonfiaggio. L'utilizzo di pressioni superiori a quella indicata sull'etichetta del prodotto può provocare la rottura del palloncino, con possibili danni intimali e dissezione.
- Sebbene il palloncino del sistema di rilascio stent sia abbastanza resistente da espandere lo stent senza rompersi, uno strappo circonferenziale del palloncino distale allo stent e prima della completa espansione dello stent potrebbe causare l'aggancio del palloncino allo stent, richiedendo la rimozione chirurgica. In caso di rottura del palloncino, è necessario ritirarlo e, se del caso, introdurre un nuovo catetere di dilatazione di scambio sul filo guida per completare l'espansione dello stent.
- Non dilatare lo stent oltre i limiti indicati nella *sezione 15.5 Procedura di dispiegamento*.
- Se richiesto, eseguire la post-dilatazione a pressione elevata con un palloncino non compliant.
- La sottoespansione dello stent può determinarne il movimento. Prestare attenzione al fine di selezionare uno stent della dimensione adeguata per garantire che sia interamente a contatto con la parete arteriosa al momento della disaerazione del palloncino. Si raccomanda di usare la massima attenzione per evitare la sottodilatazione dello stent. Fare riferimento alla *sezione 15.0 Informazioni per il medico*.
- Il posizionamento di uno stent può potenzialmente compromettere la pervietà di una diramazione laterale.
- I metodi di recupero dello stent (utilizzo di fili aggiuntivi, anse e/o pinze) possono provocare ulteriori traumi ai vasi coronarici e/o al sito di assemblaggio vascolare. Le complicanze possono includere emorragia, ematomi o pseudoaneurismi.
- Quando si interviene su più lesioni all'interno dello stesso vaso, impiantare lo stent nella lesione distale prima di intervenire sulla lesione prossimale. Eseguendo la procedura d'impianto degli stent in quest'ordine si elimina la necessità di attraversare lo stent prossimale, durante il posizionamento di uno stent distale, e si riducono le probabilità di danneggiamento o dislocamento dello stent prossimale.
- Assicurarsi che l'area dello stent copra l'intero sito della lesione/dissezione e che non vi siano spazi vuoti (gap) tra gli stent.
- Quando sono necessari più stent a rilascio di farmaco, utilizzare unicamente stent in materiali di simile composizione (ad es. sistemi di stent coronarici a rilascio di everolimus XIENCE™ con identico substrato dello stent in cobalto-cromo e identico rivestimento polimerico a rilascio di farmaco). Gli effetti dell'interazione potenziale con altri stent a rilascio di farmaco o altre con altro rivestimento non sono stati valutati e pertanto se ne sconsiglia l'uso. Porre a contatto più stent realizzati in metalli diversi può favorire la potenziale corrosione *in vivo*, anche se test sulla corrosione *in vitro*, condotti utilizzando stent in lega di CoCr L-605 in combinazione con uno stent in lega di acciaio inossidabile 316L, non hanno evidenziato alcun aumento della corrosione.
- La portata dell'esposizione del paziente al farmaco e al polimero è direttamente correlata al numero di stent impiantati. In un paziente si possono impiantare fino a quattro stent XIENCE PRO™S oppure altri stent coronarici a rilascio di everolimus della famiglia XIENCE (ossia XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Xpdition™, XIENCE Alpine™, XIENCE Sierra™ e XIENCE Skypoint™) <38 mm a seconda del numero di vasi trattati e della lunghezza della lesione. I pazienti sottoposti a impianto di stent di bailout (salvataggio) riceveranno stent aggiuntivi della famiglia XIENCE. L'impiego di più stent appartenenti alla famiglia XIENCE comporta l'assunzione da parte del paziente di quantitativi maggiori di farmaco e di polimero.
- Non sono state accertate la sicurezza e l'efficacia degli stent XIENCE PRO™S nei pazienti sottoposti in precedenza a brachiterapia della lesione target o a brachiterapia per una risteno in una sede trattata con stent XIENCE PRO™S. Sia la brachiterapia vascolare che l'impianto dello stent XIENCE PRO™S alterano la rimodellazione arteriosa. Il potenziale effetto combinato sulla rimodellazione dell'arteria di questi due trattamenti è ancora ignoto.

10.3 Utilizzo in altre procedure

- La preparazione dei vasi nelle lesioni complesse può includere l'utilizzo di vari dispositivi meccanici per aterectomia, ma la sicurezza e l'efficacia degli stent XIENCE PRO™S unitamente all'uso di dispositivi per aterectomia (cateteri per aterectomia direzionale, cateteri per aterectomia rotazionale) o cateteri per angioplastica laser non sono state ufficialmente accertate in sperimentazioni cliniche.

10.4 Rimozione dello stent/del sistema

- **Rimozione di un sistema di rilascio dello stent prima dell'apertura dello stent:** Qualora fosse necessario rimuovere un sistema di stent prima del dispiegamento, verificare che la posizione del catetere guida in relazione al sistema di stent sia coassiale, quindi retrarre con cautela il sistema di rilascio dello stent nel catetere guida. Qualora si avvertisse una resistenza insolita in qualsiasi momento durante la retrazione dello stent nel catetere guida, il sistema di rilascio stent e il catetere guida devono essere rimossi come un'unica unità in blocco. Questa operazione deve essere eseguita con visualizzazione diretta in fluoroscopia.
- **Ritiro del sistema di rilascio dello stent/palloncino di post-dilatazione dallo stent dispiegato:**
 1. Sgonfiare il palloncino applicando una pressione negativa sul dispositivo di gonfiaggio. Rispetto a palloncini più piccoli e più corti, i palloncini più grandi e più lunghi impiegheranno più tempo (fino a 30 secondi) per sgonfiarsi. Verificare lo sgonfiaggio del palloncino in fluoroscopia e attendere altri 10–15 secondi.
 2. Regolare il dispositivo di gonfiaggio su una pressione "negativa" o "neutra".
 3. Stabilizzare la posizione del catetere guida e ancorarlo in posizione. Mantenere la posizione del filo guida attraverso il segmento con lo stent.
 4. Rimuovere con delicatezza il sistema di rilascio stent/palloncino post-dilatazione, esercitando una pressione lenta e costante.
 5. Serrare la valvola emostatica rotante.**Note:**
 - 1) Se, durante il ritiro del catetere dallo stent aperto, si incontra resistenza, attenersi alla seguente procedura per migliorare il riavvolgimento del palloncino:
 - o Rigonfiare il palloncino fino alla pressione nominale, sgonfiare e passare a pressione neutra.
 - o Ripetere i passaggi da 1 a 5 sopra indicati.
 - 2) Dopo aver ritirato con successo il palloncino dallo stent dispiegato, se si dovesse avvertire resistenza in qualsiasi momento durante la retrazione del sistema di rilascio dello stent o del palloncino di post-dilatazione nel catetere guida, rimuovere l'intero sistema in blocco.
- La mancata osservanza di queste indicazioni e/o l'applicazione di forza eccessiva sul sistema di rilascio possono causare la perdita o il danneggiamento dello stent e/o dei componenti del sistema di rilascio.
- Qualora si rendesse necessario mantenere la posizione del filo guida per un successivo accesso all'arteria/lesione, lasciare il filo guida in posizione e rimuovere tutti gli altri componenti del sistema.

10.5 Post-impianto

- Qualora sia necessario l'attraversamento di uno stent appena impiantato con un filo guida, un palloncino, un sistema di rilascio o cateteri per imaging, fare attenzione a non alterare la geometria dello stent.
- Eventuali ristenos potrebbero richiedere una dilatazione ripetuta del segmento arterioso che alloggia lo stent. A tutt'oggi non sono noti gli outcome a lungo termine della dilatazione ripetuta di stent.
- Se il paziente deve sottoporsi a un imaging a risonanza magnetica, fare riferimento alla *sezione 10.10 Informazioni sulla sicurezza dell'imaging a risonanza magnetica (RM)*.

10.6 Utilizzo in popolazioni particolari

10.6.1 Gravidanza

Gravidanza – Categoria C: vedere la *sezione 10.7.4 Gravidanza*. Non esistono studi affidabili sull'everolimus o sullo stent XIENCE PRO™S nelle donne in stato di gravidanza, né sono stati studiati gli effetti sullo sviluppo del feto¹. Questo prodotto non è stato testato in gravidanza o su uomini che intendono avere figli. Utilizzare lo stent XIENCE PRO™S nelle donne in stato di gravidanza solo se i benefici potenziali dello stent superano i possibili rischi.

10.6.2 Allattamento

Vedere la *sezione 10.7.5 Allattamento*. Non è noto se l'everolimus passi nel latte umano. È necessario decidere se sia opportuno sospendere l'allattamento prima dell'impianto dello stent, tenendo conto dell'importanza dello stent per la madre.

10.6.3 Uso pediatrico

La sicurezza e l'efficacia dello stent coronarico a rilascio di everolimus XIENCE PRO™S nei pazienti pediatrici non sono state stabilite.

10.7 Interazioni tra farmaci

10.7.1 Interazioni con farmaci o altre sostanze

L'everolimus viene largamente metabolizzato dal citocromo P4503A4 (CYP3A4) nel fegato e in certa misura nella parete intestinale, formando un substrato per la funzione di trasporto transmembrana svolta dalla glicoproteina P (PgP). Pertanto, l'assorbimento e la successiva eliminazione dell'everolimus possono essere influenzati anche da farmaci che agiscono sui percorsi del CYP3A4 e della PgP. Alcuni farmaci influiscono sul metabolismo dell'everolimus e sono inoltre possibili interazioni con altri farmaci.

Non sono stati effettuati studi formali di interazione farmacologica per lo stent XIENCE PRO™S a causa della limitata esposizione all'everolimus rilasciato dallo stent. Di conseguenza, al momento di decidere l'impianto di uno stent XIENCE PRO™S in un paziente che assuma un farmaco che abbia evidenziato fenomeni di interazione con l'everolimus oppure al momento di decidere a favore di una terapia con tale farmaco nei pazienti con impianto recente di uno stent XIENCE PRO™S, occorre valutare il potenziale rischio di interazione, sia sistemica sia locale, tra farmaci a livello della parete vasale dei pazienti.

¹ Certican® UK SmPc, Afinitor® UK SmPc, Votubia® UK SmPc, Afinitor® etichetta USA e Zortress® etichetta USA. Consultare i siti www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu e www.fda.gov per le versioni più recenti di questi RCP/etichette.

L'everolimus, prescritto come farmaco per via orale, può interagire con alcuni farmaci o alimenti, inclusi, a titolo puramente esemplificativo:

- Inibitori dell'isoenzima CYP3A4/della glicoproteina P
 - o Agenti antimicotici (ad es. fluconazolo, cetoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo)
 - o Antibiotici macrolidi (ad es. eritromicina, claritromicina, telitromicina)
 - o Farmaci calcio-antagonisti (ad es. verapamil, nicardipina, diltiazem)
 - o Inibitori della proteasi (ad es. ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir)
 - o Altro (ad es. ciclosporina, nefazodone, cisapride, metoclopramide, bromocriptina, cimetidina, danazolo, sildenafil, terfenadina, astemizolo, pompelmo/succo di pompelmo, digossina)
- Induttori dell'isoenzima CYP3A4/della glicoproteina P
 - o Antibiotici (ad es. rifampin, rifabutin, ciprofloxacina, ofloxacina)
 - o Anticonvulsivanti (ad es. carbamazepina, fenobarbital, fenitoina)
 - o Inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici (ad es. efavirenz, nevirapina)
 - o Glucocorticoidi (ad es. desametasone, prednisone, prednisolone)
 - o Inibitori della HMGCoA riduttasi (ad es. simvastatina, lovastatina)
 - o Altro (ad es. erba di San Giovanni)

Per informazioni più dettagliate sull'interazione tra farmaci, fare riferimento all'etichetta più recente del farmaco a base di everolimus.¹

10.7.2 Potenziale di immunosoppressione

L'everolimus, il principio attivo dello stent XIENCE PRO^S è un agente immunosoppressivo. L'immunosoppressione non è stata osservata negli studi clinici SPIRIT e XIENCE. Tuttavia, nei pazienti che ricevono contemporaneamente più stent XIENCE PRO^S è possibile che la concentrazione sistemica di everolimus raggiunga temporaneamente livelli immunosoppressivi soprattutto in pazienti con insufficienza epatica concomitante o che assumano farmaci con effetto inibitore sul CYP3A4 o sulla glicoproteina P. È pertanto necessario considerare debitamente i pazienti che assumono altri agenti immunosoppressivi o che sono a rischio di immunosoppressione.

10.7.3 Potenziale di aumento dei lipidi

L'utilizzo per via orale dell'everolimus nei pazienti sottoposti a trapianto di rene e in quelli affetti da carcinoma a cellule renali in stadio avanzato è risultato associato a un aumento dei livelli di colesterolo e trigliceridi sierici che possono talvolta richiedere un trattamento. L'effetto è stato rilevato con terapia orale prolungata sia a dosi ridotte che elevate secondo un pattern dose-correlato. Se utilizzato nel rispetto delle indicazioni per l'uso, ci si attende che l'esposizione a concentrazioni sistemiche di everolimus da stent XIENCE PRO^S risulti significativamente inferiore all'esposizione alle concentrazioni di regola ottenute nei pazienti che abbiano subito un trapianto. Negli studi clinici SPIRIT e XIENCE non è stato osservato un aumento dei livelli di colesterolo e trigliceridi sierici. La somministrazione orale di everolimus, unito alla ciclosporina, è stata associata a livelli più elevati di colesterolo e trigliceridi sierici.

10.7.4 Gravidanza

Gravidanza – Categoria C: non esistono studi affidabili sull'everolimus o sullo stent XIENCE PRO^S nelle donne in stato di gravidanza, né sono stati studiati gli effetti sullo sviluppo del feto. Gli effetti di uno stent simile, XIENCE V, sullo sviluppo pre-natale e post-natale murino non hanno evidenziato differenze rispetto ai controlli, (vedere la sezione 10.8 Cancerogenicità, genotossicità ed effetti tossici sulla riproduzione). Se somministrato per via orale ad animali alla dose di 0,1 mg/kg o superiore, l'everolimus ha evidenziato effetti tossici sulla riproduzione, comprese embriotossicità e fetotossicità. Prima di impiantare uno stent XIENCE PRO^S si raccomanda un efficace trattamento contraccettivo da proseguire per un anno dopo l'impianto. Sebbene non esistano controindicazioni note, allo stato attuale della ricerca i rischi e gli effetti di questo prodotto sulla riproduzione sono sconosciuti.¹

10.7.5 Allattamento

Non è noto se l'everolimus passi nel latte umano. Inoltre, i profili farmacocinetici e di sicurezza dell'everolimus non sono stati determinati nei lattanti. Di conseguenza, le donne in stato di gravidanza devono essere informate delle potenziali gravi reazioni avverse all'everolimus nei lattanti. Prima dell'impianto dello stent XIENCE PRO^S, è necessario stabilire se sia opportuno sospendere l'allattamento o eseguire una procedura alternativa.

10.8 Cancerogenicità, genotossicità ed effetti tossici sulla riproduzione

La cancerogenicità, la genotossicità e gli effetti tossici sulla riproduzione dello stent XIENCE PRO^S non sono stati valutati; tuttavia, studi di cancerogenicità e teratologia a lungo termine sono stati eseguiti con uno stent simile: XIENCE V. I risultati del test dello stent XIENCE V, come descritto di seguito, sono applicabili allo stent del sistema di stent coronarico a rilascio di everolimus XIENCE PRO^S, a causa del simile design dello stent, dei materiali del sistema di rilascio e dell'identica tecnologia di rivestimento dello stent. Uno studio di cancerogenicità di 26 settimane ha valutato il potenziale cancerogeno degli stent XIENCE V dopo l'impianto sottocutaneo in topi transgenici. Durante il corso dello studio, non ci sono state osservazioni cliniche anomale che suggerissero un effetto cancerogeno del gruppo di test (stent XIENCE V). Il gruppo di studio non ha dimostrato un'aumentata incidenza di lesioni neoplasiche rispetto al gruppo di controllo negativo. Tuttavia, i gruppi di controllo positivo e di controllo positivo sperimentale hanno dimostrato notevoli aumenti nell'incidenza delle lesioni neoplasiche rispetto al gruppo di studio o al gruppo di controllo negativo. Sulla base dei risultati di questo studio, lo stent XIENCE V non sembra essere cancerogeno quando impiantato in topi transgenici per 26 settimane. Sono stati condotti studi di genotossicità sullo stent XIENCE V nelle cellule di mammiferi e nei batteri. Questi studi includevano mutazioni geniche in batteri (test di Ames), mutazioni geniche in cellule di mammiferi (aberrazione cromosomica), test per la clastogenicità in cellule di mammiferi e test del micronucleo eritrocitario di mammifero. Sulla base dei risultati di questi studi, lo stent XIENCE V non è genotossico. Inoltre, è stato condotto uno studio di tossicità riproduttiva (teratologia) su ratti Sprague-Dawley femmina. Lo stent XIENCE V non ha influenzato la fertilità o la capacità riproduttiva delle femmine di ratto Sprague-Dawley. Non c'era alcuna differenza statistica tra l'articolo di prova (stent XIENCE V) e il sistema di controllo in termini di nessuno dei parametri valutati. L'articolo di prova non ha avuto alcun effetto sulla dimensione della cucciolata e non ha causato un aumento della mortalità in utero. Inoltre, in questo studio, lo stent XIENCE V non ha causato alcuna tossicità riproduttiva nella prole.

10.9 Sostanze soggette a restrizioni

Uno o più componenti di questo dispositivo contengono la seguente sostanza definita come CMR 1B in una concentrazione superiore allo 0,1% (peso/peso): cobalto; N. CAS (Chemical Abstracts Service) 7440-48-4; N. CE 231-158-0. L'attuale evidenza scientifica dimostra che i dispositivi medici prodotti a partire da leghe di cobalto e da leghe di acciaio inossidabile contenenti cobalto non provocano alcun aumento del rischio di tumori né effetti avversi sulla riproduzione.

10.10 Informazioni sulla sicurezza dell'imaging a risonanza magnetica (RM)

Test non clinici hanno evidenziato che lo stent XIENCE PRO^S, in configurazioni singole e sovrapposte fino a un massimo di 71 mm di lunghezza, è a compatibilità con RM condizionata. Un portatore di questo stent può essere sottoposto a scansione RM in sicurezza purché siano rispettate le seguenti condizioni:

- Campo magnetico statico di 1,5 o 3 Tesla
- Slew rate massimo del gradiente di 200 T/m/s per asse
- Campo di gradiente spaziale massimo di 3000 Gauss/cm (30 T/m)
- Tasso di assorbimento specifico (SAR) massimo, mediato sull'intero corpo, segnalato dal sistema per RM, pari a 2,0 W/kg (in modalità operativa normale).

Nelle condizioni di scansione definite sopra, si stima che gli stent XIENCE PRO^S producano un innalzamento massimo della temperatura inferiore a 4,5 °C dopo 15 minuti di scansione continua.

Test non clinici in un sistema RM a 3 T hanno evidenziato un artefatto d'immagine ascrivibile al dispositivo di circa 6 mm dallo stent XIENCE PRO^S, se rilevato con una sequenza d'impulsi gradient echo o spin echo.

In tale ambiente, lo stent XIENCE PRO^S non dovrebbe migrare. Non sono stati condotti test non clinici a intensità di campo maggiori di 3 Tesla per valutare la migrazione o il riscaldamento dello stent. Subito dopo l'impianto dello stent XIENCE PRO^S possono essere eseguite scansioni RM a 1,5 o 3 Tesla.

11.0 POTENZIALI EFFETTI INDESIDERATI

Tra gli effetti indesiderati che possono essere associati alle procedure di Trattamento PCI e all'uso di uno stent in arterie coronarie native rientrano, in modo non esaustivo:

- Reazione allergica o ipersensibilità a lattice, mezzo di contrasto, anestesia, materiali del dispositivo (cobalto, cromo, nichel, tungsteno, polimero metacrilico o fluoropolimero) e reazioni da farmaco all'everolimus, agli anticoagulanti o ai farmaci antiplastrici
- Complicanze dell'accesso vascolare che possono richiedere una trasfusione o la riparazione dei vasi, tra cui:
 - o Reazioni nel sito del catetere
 - o Sanguinamento (ecchimosi, gemizio, ematomi, emorragie, emorragia retroperitoneale)
 - o Fistola artero-venosa, pseudoaneurisma, aneurisma, dissezione, perforazione/rottura
 - o Embolia (da aria, tessuto, placca, dispositivo o materiale trombotico)
 - o Lesioni dei nervi periferici
 - o Ischemia periferica
- Complicanze delle arterie coronarie che possono richiedere un ulteriore intervento; quali:
 - o Occlusione totale o chiusura improvvisa
 - o Fistola artero-venosa, pseudoaneurisma, aneurisma, dissezione, perforazione/rottura
 - o Prolasso dei tessuti/spostamento delle placche
 - o Embolia (aria, tessuto, placca, materiale trombotico o dispositivo)
 - o Trombosi coronarica o dello stent (acuta, subacuta, tardiva, molto tardiva)
 - o Stenosi o ristenoisi
- Complicanze pericardiche che possono richiedere un altro intervento; queste comprendono:
 - o Tamponamento cardiaco
 - o Versamento pericardico
 - o Pericardite
- Aritmie cardiache (compresi i disturbi cardiaci aspecifici della conduzione e le aritmie atriali e ventricolari)
- Condizioni ischemiche cardiache, tra cui:
 - o Ischemia miocardica
 - o Infarto miocardico (compreso quello acuto)
 - o Spasmo dell'arteria coronaria
 - o Angina pectoris instabile o stabile
- Ictus/insulto cerebrovascolare (CVA) e attacco ischemico transitorio (TIA)
- Insufficienze d'organo sistemiche:
 - o Arresto cardiorespiratorio
 - o Insufficienza cardiaca
 - o Insufficienza cardiopolmonare (compreso edema polmonare)
 - o Insufficienza/blocco renale
 - o Shock
- Emorragia
- Malattie del sangue (compresa la trombocitopenia indotta da eparina [HIT])
- Ipertensione/pertensione
- Infezione
- Nausea e vomito
- Palpitazioni, capogiro e sincope
- Dolore al torace
- Febbre
- Dolore
- Decesso

Gli effetti indesiderati associati alla somministrazione per via orale giornaliera di everolimus in dosi variabili da 1,5 mg a 10 mg al giorno sono reperibili nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e sulle etichette del farmaco.¹ I rischi descritti di seguito includono gli effetti indesiderati previsti per i pazienti cardiopatici citati nelle controindicazioni, nelle sezioni di avvertenze e precauzioni delle etichette dell'everolimus o negli RCP e/o osservati a incidenza ≥10% negli studi clinici con everolimus assunto per via orale per indicazioni diverse. Per informazioni più dettagliate e sugli effetti indesiderati meno frequenti, fare riferimento agli RCP e alle etichette dei farmaci.¹

- Dolore addominale
- Anemia
- Angioedema (il rischio aumenta con l'uso concomitante di ACE-inibitori [inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina])

- Eventi trombotici arteriosi
- Emorragia e coagulopatia (tra cui la sindrome emolitico-uremica [HUS], porpora trombotica trombocitopenica [TTP] e microangiopatia trombotica - il rischio aumenta con l'uso concomitante di ciclosporina)
- Stipsi
- Tosse
- Diabete mellito
- Diarrea
- Dispnea
- Tossicità embrio-fetale
- Eritema
- Eritrodermia
- Cefalea
- Trombosi dell'arteria epatica (HAT)
- Disturbi epatici (inclusi epatite e itterizia)
- Ipersensibilità al principio attivo dell'everolimus o ad altri derivati della rapamicina (sirolimus)
- Iperensione
- Infezione (infezioni batteriche, fungine, virali o da protozoi, comprese le infezioni con patogeni opportunisti). Nefropatia associata all'infezione da poliomavirus (PVAN), leucopenia/alopatia mielocitica progressiva associata al virus JC (PML), infezioni fatali e sepsi sono stati segnalati in pazienti trattati con everolimus somministrato per os
- Trombosi arteriosa e venosa renale
- Alterazioni dei test di laboratorio (innalzamenti della creatinina sierica, proteinuria, ipopotassemia, iperpotassemia; iperglicemia, dislipidemia compresa ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia; risultati anomali dei test di funzionalità epatica: riduzioni di emoglobina, linfociti, neutrofili e piastrine)
- Linfoma e cancro della pelle
- Infertilità maschile
- Irregolarità del ciclo mestruale
- Nausea
- Nefrotossicità (in combinazione con ciclosporina)
- Pneumopatia non infettiva (inclusa malattia interstiziale polmonare)
- Ulcere orali
- Dolore
- Pancreatite
- Versamento pericardico
- Edema periferico
- Versamento pleurico
- Polmonite
- Pressia
- Esantema
- Insufficienza renale
- Infezione delle alte vie respiratorie
- Infezione delle vie urinarie
- Tromboembolia venosa
- Vomito
- Complicanze di guarigione della ferita (compresi infezioni della ferita e linfocele)

12.0 SEGNALEZIONE DEGLI EFFETTI INDESIDERATI

L'utente e/o il paziente devono segnalare qualsiasi incidente grave, verificatosi in relazione al sistema di stent coronarico a rilascio di everolimus XIENCE PRO[™]S, al produttore e all'autorità competente dello Stato membro europeo in cui risiedono l'utente e/o il paziente.

13.0 RIEPILOGO DELLE PRESTAZIONI CLINICHE E DI SICUREZZA

Un Riepilogo delle prestazioni cliniche e di sicurezza (SSCP) di questo dispositivo è disponibile sul sito <https://ec.europa.eu/tools/edumed>. Cercare il dispositivo utilizzando l'UDI-DI di base fornito nella Tabella 1-1. Questa è la posizione SSCP dopo il lancio del database europeo sui dispositivi medici (EUDAMED).

14.0 SELEZIONE E TRATTAMENTO DEI PAZIENTI

14.1 Personalizzazione del trattamento

Prima di utilizzare uno dei dispositivi della famiglia di EECSS XIENCE[™], è necessario analizzare i rischi e i benefici sopra descritti rapportati a ciascun paziente. I fattori da valutare nella selezione del paziente devono includere una valutazione del rischio della terapia antiplastrica. Particolare attenzione va prestata a quei pazienti con una recente gastrite attiva o ulcera peptica.

L'impianto di un sistema di stent coronarico a rilascio di everolimus (EECSS) XIENCE richiede l'assunzione concomitante di farmaci antiplastrici secondo le linee guida dell'American College of Cardiology (ACC), dell'American Heart Association (AHA), della Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) e dell'European Society of Cardiology (ESC). Nella pratica medica generale, per stabilire la specifica terapia antiplastrica/anticoagulante da somministrare al paziente, i medici devono utilizzare le informazioni ricavate da una vasta raccolta di evidenze cliniche disponibili per gli stent XIENCE, unitamente alla letteratura esistente in materia di stent a rilascio di farmaco, alle linee guida vigenti e alla valutazione delle esigenze individuali di ogni paziente.

Si raccomanda di attenersi alle linee guida vigenti per la sospensione della doppia terapia antiplastrica (DAPT). La decisione di interrompere o sospendere la DAPT è responsabilità del medico curante e viene presa in funzione delle condizioni del singolo paziente. Qualora fosse necessaria un'improvvisa interruzione o sospensione della DAPT in un qualsiasi momento trascorso un mese dall'impianto dello stent coronarico XIENCE, i dati a due anni raccolti nell'ambito degli studi clinici coronarici XIENCE mostrano modesti tassi di trombosi dello stent e non sono stati riscontrati maggiori rischi di trombosi dello stent. Inoltre, la famiglia di stent XIENCE ha dimostrato bassi tassi di trombosi dello stent da 1 a 6 mesi in pazienti con HBR con una durata di DAPT di 1 mese (almeno fino a 28 giorni) post-PCI.

È molto importante che il paziente si attenga alle raccomandazioni concernenti la terapia antiplastrica post-procedurale. La sospensione anticipata del farmaco antiplastrico prescritto potrebbe esporre il paziente a un maggiore rischio di trombosi, infarto miocardico o decesso. Prima di un intervento coronarico percutaneo (PCI), se si prevede che una procedura chirurgica o dentale richiederà la sospensione anticipata della terapia antiplastrica, spetterà al chirurgo e al paziente valutare attentamente se l'impiego di uno stent a rilascio di farmaco e la terapia antiplastrica associata raccomandata rappresentino l'opzione migliore in termini di PCI. Dopo un PCI, qualora fosse raccomandata una procedura chirurgica o dentale, sarà necessario sopprimere i rischi e i benefici della procedura a fronte del possibile rischio associato alla sospensione anticipata della terapia antiplastrica.

¹ Certican[®] UK SmPC, Afinitor[®] UK SmPC, Votubia[®] UK SmPC, Afinitor[®] etichetta USA e Zortress[®] etichetta USA. Consultare i siti www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu e www.fda.gov per le versioni più recenti di questi RCP/etichette.

Nei pazienti che richiedono una sospensione anticipata della terapia antiplastrinica in seguito a significativo sanguinamento attivo, monitorare attentamente l'eventuale insorgenza di eventi cardiaci e, non appena i pazienti si saranno stabilizzati, riprendere il prima possibile la terapia antiplastrinica a discrezione del medico curante.

15.0 INFORMAZIONI PER IL MEDICO

15.1 Ispezione prima dell'uso

1. Ispezionare con attenzione la confezione sterile prima dell'apertura verificando che la barriera sterile non sia danneggiata. Non utilizzare se l'integrità della confezione sterile appare compromessa.
2. Non utilizzare dopo la data di scadenza.
3. Aprire il sacchetto metallizzato ed estrarre il sacchetto interno.

Nota: la superficie esterna del sacchetto interno NON è sterile. Aprire il sacchetto interno e trasferire o lasciar cadere il prodotto in campo sterile adottando una tecnica asettica.

4. Prima di usare il sistema EECSS XIENCE PRO™S, rimuoverlo con cautela dalla confezione, controllando l'eventuale presenza di piegature, ingoinchiamenti e danni di altra natura. Assicurarsi che lo stent non si estenda oltre i marker radiopachi del palloncino. In presenza di qualsiasi difetto, non utilizzare. Tuttavia, non manipolare, toccare o maneggiare lo stent, poiché queste azioni potrebbero danneggiare il rivestimento, nonché contaminare o dislocare lo stent dal palloncino di rilascio.

Nota: in qualsiasi momento durante l'uso dell'EECSS XIENCE PRO^S, se lo stelo prossimale in acciaio presenta piegamenti o ingoinchiature, sospendere l'uso del catetere.

15.2 Materiali necessari

- Guaina arteriosa idonea
- Catetere/i guida appropriato/i
- 2-3 siringhe (10-20 cc)
- 1000 u/500 cc di soluzione fisiologica eparinata (HepNS)
- Valvola emostatica rotante con diametro interno minimo di 2,44 mm (0,096 pollici)
- Filo guida da 0,36 mm (0,014 pollici) x 175 cm (lunghezza minima)
- Torquer
- Introduttore per filo guida
- Mezzo di contrasto diluito con soluzione fisiologica eparinata in rapporto 1:1
- Dispositivo di gonfiaggio
- Palloncino per angioplastica di pre-dilatazione di misura adeguata
- Palloncino per angioplastica di post-dilatazione non compliant di misura adeguata
- Rubinetto a tre vie
- Farmaci anticoagulanti e antiplastrinici idonei

15.3 Preparazione

15.3.1 Rimozione dalla confezione

Nota: il **sacchetto metallizzato non è una barriera sterile**. Il sacchetto interno, inserito nel sacchetto metallizzato, rappresenta la barriera sterile. Soltanto il contenuto del sacchetto interno deve essere considerato sterile. La superficie esterna del sacchetto interno NON è sterile.

1. Rimuovere con cautela il sistema di rilascio dal rispettivo tubo di protezione per la preparazione del sistema di rilascio. Quando si utilizza un sistema a scambio rapido (RX), non piegare o attorcigliare l'ipotubo durante la rimozione.
2. Rimuovere il mandrino del prodotto e la guaina protettiva dello stent, afferrando il catetere in posizione prossimale rispetto allo stent medesimo (in corrispondenza della sede prossimale di giunzione del palloncino) e, con l'altra mano, afferrare la protezione dello stent e rimuoverla delicatamente procedendo in senso distale. Qualora si riscontrino una resistenza superiore alla norma durante la rimozione del mandrino del prodotto e della guaina dello stent, non utilizzare il prodotto e sostituirlo. Attenersi alla procedura di reso dei prodotti per il dispositivo non utilizzato.

15.3.2 Irrigazione del lume del filo guida

1. Irrorare il lume del filo guida con soluzione salina eparinata (HepNS), finché il liquido non defluisce dalla tacca di uscita del filo guida.

Nota: durante l'irrigazione del lume del filo guida, evitare di manipolare lo stent per non comprometterne il posizionamento sul palloncino.

15.3.3 Preparazione del sistema di rilascio

1. Preparare un dispositivo di gonfiaggio/siringa con mezzo di contrasto diluito.
2. Collegare un dispositivo di gonfiaggio/una siringa al rubinetto a tre vie; collegarlo/a alla porta di gonfiaggio del prodotto. Non piegare l'ipotubo del prodotto quando si effettua il collegamento al dispositivo di gonfiaggio/alla siringa.
3. Con la punta rivolta verso il basso, orientare il sistema di rilascio in direzione verticale.
4. Aprire il rubinetto per consentire il passaggio del prodotto nel sistema di rilascio; applicare una pressione negativa per 30 secondi; rilasciare su pressione neutra per consentire il riempimento con il mezzo di contrasto.
5. Chiudere il rubinetto verso il sistema di rilascio; disaerare completamente il dispositivo di gonfiaggio/la siringa.
6. Ripetere le fasi da 3 a 5, fino a disaerare completamente il dispositivo. Se sono ancora presenti bolle d'aria, non utilizzare il prodotto.
7. Se è stata usata una siringa, collegare al rubinetto un dispositivo di gonfiaggio preparato.
8. Aprire il rubinetto verso il sistema di rilascio.
9. Lasciare su pressione neutra.

Nota: durante l'introduzione del sistema di rilascio nel vaso, non indurre pressione negativa sul sistema stesso. Ciò potrebbe causare il dislocamento dello stent dal palloncino.

Nota: se è presente aria nello stelo, ripetere i passaggi da 3 a 5 indicati nella sezione 15.3.3 Preparazione del sistema di rilascio, per prevenire un'espansione non uniforme dello stent.

15.4 Procedura di rilascio

1. Preparare il sito di accesso vascolare secondo la prassi standard.
2. La decisione di predilatate la lesione con un palloncino di dimensioni idonee deve basarsi sulle caratteristiche del paziente e della lesione. **Qualora venga eseguita la pre-dilatazione**, si raccomanda di limitare la lunghezza della pre-dilatazione con palloncino per PTCA, per evitare di creare una regione di lesione del vaso esterna al campo d'azione dello stent XIENCE PRO^S.
3. Per lesioni lunghe, lo stent deve essere dimensionato in funzione del diametro della porzione più distale del vaso.

Nota: dovendo scegliere tra due diametri di stent per lesioni strette, scegliere lo stent dal diametro minore e procedere con il gonfiaggio. Per informazioni relative alla conformità, fare riferimento all'etichetta del prodotto.

4. Mantenere una pressione neutra sul dispositivo di gonfiaggio collegato al sistema di rilascio. Aprire il più possibile la valvola emostatica rotante.
 5. Inserire il sistema di rilascio sulla porzione prossimale del filo guida, mantenendo in posizione il filo guida attraverso la lesione target.
 6. Fare avanzare con cautela il sistema di rilascio nel catetere guida e sul filo guida, fino alla lesione target. Quando si utilizza un sistema a scambio rapido (RX), avere cura di mantenere l'ipotubo diritto. Verificare la stabilità del catetere guida prima di fare avanzare il sistema di stent nell'arteria coronaria.
- Nota:** qualora si dovesse riscontrare una resistenza eccessiva prima che lo stent fuoriesca dal catetere guida, non forzare l'introduzione. La resistenza può essere indice di un problema e l'uso di una forza eccessiva può danneggiare o dislocare lo stent. Mantenere il posizionamento del filo guida attraverso la lesione e rimuovere il sistema di rilascio e il catetere guida in blocco.
7. In fluoroscopia, far avanzare il sistema di rilascio sul filo guida fino alla lesione target. Per posizionare lo stent attraverso la lesione, utilizzare i marker radiopachi del palloncino. Eseguire un'angiografia per confermare la posizione dello stent. Se la posizione dello stent non è ottimale, riposizionare con cautela o rimuovere lo stent (fare riferimento alla sezione 15.6 Procedura di rimozione). I marker del palloncino indicano sia i bordi dello stent che gli spallamenti del palloncino. Se lo stent non è opportunamente posizionato nella lesione target, non procedere con la sua espansione.

Nota: qualora fosse necessario rimuovere un sistema di stent prima del dispiegamento, verificare che la posizione del catetere guida in relazione al sistema di stent sia coassiale, quindi retrarre con cautela il sistema di rilascio dello stent nel catetere guida. Qualora si avvertisse una resistenza insolita in un momento qualsiasi durante la retrazione dello stent in direzione del catetere guida, il sistema di rilascio stent e il catetere guida devono essere rimossi in un blocco unico. Questa operazione deve essere eseguita con visualizzazione diretta in fluoroscopia.

8. Serrare la valvola emostatica rotante. A questo punto, lo stent è pronto per il dispiegamento.

15.5 Procedura di dispiegamento

ATTENZIONE: fare riferimento alla Tabella 1-3: **Dati tecnici del dispositivo in vitro per diametro dello stent, pressione nominale e RBP.**

1. Prima del dispiegamento, verificare nuovamente la correttezza della posizione dello stent in relazione alla lesione target, utilizzando i marcatori radiopachi del palloncino.
2. Dispiegare lo stent pressurizzando lentamente il sistema di rilascio con incrementi di 2 atm ogni 5 secondi, fino alla completa espansione dello stent. Espandere completamente lo stent gonfiando alla pressione nominale minima. La pratica generalmente accettata, di norma, considera una pressione di dispiegamento iniziale in grado di ottenere un rapporto del diametro interno dello stent pari a circa 1,1 volte il diametro del vaso di riferimento.
3. Per lesioni lunghe, lo stent deve essere dimensionato in funzione del diametro della porzione più distale del vaso e deve essere espanso fino al minimo della pressione nominale. Mantenere la pressione per 30 secondi. All'occorrenza, il sistema di rilascio può essere ripressurizzato o pressurizzato ulteriormente, per garantire la completa apposizione dello stent sulla parete dell'arteria.
4. Mantenere la pressione per 30 secondi, per ottenere la completa espansione dello stent. Durante l'espansione dello stent, è necessario avvalersi della visualizzazione fluoroscopica per valutare opportunamente il diametro ottimale dello stent rispetto ai diametri dell'arteria coronaria nativa prossimale e distale (diametri del vaso di riferimento). L'espansione ottimale e la corretta apposizione dello stent richiedono il contatto completo dello stent con la parete dell'arteria.

Nota: fare riferimento alla sezione 15.6 Procedura di rimozione per istruzioni sulla retrazione del sistema di rilascio dello stent.

5. All'occorrenza, il sistema di rilascio può essere ripressurizzato o pressurizzato ulteriormente, per garantire la completa apposizione dello stent sulla parete dell'arteria.

Nota: non superare la RPB di 16 atm (1621 kPa), indicata sull'etichetta.

6. Coprire totalmente l'intera lesione e l'area trattata dal palloncino (incluse le dissezioni) con lo stent XIENCE PRO^S, assicurando la copertura adeguata del tessuto sano da parte dello stent in posizione prossimale e distale rispetto alla lesione.
7. Sgonfiare il palloncino applicando una pressione negativa sul dispositivo di gonfiaggio per 30 secondi. Verificare che il palloncino sia completamente sgonfio prima di provare a spostare il sistema di rilascio. Se si percepisce una resistenza anomala durante la retrazione del sistema di rilascio dello stent, prestare particolare attenzione alla posizione del catetere guida.

Nota: fare riferimento alla sezione 15.6 Procedura di rimozione per istruzioni sulla retrazione del sistema di rilascio dello stent.

8. Verificare la posizione e il dispiegamento dello stent con l'ausilio di tecniche angiografiche standard. Per ottenere risultati ottimali, l'intero segmento arterioso sottoposto a impianto di stent deve risultare coperto dallo stent. Durante l'espansione dello stent, è necessario avvalersi della visualizzazione fluoroscopica per valutare opportunamente il diametro ottimale dello stent espanso rispetto al/i diametro/i dell'arteria coronaria in posizione prossimale e distale. L'espansione ottimale richiede che lo stent sia completamente a contatto con la parete dell'arteria. Il contatto dello stent con la parete dell'arteria deve essere verificato mediante angiografia standard, ecografia intravascolare (IVUS) o tomografia optica a radiazione coerente (OCT).
9. Se la dimensione dello stent dispiegato è comunque inadeguata rispetto al diametro del vaso di riferimento, è possibile utilizzare un palloncino di misura maggiore per espandere ulteriormente lo stent. Se l'osservazione angiografica iniziale evidenzia un esito sub-ottimale, è possibile espandere ulteriormente lo stent mediante un catetere per dilatazione a palloncino a basso profilo e ad alta pressione, non compliant. In tal caso, il segmento sottoposto a stenting deve essere riattraversato con cautela con un filo guida prolassato, per evitare di alterare la geometria dello stent. Gli stent dispiegati non devono rimanere sottodilatati.

ATTENZIONE: Non dilatare lo stent oltre i limiti riportati di seguito.

Diametro nominale dello stent	Limite di dilatazione
2,0 mm – 3,25 mm	3,75 mm
3,5 mm – 4,0 mm	5,5 mm

10. Se sono necessari più stent XIENCE PRO^S per coprire la lesione e l'area trattata dal palloncino, è consigliabile, per evitare un'eventuale risteno di gap, che gli stent siano opportunamente sovrapposti. Per verificare che non siano presenti gap tra gli stent, prima di procedere con l'espansione, le fasce del marcatore del palloncino del secondo stent XIENCE PRO^S devono essere posizionate internamente allo stent dispiegato.
11. Verificare nuovamente la posizione degli stent e gli esiti angiografici. Ripetere i gonfiaggi fino a ottenere il dispiegamento ottimale degli stent.

15.6 Procedura di rimozione

Retrazione del catetere di rilascio dello stent dallo stent dispiegato:

1. Sgonfiare il palloncino applicando una pressione negativa sul dispositivo di gonfiaggio. Palloncini più grandi e più lunghi impiegheranno più tempo (fino a 30 secondi) per sgonfiarsi rispetto a palloncini più piccoli e più corti. Verificare lo sgonfiaggio del palloncino in fluoroscopia e attendere altri 10-15 secondi.
2. Posizionare il dispositivo di gonfiaggio sulla pressione "negativa" o "neutra".
3. Stabilizzare la posizione del catetere guida subito all'esterno dell'ostio coronarico e ancorarlo in posizione. Mantenere la posizione del filo guida attraverso il segmento con lo stent.
4. Rimuovere con cautela il sistema di rilascio stent, applicando una pressione lenta e costante.
5. Serrare la valvola emostatica rotante.

Se durante la retrazione del catetere di rilascio dello stent si avverte resistenza, procedere come indicato di seguito per agevolare il recupero del palloncino.

- Gonfiare nuovamente il palloncino fino alla pressione nominale.
- Ripetere i passaggi da 1 a 5 sopra indicati.

Retrazione del sistema di rilascio post-stenting: conferma del dispiegamento dello stent:

1. Verificare la posizione e il dispiegamento dello stent con l'ausilio di tecniche angiografiche standard. Per ottenere risultati ottimali, l'intero segmento arterioso sottoposto a impianto di stent deve risultare coperto dallo stent. Durante l'espansione dello stent, è necessario avvalersi della visualizzazione fluoroscopica per valutare opportunamente il diametro ottimale dello stent espanso rispetto al/i diametro/i dell'arteria coronaria in posizione prossimale e distale. L'espansione ottimale richiede che lo stent sia completamente a contatto con la parete dell'arteria. Il contatto dello stent con la parete dell'arteria deve essere verificato mediante angiografia standard, ecografia intravascolare (IVUS) o tomografia optica a radiazione coerente (OCT).
2. Se sono necessari più stent XIENCE PRO^S per coprire la lesione e l'area trattata dal palloncino, è consigliabile, per evitare un'eventuale risteno di gap, che gli stent siano opportunamente sovrapposti.
3. Per verificare che non siano presenti gap tra gli stent, prima di procedere con l'espansione, le fasce del marcatore del palloncino del secondo stent XIENCE PRO^S devono essere posizionate internamente allo stent dispiegato.
4. Verificare nuovamente la posizione dello stent e gli esiti angiografici per valutare l'area sottoposta a stenting. Ripetere i gonfiaggi fino a ottenere il dispiegamento ottimale degli stent. Se è necessaria la post-dilatazione, verificare che il diametro finale dello stent corrisponda al diametro del vaso di riferimento. Verificare che la parete dello stent sia a contatto con la parete dell'arteria.

15.7 Dilatazione post-dispiegamento di segmenti di stent

1. Si raccomanda di usare la massima attenzione per evitare la sottodilatazione dello stent.
2. Se la misura dello stent dispiegato non è adeguata al diametro del vaso o se non si ottiene il completo contatto (apposizione) con la parete del vaso, è possibile utilizzare un palloncino di misura maggiore per espandere ulteriormente lo stent. Lo stent può essere espanso ulteriormente mediante un catetere per dilatazione a palloncino a basso profilo e ad alta pressione non compliant. In tal caso, il segmento sottoposto a stenting deve essere riattraversato con cautela con un filo guida prolassato, per evitare il dislocamento dello stent. Il palloncino deve essere centrato nello stent e non deve estendersi oltre la regione sottoposta a stenting.

ATTENZIONE: non dilatare lo stent oltre i limiti indicati nella sezione 15.5 Procedura di dispiegamento.

15.8 Tessera per il portatore di impianto

Il medico o il centro sanitario deve completare i seguenti passaggi sulla tessera per il portatore d'impianto:

- Compilare la tessera per il portatore d'impianto (fronte) con i dati identificativi del paziente, le informazioni sul centro sanitario, il nome del medico, l'indirizzo e il numero da contattare e la data dell'impianto (retro).
- Applicare sulla tessera gli adesivi staccati dall'etichetta del prodotto.

Al paziente deve essere fornita la tessera per il portatore di impianto, **debitamente compilata**, prima della dimissione dall'ospedale.

16.0 STUDI CLINICI SPIRIT E XIENCE

Il sistema EECSS XIENCE PRO™S si basa sui dispositivi già legalmente commercializzati EECSS XIENCE V™, EECSS XIENCE PRIME™, EECSS XIENCE Xpedition™ ed EECSS XIENCE Alpine™.

Il sistema EECSS XIENCE PRO^S utilizza una piattaforma stent simile, formazione del rivestimento farmacologico identica, primer farmacologico identico, contenuto nominale di farmaco totale simile e identici materiali per il palloncino a contatto con lo stent dei sistemi XIENCE PRIME ECSS, XIENCE Xpedition ECSS e XIENCE Alpine ECSS.

Il sistema EECSS XIENCE PRO^S si differenzia da XIENCE Alpine ECSS soltanto per il sistema di rilascio dello stent. Il sistema di rilascio dello stent XIENCE PRO^S utilizza lo stesso principio di funzionamento e gli stessi materiali degli altri sistemi di stent Abbott RX e degli altri cateteri per dilatazione coronarica.

Se paragonato a EECSS XIENCE V e a EECSS XIENCE PRIME, EECSS XIENCE PRO^S ha gli stessi dati tecnici relativi alla sicurezza dello stent, identica posizione dello stent sul palloncino tra i marker del palloncino, simile profilo d'introduzione della punta e simile lunghezza di rastremazione degli stent XIENCE PRO^S di lunghezza fino a 28 mm. Considerando che la natura dello stent XIENCE PRO^S è simile a quella degli stent XIENCE PRIME e XIENCE V, si può prevedere che le prestazioni del sistema EECSS XIENCE PRO^S saranno simili a quelle degli stent XIENCE V e XIENCE PRIME. Pertanto, la presente sezione riassume i dati relativi agli studi clinici condotti per XIENCE V e XIENCE PRIME.

16.1 Studi clinici pre-commercializzazione

La sicurezza e l'efficacia di fondo dello stent XIENCE V sono state stabilite sulla base di una serie di studi clinici precedenti alla commercializzazione. SPIRIT III RCT è stato lo studio clinico randomizzato (RCT) cardine che ha stabilito la non inferiorità dello stent XIENCE V rispetto allo stent TAXUS¹ Express¹ (stent TAXUS). SPIRIT IV è uno studio prospettico, randomizzato, a controllo attivo, in singolo cieco, multicentrico dello stent XIENCE V posto a confronto con lo stent TAXUS Express (stent TAXUS) per il trattamento di un massimo di tre lesioni *de novo* di lunghezza ≤28 mm, in arterie coronarie native con diametro del vaso di riferimento (RVD) compreso tra ≥2,5 mm e ≤4,25 mm. Lo studio SPIRIT IV ha stabilito la superiorità dello stent XIENCE V rispetto allo stent TAXUS Express. Lo studio di registro SPIRIT Small Vessel (SV) è uno studio di registro prospettico, a braccio singolo, aperto, multicentrico (condotto negli Stati Uniti) che ha stabilito la sicurezza e l'efficacia dello stent XIENCE V del diametro di 2,25 mm. SPIRIT PRIME è uno studio clinico prospettico, aperto, multicentrico non randomizzato, con due bracci di studio che impiegava il sistema di stent XIENCE PRIME nella misura principale e XIENCE PRIME LL; lo studio ha stabilito la sicurezza e l'efficacia degli stent XIENCE PRIME e XIENCE PRIME LL. Le Tabelle da 16.1-1 a 16.1-4 illustrano il disegno degli studi, i risultati angiografici (per gli studi che richiedevano un follow-up angiografico) e gli esiti clinici principali, rispettivamente a distanza di 1 anno e dall'ultimo follow-up.

Tabella 16.1-2: Risultati angiografici degli studi clinici SPIRIT (pre-commercializzazione)

Risultati angiografici	SPIRIT III RCT 240 giorni		SPIRIT Small Vessel 240 giorni
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	XIENCE V 2,25 mm (N = 69) (M = 69)
Riduzione tardiva intra-stent (mm)	0,16 ± 0,41 (342)	0,30 ± 0,53 (158)	0,20 ± 0,40 (52)
Riduzione tardiva intra-segmento (mm)	0,14 ± 0,39 (343)	0,26 ± 0,46 (158)	0,16 ± 0,41 (52)
Ristenosi binaria intra-stent	2,3% (8/343)	5,7% (9/158)	3,8% (2/52)
Ristenosi binaria intra-segmento	4,7% (16/344)	8,9% (14/158)	9,6% (5/52)

Note:
– I dati derivano da una media (mm) ± DS o una % (n/N).
– N indica il numero totale di pazienti. M indica il numero totale di lesioni.
– Per SPIRIT III e SV la scadenza dei 240 giorni include la finestra di follow-up (240 + 28 giorni).

Tabella 16.1-1: Disegni degli studi clinici SPIRIT per lo stent XIENCE V (pre-commercializzazione)

	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	Studio di registro SPIRIT Small Vessel	Studio clinico SPIRIT PRIME	
				Studio di registro per misura principale	Studio di registro per lesioni lunghe
Tipo/Disegno dello studio	• Multicentrico • Randomizzato • In singolo cieco • A controllo attivo	• Multicentrico • Randomizzato • In singolo cieco • A controllo attivo	• Multicentrico • In aperto • A braccio singolo	• Multicentrico • In aperto • A braccio singolo	• Multicentrico • In aperto • A braccio singolo
Numero di soggetti arruolati	Totale: 1002 XIENCE V: 668 Controllo TAXUS Express: 334	Totale: 3690 XIENCE V: 2460 Controllo TAXUS Express: 1230 ¹	Totale: 150 XIENCE V da 2,25 mm	Totale: 400 XIENCE PRIME	Totale: 100 XIENCE PRIME
Trattamento	Fino a due lesioni <i>de novo</i> in vasi epicardici diversi	Fino a tre lesioni <i>de novo</i> , un massimo di due lesioni per vaso epicardico	Fino a due lesioni <i>de novo</i> in vasi epicardici diversi	Fino a due lesioni <i>de novo</i> in vasi epicardici diversi	Fino a due lesioni <i>de novo</i> in vasi epicardici diversi
Dimensioni della lesione	RVD: ≥2,5 ≤3,75 mm Lunghezza: ≤28 mm	RVD: ≥2,5 ≤4,25 mm ² Lunghezza: ≤28 mm	RVD: ≥2,25 <2,50 mm Lunghezza: ≤28 mm	RVD: ≥2,25 ≤4,25 mm Lunghezza: ≤22 mm	XIENCE PRIME CS: RVD: ≥2,25 ≤4,25 mm Lunghezza: ≤22 mm XIENCE PRIME LL: RVD: ≥2,5 ≤4,25 mm Lunghezza: >22 mm e ≤32 mm
Endpoint primario	Riduzione tardiva intra-segmento a 240 giorni	Fallimento della lesione target causata da ischemia a 1 anno (tasso composito di morte cardiaca, IM nel vaso target o rivascolarizzazione della lesione target causata da ischemia)	TLF (fallimento della lesione target) a 1 anno	TLF (fallimento della lesione target) a 1 anno	TLF (fallimento della lesione target) a 1 anno
Endpoint co-primario	TVF (fallimento del vaso target) a 270 giorni	Nessuno	Nessuno	Nessuno	Nessuno
Follow-up clinico	a 30, 180, 240, 270 giorni, da 1 a 5 anni	a 30, 180, 270 giorni, da 1 a 3 anni	a 30, 240 giorni, da 1 a 3 anni	a 30, 180 giorni, da 1 a 3 anni	a 30, 180 giorni, da 1 a 3 anni
Follow-up angiografico	240 giorni (N = 564)	Nessuno	240 giorni (N = 69)	Nessuno	Nessuno

¹ Nel braccio associato allo stent TAXUS, in 1 paziente è stato impiantato 1 stent TAXUS¹ Liberté¹.
² RVD da ≥2,5 mm fino a ≤3,75 mm e stent di dimensioni fino a 3,5 mm, fino a quando lo stent TAXUS da 4,0 mm sarà disponibile in commercio.

Tabella 16.1-3: Risultati clinici principali a 1 anno degli studi clinici SPIRIT (pre-commercializzazione)							
	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT Small Vessel	Studio clinico SPIRIT PRIME	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	XIENCE V da 2,25 mm (N = 144)	Studio di registro per misura principale (N = 401)	Studio di registro per lesioni lunghe (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/D	N/D
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)
Tutte le cause di decesso	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)
Morte cardiaca	0,4% (10/2416)	0,4% (5/1195)	0,8% (5/657)	0,9% (3/320)	1,5% (2/136)	0,3% (1/399)	0,0% (0/104)
IM	1,9% (45/2416)	3,1% (37/1195)	2,7% (18/655)	4,1% (13/319)	1,5% (2/136)	1,8% (7/399)	4,8% (5/104)
Morte cardiaca o IM	2,2% (54/2416)	3,3% (39/1195)	3,4% (22/655)	4,7% (15/319)	2,9% (4/136)	2,0% (8/399)	4,8% (5/104)
TLR causata da ischemia	2,3% (56/2416)	4,6% (55/1195)	3,4% (22/655)	5,6% (18/319)	5,1% (7/136)	2,5% (10/399)	2,9% (3/104)
TVR causata da ischemia, non correlata alla lesione target	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)
Trombosi dello stent							
ARC (accertata/probabile)	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 (accertata)	0,3% (6/2385)	0,8% (10/1183)	0,8% (5/650)	0,3% (1/317)	0,7% (1/138)	0,5% (2/399)	0,0% (0/104)

Note:

- Tutti i valori illustrati nella tabella riflettono i conteggi dei soggetti. I soggetti sono stati conteggiati solo una volta per evento per ciascun intervallo temporale.
- Il rilevamento a 1 anno comprende il periodo di follow-up (365 + 28 giorni) per tutti gli studi.
- Il TLF comprende morte cardiaca, IM attribuito al vaso target e TLR (rivascolarizzazione della lesione target) causata da ischemia. SPIRIT SV e PRIME hanno impiegato la definizione di TLR indicata clinicamente, anziché quella di TLR causata da ischemia.
- Il TVF (fallimento del vaso target) comprende morte cardiaca, IM, TLR e TVR (rivascolarizzazione del vaso target) indotti da ischemia, non correlati alla lesione target. SPIRIT SV e PRIME hanno impiegato la definizione di TLR e TVR indicata clinicamente anziché la definizione di TLR e TVR indotte da ischemia, che era stata impiegata per SPIRIT II, SPIRIT III e SPIRIT IV.
- I MACE comprendono morte cardiaca, IM e TLR causata da ischemia.

	SPIRIT IV 3 anni		SPIRIT III RCT 5 anni		SPIRIT Small Vessel 2 anni	Studio clinico SPIRIT PRIME 1 anno	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	XIENCE V 2,25 mm (N = 144)	Studio di registro per misura principale (N = 401)	Studio di registro per lesioni lunghe (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/D	N/D
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)
Tutte le cause di decesso	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)
Morte cardiaca	1,4% (34/2348)	1,9% (22/1158)	2,7% (17/621)	4,3% (13/300)	1,5% (2/133)	0,3% (1/399)	0,0% (0/104)
IM	3,1% (73/2348)	4,7% (55/1158)	4,6% (28/605)	7,0% (20/286)	1,5% (2/133)	1,8% (7/399)	4,8% (5/104)
Morte cardiaca o IM	4,5% (105/2348)	6,0% (70/1158)	7,1% (43/605)	11,2% (32/286)	3,0% (4/133)	2,0% (8/399)	4,8% (5/104)
TLR causata da ischemia	6,3% (148/2348)	7,9% (92/1158)	8,9% (54/605)	12,9% (37/286)	5,3% (7/133)	2,5% (10/399)	2,9% (3/104)
TVR causata da ischemia, non correlata alla lesione target	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)
Trombosi dello stent							
ARC (accertata/probabile)	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 (accertata)	0,49% (11/2263)	1,28% (14/1098)	1,2% (7/582)	0,7% (2/268)	0,8% (1/132)	0,5% (2/399)	0,0% (0/104)

Note:

- Tutti i valori illustrati nella tabella riflettono i conteggi dei soggetti. I soggetti sono stati conteggiati solo una volta per evento per ciascun intervallo temporale.
- I dati includono un periodo di follow-up di + 28 giorni per tutti gli studi.
- Il TLF comprende morte cardiaca, IM attribuito al vaso target e TLR (rivascolarizzazione della lesione target) causata da ischemia. SPIRIT SV e PRIME hanno impiegato la definizione di TLR indicata clinicamente, anziché quella di TLR causata da ischemia.
- Il TVF (fallimento del vaso target) comprende morte cardiaca, IM, TLR e TVR (rivascolarizzazione del vaso target) indotti da ischemia, non correlati alla lesione target.
- I MACE comprendono morte cardiaca, IM e TLR causata da ischemia.

16.2 Studi clinici post-commercializzazione

Lo studio XIENCE V USA è uno studio prospettico, multicentrico, post-commercializzazione, richiesto dall'FDA, volto a valutare la sicurezza e l'efficacia nel tempo del sistema EECSS XIENCE V, in situazioni reali, dopo la sua commercializzazione negli Stati Uniti e, in aggiunta, come sostegno dell'iniziativa sulla doppia terapia antiplastrinica (DAPT) dell'FDA. L'obiettivo dello studio a braccio singolo SPIRIT V (SPIRIT V Single Arm Study, SAS) consisteva nel continuare la valutazione delle prestazioni del sistema EECSS XIENCE V nel trattamento di pazienti affetti da lesioni *de novo* delle arterie coronarie. XIENCE V India è uno studio di registro prospettico, aperto, multicentrico, osservazionale, a braccio singolo, volto a valutare il perdurare della sicurezza e dell'efficacia del sistema EECSS XIENCE V durante l'uso commerciale in situazioni reali in India. Le Tabelle da 16.2-1 a 16.2-2 presentano rispettivamente i disegni degli studi clinici, i risultati clinici principali a 1 anno e dall'ultimo follow-up.

I risultati di questi studi clinici post-commercializzazione dimostrano la sicurezza e l'efficacia di EECSS XIENCE V in situazioni reali (real world). In aggiunta, l'EECSS XIENCE V ha migliorato gli esiti riferiti dai pazienti (inclusi una migliore qualità della vita, ridotta frequenza di episodi di angina, migliore stabilità dell'angina e riduzione delle limitazioni fisiche) a 6 mesi, e tali miglioramenti sono perdurati per 1 anno nei pazienti colpiti da malattia coronarica.

Tabella 16.2-1: Disegni degli studi clinici SPIRIT e XIENCE V (post-commercializzazione)

	XIENCE V USA Coorte di fase I	XIENCE V USA Coorte follow-up di lungo periodo	XIENCE V USA Coorte AV-DAPT	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India
Tipo/disegno dello studio	- Multicentrico - Prospettico - A braccio singolo	- Multicentrico - Prospettico - A braccio singolo	- Multicentrico - Randomizzato - In doppio cieco - Controllo con placebo	- Multicentrico - Prospettico - A braccio singolo	- Multicentrico - Prospettico - A braccio singolo
Numero di soggetti arruolati	8040	4663	868	2663	977
Trattamento	Cure standard per sede	Cure standard per sede	Randomizzazione dei pazienti per la somministrazione di tienopiridina o placebo per 18 mesi aggiuntivi insieme ad aspirina	Massimo di una lesione target nativa <i>de novo</i> per vaso epicardico maggiore o diramazione laterale (nessun precedente impianto di stent, nessuna precedente brachiterapia), un massimo di 4 stent a rilascio di everolimus (EES) previsti	Cure standard per sede
Dimensioni della lesione	Nessuna limitazione angiografica			RVD = $\geq 2,25$ $\leq 4,0$ mm Lunghezza ≤ 28 mm (stima visiva)	Nessuna limitazione angiografica
Endpoint primario	Trombosi dello stent secondo la definizione ARC, accertata e probabile, fino a 1 anno	Trombosi dello stent secondo la definizione ARC, accertata e probabile, dall'anno 1 all'anno 5	MACE (tasso composito di tutte le cause di decesso, IM e ictus) da 12 a 33 mesi	Tasso composito di tutte le cause di decesso, IM, TVR a 30 giorni	Trombosi dello stent (ST) secondo definizione ARC (accertata/probabile) a 1 anno e annualmente trascorsi 3 anni
Endpoint co-primario	Morte cardiaca o qualsiasi IM a 1 anno	Morte cardiaca o qualsiasi IM dall'anno 1 all'anno 5	Trombosi dello stent (ST) secondo definizione ARC, accertata o probabile, da 12 a 33 mesi	Nessuno	Morte cardiaca o qualsiasi IM a 1 anno
Follow-up clinico	a 14, 30, 180 giorni e 1 anno	a 2, 3 e 4 anni	a 15, 24, 30 e 33 mesi	a 30 giorni e 1 e 2 anni	a 14, 30, 180 giorni e 1, 2 e 3 anni
Follow-up angiografico	Nessuno	Nessuno	Nessuno	Nessuno	Nessuno

Tabella 16.2-2: Risultati clinici principali degli studi SPIRIT e XIENCE V (post-commercializzazione)					
	XIENCE V USA fase I 1 anno	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V India	
	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/D	N/D	N/D	N/D
Tutte le cause di decesso, IM (ARC) e TVR	N/D	7,04% (185/2627)	10,34% (265/2562)	N/D	N/D
Morte cardiaca o IM (ARC)	7,2% (545/7522)	4,23% (111/2627)	5,74% (147/2562)	1,9% (19/986)	2,8% (26/942)
Morte cardiaca o IM	3,3% (249/7505)	N/D	N/D	N/D	N/D
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)
Tutte le cause di decesso	2,6% (194/7522)	1,71% (45/2627)	2,97% (76/2562)	0,9% (9/986)	1,7% (16/942)
Morte cardiaca	1,4% (108/7522)	1,10% (29/2627)	1,87% (48/2562)	0,9% (9/986)	1,7% (16/942)
Tutte le cause di IM (ARC)	6,3% (475/7522)	3,54% (93/2627)	4,45% (114/2562)	1,3% (13/986)	1,6% (15/942)
Tutte le cause di IM	2,2% (162/7505)	N/D	N/D	N/D	N/D
Trombosi dello stent					
ARC (accertata/probabile)	0,81% (60/7380)	0,65% (17/2607)	0,79% (20/2523)	0,51% (5/986)	0,53% (5/939)
ARC (accertata)	0,54% (40/7380)	N/D	N/D	0,41% (4/986)	0,43% (4/939)

Note:

- Tutti i valori illustrati nella tabella riflettono i conteggi dei soggetti. I soggetti sono stati conteggiati solo una volta per evento per ogni arco temporale.
- I dati a 1 anno relativi allo studio XIENCE V USA comprendono una finestra di 42 giorni o fino alla data della randomizzazione, se ricorrente prima dei 407 giorni previsti per la seconda fase di arruolamento. I dati a 1 anno relativi allo studio XIENCE V India includono una finestra di 47 giorni. I dati a 1 anno relativi allo studio SPIRIT V includono una finestra di 28 giorni.
- I dati a 2 anni relativi allo studio SPIRIT V includono una finestra di 28 giorni. I dati a 2 anni relativi allo studio XIENCE V India includono una finestra di 47 giorni.
- Il TLF (ARC) comprende morte cardiaca, IM attribuito al vaso target (in base alla definizione ARC), rivascolarizzazione della lesione target (TLR) indicata clinicamente. Il TLF comprende morte cardiaca, IM attribuito al vaso target (in base alla definizione del protocollo), rivascolarizzazione della lesione target (TLR) indicata clinicamente.

16.3 Indicazione DAPT di un mese (almeno fino a 28 giorni)

Lo studio XIENCE 28 ha stabilito la sicurezza dello stent XIENCE nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento (HBR) trattati con doppia terapia antiplastrinica (DAPT) di 1 mese (almeno fino a 28 giorni) post-PCI.

Lo studio XIENCE 28 è uno studio prospettico, a braccio singolo, multicentrico, in aperto, non randomizzato volto a valutare la sicurezza della doppia terapia antiplastrinica (DAPT) di 1 mese (almeno fino a 28 giorni) in pazienti ad alto rischio di sanguinamento (HBR) sottoposti a PCI con lo stent XIENCE. I pazienti erano idonei all'inclusione in XIENCE 28 se soddisfacevano i criteri clinici indicativi di HBR e, se, secondo il parere del medico curante, il rischio di sanguinamento maggiore con DAPT superiore a 1 mese superava il beneficio antitrombotico. Per essere considerati HBR, i pazienti dovevano soddisfare almeno uno dei seguenti criteri: a) età ≥75 anni; b) indicazione clinica per terapia anticoagulante cronica (almeno 6 mesi); c) anamnesi di sanguinamento maggiore che abbia richiesto cure mediche entro 12 mesi dalla procedura indice; d) anamnesi di ictus (ischemico o emorragico); e) insufficienza renale (creatinina ≥2,0 mg/dl) o disfunzione renale (dipendente dalla dialisi); f) condizioni sistemiche associate a un aumentato rischio di sanguinamento (ad es., disturbi ematologici, inclusa una storia di trombocitopenia in atto o definita da una conta piastrinica <100.000/mm³ o qualsiasi disturbo della coagulazione noto associato ad un aumento del rischio di sanguinamento); g) anemia con emoglobina <11 g/dl. Lo stent XIENCE è stato impiantato in base allo standard di cura del centro. Non c'era alcuna restrizione angiografica sulla lunghezza della lesione, ma lo stent XIENCE più lungo consentito nello studio era di 38 mm. Il follow-up clinico è stato condotto a 1 mese, 3 mesi, 6 mesi e 12 mesi.

Lo studio XIENCE 28 comprendeva 58 centri negli Stati Uniti e in Canada (XIENCE 28 USA) e 52 centri al di fuori degli Stati Uniti (XIENCE 28 Global includeva centri in Europa e Asia).

In totale, 1605 pazienti con HBR sono stati sottoposti a PCI con lo stent XIENCE ed erano in DAPT (aspirina + inibitore del recettore P2Y12) per la procedura post-indice del primo mese (fino a 28 giorni). I pazienti sono stati valutati come "liberi a 1 mese" e idonei a interrompere P2Y12 a 1 mese per continuare la monoterapia con aspirina fino alla fine dello studio, se erano liberi da eventi (liberi da infarto miocardico, rivascolarizzazione coronarica ripetuta, ictus o trombosi certa/probabile dello stent) e aderivano alla DAPT (definita come nessuna interruzione della terapia per >7 giorni consecutivi) durante il primo mese dopo la procedura.

L'obiettivo dello studio era quello di dimostrare la non inferiorità dell'endpoint primario di tutte le cause di decesso o infarto del miocardio (IM; modificato secondo ARC) da 1 a 6 mesi dopo l'impianto dello stent XIENCE in pazienti HBR trattati con DAPT di 1 mese rispetto a un controllo storico, trattato con DAPT fino a 12 mesi, dopo la stratificazione in base al punteggio di propensione (PS). È stato utilizzato il metodo di stratificazione in base al PS per garantire un confronto equo tra XIENCE 28 e il controllo storico XIENCE V USA (XV USA). I pazienti degli studi XIENCE 28 e XV USA sono stati divisi in cinque sottogruppi (strati) in base al PS calcolato a seconda delle loro caratteristiche essenziali. Ai pazienti con PS simile è stato assegnato lo stesso sottogruppo. Per ogni sottogruppo sono stati quindi calcolati i tassi degli eventi. L'endpoint secondario principale era quello di mostrare la superiorità della DAPT di 1 mese per il sanguinamento maggiore (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] Tipo 2–5) da 1 a 6 mesi dopo l'impianto dello stent XIENCE in pazienti HBR, rispetto al controllo storico di XV USA dopo stratificazione in base al PS.

Caratteristiche basali dei pazienti e delle lesioni nella popolazione XIENCE 28 libera a 1 mese

Dei 1392 pazienti liberi a 1 mese, il 32,5% era di sesso femminile e l'età media era di 76 anni. In termini di criteri HBR, il 68,2% aveva 75 anni o più, il 47,4% soffriva di insufficienza renale, il 44,4% era in terapia anticoagulante orale, il 10,4% aveva un'anamnesi di ictus, il 3,3% aveva un'anamnesi di emorragia maggiore, il 14,5% soffriva di anemia e il 2,3% era affetto da trombocitopenia. I fattori di rischio con un'elevata prevalenza includevano ipertensione (84,7%) e dislipidemia (67,5%). In termini di condizioni cardiache, il 34,1% dei pazienti presentava una sindrome coronarica acuta (ACS) (infarto miocardico acuto senza sopraslivellamento del tratto ST [NSTEMI] o angina instabile) e il 65,9% era affetto da sindrome coronarica cronica. Nella maggioranza dei pazienti (80,3%) era stata trattata una singola lesione e la lunghezza media totale dello stent per paziente era di 27,2 ± 14,4 mm.

Analisi dell'endpoint primario

L'endpoint primario è stato raggiunto dimostrando che lo stent XIENCE è sicuro nei pazienti con HBR trattati con DAPT per 1 mese (almeno fino a 28 giorni) post-PCI. Sulla base del numero di pazienti e dei tassi osservati in ogni strato, i risultati mostrano un valore p di non inferiorità di 0,0005, che soddisfa il livello di significatività pre-specificato di 0,025. Il tasso medio stratificato in base al PS da 1 a 6 mesi per tutte le cause di decesso/IM nei pazienti liberi a 1 mese era del 3,5% in XIENCE 28 a fronte del 4,3% nel controllo storico XV USA (Tabella 16.3-1). Ciò ha dimostrato che il tasso composito a 1–6 mesi di tutti i decessi/tutti gli IM per il regime DAPT di 1 mese è non inferiore al regime DAPT di 12 mesi raccomandato nel controllo storico.

Analisi degli endpoint secondari principali

Il metodo di stratificazione in base al PS è stato utilizzato anche per confrontare il braccio di prova XIENCE 28 con il controllo storico per l'endpoint di sanguinamento BARC 2–5. Sulla base del numero dei pazienti e dei tassi osservati in ogni sottogruppo (strato), i risultati mostrano un valore p di superiorità di 0,1888, che non soddisfaceva il livello di significatività pre-specificato di 0,025. Anche se il livello di significatività non è stato raggiunto, il tasso medio di sanguinamento BARC 2–5 stratificato in base al PS da 1 a 6 mesi, nei pazienti liberi a 1 mese, era numericamente inferiore in XIENCE 28 rispetto al controllo storico (4,9% vs 5,9%, Tabella 16.3-1).

Tabella 16.3-1: Risultati degli endpoint primari e secondari sviluppati – Tutte le cause di decesso/IM e i sanguinamenti BARC 2–5 da 1 a 6 mesi nei pazienti liberi a 1 mese

	XIENCE 28 Pazienti liberi a 1 mese (N = 1392)	XIENCE V USA Pazienti liberi a 1 mese (N = 1411)	Valore p
Tutte le cause di decesso/IM	3,5%	4,3%	0,0005*
Emorragia BARC 2–5	4,9%	5,9%	0,1888**

- * Valore p di non inferiorità; il margine di non inferiorità e il livello significativo unilaterale sono rispettivamente del 2,5% e dello 0,025.
- ** Valore p di superiorità; il livello di significatività della superiorità è 0,025.

Altri endpoint secondari

Altri endpoint secondari analizzati in XIENCE 28 includevano i sanguinamenti BARC 3–5 e le trombosi dello stent da 1 a 6 mesi in pazienti liberi a 1 mese.

Sebbene non sia stato specificato in precedenza, la metodologia di stratificazione in base a PS è stata utilizzata per fornire un confronto equo dei tassi di sanguinamento BARC 3–5 tra XIENCE 28 e il controllo storico con XV USA. Questa analisi suggerisce migliori esiti di sanguinamento associati a una DAPT di 1 mese, rispetto alla DAPT di 12 mesi. Il tasso medio di sanguinamento BARC 3–5 stratificato per PS da 1 a 6 mesi, nei pazienti liberi a 1 mese, era numericamente inferiore in XIENCE 28 rispetto al controllo storico (2,2% vs 4,5%; Tabella 16.3-2).

Tabella 16.3-2: Analisi stratificata per PS del sanguinamento BARC 3–5 da 1 a 6 mesi in pazienti liberi a 1 mese

	XIENCE 28 Pazienti liberi a 1 mese (N = 1392)	XIENCE V USA Pazienti liberi a 1 mese (N = 1411)	Valore p*
Sanguinamento BARC 3–5 (tasso medio stratificato in base al PS)	2,2%	4,5%	0,0156

- * Valore p di superiorità; il livello di significatività della superiorità è 0,025. Analisi ad hoc.

Il tasso di trombosi dello stent accertato/probabile non stratificato in base al PS da 1 a 6 mesi, nei pazienti liberi a 1 mese, era 0,3% sia in XIENCE 28 che nei gruppi di controllo storici (Tabella 16.3-3).

Tabella 16.3-3: Trombosi dello stent da 1 a 6 mesi in pazienti liberi a 1 mese (analisi non stratificata per PS)

	XIENCE 28 Pazienti liberi a 1 mese (N = 1392)	XIENCE V USA Pazienti liberi a 1 mese (N = 1411)
Trombosi dello stent certa/probabile secondo ARC	0,3%	0,3%

17.0 MODALITÀ DI FORNITURA

Sterile – questo dispositivo è sterilizzato con gas ossido di etilene. Apirogeno. Non utilizzare se la confezione è aperta o danneggiata.

Questo dispositivo è monouso e non deve essere riutilizzato su un nuovo paziente poiché dopo il primo utilizzo le prestazioni risultano compromesse. Le modifiche di tipo meccanico, fisico e/o chimico, introdotte dall'uso ripetuto del dispositivo, dalla sua pulizia e/o dalla sterilizzazione, possono compromettere l'integrità del design e/o dei materiali, comportando la contaminazione del dispositivo dovuta alla presenza di fessure e/o spazi ristretti, riducendone la sicurezza e/o le prestazioni. L'assenza delle etichette originali può determinare l'uso scorretto del dispositivo ed eliminarne le caratteristiche di tracciabilità. L'assenza della confezione originale potrebbe causare danni al dispositivo, perdita di sterilità e rischio di lesioni per il paziente e/o l'operatore.

Contenuto – un (1) sistema di stent coronarico a rilascio di everolimus XIENCE PRO™S.

Conservazione – conservare in un luogo fresco, asciutto e al riparo dalla luce. Proteggere dalla luce. Non estrarre dalla scatola di cartone fino al momento dell'uso. Conservare a una temperatura di 25 °C (77 °F); escursioni ammesse tra 15 e 30 °C (59–86 °F).

XIENCE PRO™S

Sistema de Stent Coronário com Eluição de Everolimus

INFORMAÇÕES PARA OS RESPONSÁVEIS PELA PRESCRIÇÃO

Índice

1.0	DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO
	Tabela 1-1: Nome e tamanhos do produto
	Tabela 1-2: Composição do stent e do revestimento dos Stents Coronários com Eluição de Everolimus XIENCE PRO ^S
	Tabela 1-3: Especificações do dispositivo <i>in vitro</i>
2.0	INDICAÇÕES
3.0	APLICAÇÃO
4.0	UTILIZADOR PREVISTO E FORMAÇÃO DO UTILIZADOR
5.0	BENEFÍCIO CLÍNICO PREVISTO
6.0	CONTRAINDICAÇÕES
7.0	TEMPO DE VIDA ÚTIL DO DISPOSITIVO
8.0	AVISOS
9.0	LIMITAÇÕES
10.0	PRECAUÇÕES
	10.1 Manuseamento do stent
	10.2 Colocação do stent
	10.3 Utilização em conjunto com outros procedimentos
	10.4 Remoção do stent/sistema
	10.5 Pós-implantação
	10.6 Utilização em populações especiais
	10.6.1 Gravidez
	10.6.2 Lactação
	10.6.3 Utilização pediátrica
	10.7 Interações com medicamentos
	10.7.1 Interações com medicamentos ou outras substâncias
	10.7.2 Possibilidade de supressão imunológica
	10.7.3 Possibilidade de elevação de lipídios
	10.7.4 Gravidez
	10.7.5 Lactação
	10.8 Carcinogenicidade, genotoxicidade e toxicidade reprodutora
	10.9 Substâncias sujeitas a restrições
	10.10 Informação de segurança da ressonância magnética (RM)
11.0	POTENCIAIS EFEITOS ADVERSOS
12.0	COMUNICAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS
13.0	RESUMO DA SEGURANÇA E DO DESEMPENHO CLÍNICO
14.0	SELEÇÃO DOS PACIENTES E TRATAMENTO
	14.1 Individualização do tratamento
15.0	INFORMAÇÕES PARA UTILIZAÇÃO PELO MÉDICO
	15.1 Inspeção antes da utilização
	15.2 Materiais necessários
	15.3 Preparação
	15.3.1 Remoção da embalagem
	15.3.2 Irrigação do lúmen do fio-guia
	15.3.3 Preparação do sistema de entrega
	15.4 Procedimento de entrega
	15.5 Procedimento de implantação
	15.6 Procedimento de remoção
	15.7 Dilatação pós-implantação dos segmentos do stent
	15.8 Cartão de implante do paciente
16.0	ENSAIOS CLÍNICOS COM AS GAMAS DE PRODUTOS SPIRIT E XIENCE
	16.1 Ensaios clínicos pré-comercialização
	Tabela 16.1-1: Concessões de ensaios clínicos das gamas de produtos SPIRIT e XIENCE V (Pré-comercialização)
	Tabela 16.1-2: Resultados angiográficos dos ensaios clínicos da gama de produtos SPIRIT (Pré-comercialização)
	Tabela 16.1-3: Principais resultados clínicos a 1 ano dos ensaios clínicos da gama de produtos SPIRIT (Pré-comercialização)
	Tabela 16.1-4: Principais resultados clínicos dos ensaios clínicos da gama de produtos SPIRIT do último seguimento (Pré-comercialização)
	16.2 Ensaios clínicos pós-comercialização
	Tabela 16.2-1: Concessões de ensaios clínicos das gamas de produtos SPIRIT e XIENCE V (Pós-comercialização)
	Tabela 16.2-2: Principais resultados clínicos das gamas de produtos SPIRIT e XIENCE V (Pós-comercialização)
	16.3 Indicação relativa a DAPT durante um mês (tão curto quanto 28 dias)
	Tabela 16.3-1: Resultados dos parâmetros de avaliação primários e secundários acionados – Morte por todas as causas/Todos os EM e hemorragia BARC 2–5 após 1–6 meses em pacientes sem sintomas após 1 mês
	Tabela 16.3-2: Análise da PS estratificada de hemorragia BARC 3–5 após 1–6 meses em pacientes sem sintomas após 1 mês
	Tabela 16.3-3: Trombose do stent após 1–6 meses em pacientes sem sintomas após 1 mês (não estratificada segundo a PS)
17.0	APRESENTAÇÃO

1.0 DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO

O Sistema de Stent Coronário com Eluição de Everolimus (SSCEE) XIENCE PRO™S é um dispositivo médico que inclui:

Um Stent XIENCE PRO^S de liga de cobalto-cromo (CoCr) L-605 pré-montado que é revestido com duas camadas, uma camada primária e uma camada de matriz de fármaco. A camada primária é composta de poli(metacrilato de n-butilo) (PBMA), que é um polímero inativo para melhorar a aderência entre o stent e a camada de matriz de fármaco. A camada de matriz de fármaco é composta por um copolímero de polifluoreto de vinilideno-co-hexafluoropropileno (PVDF-HFP) misturado com o fármaco anti-proliferativo everolimus.

A gama de produtos é constituída por:

Tabela 1-1: Nome e tamanhos do produto

Nome do produto	UDI-DI básico	Diâmetro do stent (mm)	Comprimento do stent (mm)
XIENCE PRO ^S	8717648DES0001TC	2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

A massa do stent em liga de cobalto-cromo (CoCr) L-605, a dose disponível de everolimus e o teor de PVDF-HFP e PBMA no stent variam de acordo com o tamanho, como se segue:

Tabela 1-2: Composição do stent e do revestimento dos Stents Coronários com Eluição de Everolimus XIENCE PRO^S

Diâmetro do stent (mm)	Comprimento do stent (mm)	Massa do stent em liga de cobalto-cromo L-605 (mg)	Dose do fármaco (µg)	PVDF-HFP (µg)	PBMA (µg)
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	8	7,8	39	189	42
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	12	11,4	58	286	64
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	15	13,8	72	350	79
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	18	16,2	85	415	93
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	23	21,0	111	543	122
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	28	24,6	131	640	144
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	33	29,4	157	769	173
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	38	33,0	177	866	194
3,5, 4,0	8	11,1	53	261	59
3,5, 4,0	12	15,4	72	351	79
3,5, 4,0	15	20,6	99	485	109
3,5, 4,0	18	24,0	117	575	129
3,5, 4,0	23	29,2	145	709	159
3,5, 4,0	28	36,2	181	888	199
3,5, 4,0	33	41,3	209	1023	230
3,5, 4,0	38	46,5	236	1157	260

- Dois marcadores radiopacos, localizados por baixo do balão, marcam fluoroscopicamente o comprimento útil do balão e o comprimento do stent expandido.
- Dois marcadores do eixo proximal do sistema de entrega (95 cm e 105 cm proximalmente em relação à ponta distal) indicam a posição relativa do sistema de entrega relativamente à extremidade de um cateter-guia braquial ou femoral. O comprimento útil do cateter é de 145 cm.
- Uma alteração da cor do eixo indica a ranhura de saída do fio-guia.

Tabela 1-3: Especificações do dispositivo *in vitro*

Diâmetro do stent (mm)	Comprimento do stent (mm)	* Compatibilidade mínima com o cateter-guia (DI)	** Pressão nominal do stent <i>in vitro</i>		Pressão nominal de rebentamento (PNR)		Área isenta de stent (%)
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	84
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86

* Consulte as especificações do fabricante individual para o equivalente em French (F).

** Assure a colocação integral do stent (consulte a *Secção 15.5 Procedimento de implantação*). As pressões de implantação devem ser determinadas pelas características da lesão.

2.0 INDICAÇÕES

O Sistema de Stent Coronário com Eluição de Everolimus XIENCE PRO™S está indicado para melhorar o diâmetro luminal da artéria coronária nos seguintes casos:

- Pacientes com cardiopatia isquémica sintomática devido a lesões nativas, discretas, *de novo* da artéria coronária.
- Para restaurar o fluxo coronário em pacientes com enfarte agudo do miocárdio que se apresentam dentro do período de 12 horas após o início dos sintomas.
- Para o tratamento de pacientes com diabetes concomitante, síndrome coronária aguda, lesões duplas nos vasos (duas lesões em dois vasos epicárdicos diferentes), lesões presentes em vasos coronários pequenos; lesões onde o tratamento origina o aprisionamento dos ramos laterais (lesões com um ramo lateral <2 mm de diâmetro ou uma estenose ostial <50%); para o tratamento de pacientes idosos (idade ≥65) e para o tratamento de homens e mulheres.
- Para o tratamento de pacientes com elevado risco de hemorragia (HBR) com terapêutica antiplaquetária dupla (DAPT) durante um período tão curto quanto 28 dias.
- Para o tratamento de pacientes com uma reestenose dentro do stent em lesões da artéria coronária; lesões crónicas da artéria coronária com oclusão total (definidas como lesões da artéria coronária com um fluxo TIMI de 0 e uma duração superior a 3 meses); e lesões da bifurcação da artéria coronária.

Em todos os casos, o comprimento tratado de lesão deve ser inferior ao comprimento nominal do stent (8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm, 33 mm ou 38 mm) com um diâmetro do vaso de referência ≥2,00 mm e ≤4,25 mm.

3.0 APLICAÇÃO

O Sistema de Stent Coronário com Eluição de Everolimus XIENCE PRO™S destina-se a melhorar o diâmetro luminal da artéria coronária.

4.0 UTILIZADOR PREVISTO E FORMAÇÃO DO UTILIZADOR

Este dispositivo foi concebido para ser utilizado por um cardiologista de intervenção/radiologista de intervenção/cirurgião vascular ou outro médico com formação em técnicas de intervenção cardiovascular, num laboratório de cateterização cardíaca ou numa sala cirúrgica, utilizando equipamento de imagiologia, por meio de técnicas percutâneas ou corte cirúrgico para tratar o estreitamento aterosclerótico em artérias coronárias.

5.0 BENEFÍCIO CLÍNICO PREVISTO

Em seguida, são apresentados os benefícios clínicos previstos do Sistema de Stent Coronário com Eluição de Everolimus XIENCE PRO™S em indicações coronárias:

- Melhores resultados com a revascularização versus tratamento médico
- Melhores resultados com stents com eluição de fármaco da nova geração versus outros dispositivos de intervenção coronária percutânea (ICP)
- Sem aumento de risco isquémico, e risco diminuído de hemorragia grave (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] 3–5) com terapêutica antiplaquetária dupla (DAPT) mais curta para a população com elevado risco de hemorragia (HBR)

6.0 CONTRAINDICAÇÕES

O Sistema de Stent Coronário com Eluição de Everolimus XIENCE PRO™^S está contraindicado para utilização em:

- Pacientes com hipersensibilidade ou contraindicação ao everolimus ou compostos estruturalmente relacionados, ou hipersensibilidade conhecida aos componentes do stent (cobalto, cromo, níquel, tungstênio, polímero de metacrílico e fluoropolímero) ou com hipersensibilidade ao meio de contraste.
- Pacientes que não toleram o produto, incluindo alergia ou hipersensibilidade ao mesmo, anticoagulação do procedimento ou o regime antiplaquetário pós-procedimento.

7.0 TEMPO DE VIDA ÚTIL DO DISPOSITIVO

O Sistema de Stent Coronário com Eluição de Everolimus XIENCE PRO™^S é um dispositivo médico implantado para melhorar o diâmetro luminal da artéria coronária de vasos coronários com estenose parcial ou totalmente obstruídos (lesões de *novo* ou vasos com reestenose). O tempo de vida útil esperado do Sistema de Stent Coronário com Eluição de Everolimus XIENCE PRO^S é de, no mínimo, 10 anos.

Os Stents Coronários com Eluição de Everolimus XIENCE PRO^S não se destinam a ser removidos após a implantação.

8.0 AVISOS

- O Stent Coronário com Eluição de Everolimus XIENCE PRO™^S e o sistema de entrega são apenas para uma única utilização. Não reutilize, não reprocesse nem reesterilize. Atenção ao prazo de validade do produto especificado na embalagem. A reutilização, reprocessamento ou reesterilização pode comprometer a integridade estrutural do dispositivo e/ou do sistema de entrega e/ou provocar a falha do dispositivo, o que pode resultar em lesão, doença ou morte do paciente. A reutilização, reprocessamento ou reesterilização também pode criar um risco de contaminação do dispositivo e/ou causar infecção ou infecção cruzada do paciente, incluindo, mas não se limitando a, transmissão de doença(s) infecciosa(s) de um paciente para outro. A contaminação do dispositivo e/ou do sistema de entrega pode provocar lesões, doença ou morte do paciente.
 - A terapêutica antiplaquetária deve ser administrada após o procedimento (consulte a Seção 14.1 Individualização do tratamento).
 - Este produto não deve ser utilizado em pacientes com uma enorme probabilidade de não cumprirem a terapêutica antiplaquetária recomendada.
 - Uma vez que a utilização deste dispositivo engloba o risco associado de trombose do stent, complicações vasculares e/ou hemorragias, é necessário selecionar rigorosamente os pacientes.
 - Não se recomenda tratar pacientes com lesões que impeçam a insuflação total de um balão de angioplastia.
 - O Stent Coronário com Eluição de Everolimus XIENCE PRO^S é revestido com um revestimento de polímero e everolimus em todo o comprimento do stent para implantar. As porções distal e intermédia do dispositivo, a ponta e as partes cónicas do balão são revestidas com revestimento hidrofílico HYDROCOAT™.
- Consulte a Seção 15.3 Preparação para obter informações adicionais sobre a preparação e utilização deste dispositivo para garantir que apresenta o desempenho pretendido. O não cumprimento dos avisos desta rotulagem pode provocar danos no revestimento do dispositivo, o que pode exigir intervenção ou provocar efeitos adversos graves.

9.0 LIMITAÇÕES

A implantação do stent deve ser efetuada apenas por médicos com a formação apropriada.

10.0 PRECAUÇÕES

10.1 Manuseamento do stent

- A colocação do stent deve ser efetuada em centros onde possam ser prontamente realizadas cirurgias de urgência de enerto de bypass da artéria coronária (CABG).
- **A bolsa de alumínio não constitui uma barreira estéril.** A barreira estéril é assegurada pelo saco inicial interior (bolsa) no interior da bolsa de alumínio. **Apenas o conteúdo da bolsa interior deve ser considerado estéril. A superfície exterior da bolsa interior NÃO está estéril.**
- Para confirmar que a esterilidade foi mantida, verifique se a barreira estéril da embalagem interior não foi aberta ou danificada antes da utilização.
- É necessário controlar a ponta do cateter-guia durante a entrega e implantação do stent, e a remoção do balão. Antes da remoção do sistema de entrega do stent, confirme visualmente o esvaziamento completo do balão por fluoroscopia para evitar o movimento de entrada do cateter-guia no vaso e subsequentes lesões arteriais.
- Tenha especial cuidado para não manusear ou, de qualquer outra forma, danificar o stent dentro do balão. Isto é especialmente importante durante a remoção do cateter da embalagem, colocação sobre o fio-guia e avanço através do adaptador da válvula hemostática rotativa e do conector do cateter-guia.
- **Não manipule, toque ou manuseie o stent**, visto que isso pode causar danos no revestimento, situações de contaminação ou o deslocamento do stent do balão de entrega.
- Evite limpar o aparelho com gaze seca ou fazer uma limpeza excessiva do dispositivo, uma vez que isso pode danificar o revestimento do dispositivo.
- Evite utilizar álcool, soluções antissépticas ou outros solventes no pré-tratamento do dispositivo, uma vez que isso pode provocar alterações imprevisíveis no revestimento que poderão afetar a segurança e o desempenho do dispositivo.
- Evite mergulhar o Stent Coronário com Eluição de Everolimus XIENCE PRO™^S. Consulte as instruções na Seção 15.3.2 Irrigação do lúmen do fio-guia.
- Utilize apenas os meios adequados para insuflar o balão. Não utilize ar ou quaisquer meios gasosos para insuflar o balão, pois tal poderia provocar uma expansão irregular e dificultar a colocação do stent. Existe o potencial de causar uma embolia gasosa e/ou lesão dos vasos se for usado um meio gasoso e ocorrer a ruptura do balão.
- Após a utilização, este dispositivo, os seus acessórios e embalagens devem ser devidamente classificados para eliminação (por exemplo, risco biológico, material cortante, resíduos não perigosos, etc.) e cuidadosamente eliminados de acordo com os procedimentos da instituição e as leis e regulamentos aplicáveis.

10.2 Colocação do stent

- Utilize cateteres-guia com tamanhos do lúmen adequados para acomodar o sistema de entrega do stent.

- Não prepare ou insufe previamente o sistema de entrega antes da implantação do stent a não ser de acordo com o método indicado. Utilize a técnica de purga de balão descrita na Seção 15.3.3 Preparação do sistema de entrega.
- Se efetuar pré-dilatação, deve utilizar um tamanho de balão apropriado. O não cumprimento desta indicação pode aumentar a dificuldade da colocação do stent e provocar complicações processuais.
- A decisão de pré-dilatar a lesão usando um balão com o tamanho apropriado deve basear-se nas características do paciente e da lesão. A colocação direta do stent em lesões coronárias menos complexas com um dispositivo qualificado revelou ser tão eficaz e segura como a colocação do stent com pré-dilatação para comprimentos do dispositivo até 28 mm em ambientes do mundo real. Se for efetuada pré-dilatação, limite o comprimento da pré-dilatação pelo balão de ACTP de modo a evitar criar uma região de lesão no vaso que se localize fora dos limites do stent implantado.
- Ao introduzir o sistema de entrega no vaso, não induza pressão negativa no sistema de entrega. Isto pode provocar a deslocação do stent do balão.
- Não torça o cateter mais do que uma (1) volta completa.
- O implante de um stent pode conduzir à dissecação do vaso distal e/ou proximal ao stent e pode provocar o encerramento abrupto/oclusão total do vaso, requerendo uma intervenção adicional (cirurgia CABG, maior dilatação, colocação de stents adicionais, etc.).
- Um stent não expandido só pode ser retraído para o cateter-guia uma única vez. Um stent não expandido não deve ser reintroduzido na artéria depois de ter sido retraído para o cateter-guia. Não se deve executar qualquer movimento posterior de entrada e de saída através da ponta distal do cateter-guia, sob risco de danificar ou deslocar o stent ao retirar o mesmo de novo para o cateter-guia.
- Se for sentida qualquer resistência em qualquer momento durante a remoção do sistema de stent coronário não implantado, consulte os passos indicados na Seção 10.4 Remoção do stent/sistema.
- Não expanda o stent enquanto este não se encontrar corretamente posicionado no vaso (consulte a Seção 10.4 Remoção do stent/sistema).
- O diâmetro do balão insuflado do sistema utilizado para implantar o stent deve ser aproximadamente igual ao diâmetro do vaso. O sobredimensionamento do stent pode provocar a ruptura do vaso. Insufle o balão até à pressão nominal mínima para assegurar a expansão completa do stent.
- Não exceda a pressão nominal de rebentamento (PNR) conforme indicado no rótulo do produto. Controle as pressões do balão durante a insuflação. A utilização de pressões superiores às especificadas no rótulo do produto pode provocar a ruptura do balão com possíveis danos e dissecação da íntima.
- Embora o balão do sistema de entrega do stent seja suficientemente forte para expandir o stent sem ruptura, um rasgo no balão circumferencial distal ao stent e antes da expansão completa do stent poderia fazer com que o balão ficasse amarrado ao stent, exigindo a remoção cirúrgica. Em caso de ruptura do balão, este deve ser retraído e, se necessário, deve ser trocado um novo cateter para dilatação sobre o fio-guia para completar a expansão do stent.
- Não dilate o stent para além dos limites indicados na Seção 15.5 Procedimento de implantação.
- Quando realizada, a pós-dilatação deve ser efetuada a alta pressão com um balão não deformável.
- A insuficiente expansão do stent pode provocar o movimento do mesmo. É preciso ter cuidado ao dimensionar devidamente o stent de modo a garantir que o mesmo está em contacto completo com a parede arterial aquando da desinsuflação do balão. Exerça o máximo cuidado para assegurar que o stent não está insuficientemente dilatado. Consulte a Seção 15.0 Informações para utilização pelo médico.
- A colocação do stent pode potencialmente comprometer a patência de um ramo lateral.
- Os métodos de extração do stent (uso de fios-guia adicionais, ganchos e/ou pinças) podem provocar danos adicionais à estrutura vascular coronária e/ou ao local de acesso vascular. As complicações podem incluir hemorragia, hematoma ou pseudoaneurisma.
- Ao tratar lesões múltiplas no mesmo vaso, aplique o stent na lesão distal antes de colocar o stent na lesão proximal. A colocação dos stents por esta ordem evita a possibilidade de cruzar o stent proximal durante a colocação do stent distal e reduz a hipótese de danificar ou deslocar o stent proximal.
- Certifique-se de que a área do stent cobre toda a lesão/local de dissecação e que não existem espaços entre os stents.
- Quando forem necessários vários stents com eluição do fármaco, só devem ser usados materiais de stent com composição semelhante (por ex., Sistema de Stent Coronário com Eluição de Everolimus XIENCE™ com o substrato de stent de cobalto-cromo idêntico e revestimento de polímero com eluição de fármaco idêntico). A potencial interação com outros stents com eluição de fármaco ou stents revestidos não foi avaliada e deve ser evitada. A colocação de vários stents de metais diferentes em contacto entre si pode aumentar o potencial da corrosão *in vivo*, ainda que não tenha sido observado qualquer aumento aparente da corrosão nos testes de corrosão *in vitro* com um stent de liga de CoCr L-605 em combinação com um stent de aço inoxidável 316L.
- O grau de exposição do paciente ao fármaco e ao polímero está diretamente relacionado com o número de stents implantados. Um paciente pode receber até quatro stents XIENCE PRO^S ou outros stents coronários com eluição de everolimus da gama de Stents XIENCE (ou seja, XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Expedition™, XIENCE Alpine™, XIENCE Sierra™ e XIENCE Skypoint™) de ≤38 mm consoante o número de vasos tratados e o comprimento da lesão. Os pacientes que receberem stents de emergência receberão stents adicionais da gama XIENCE. A utilização de múltiplos stents da gama XIENCE resultará na administração de maiores quantidades de fármaco e polímero ao paciente.
- Ainda não foram estabelecidas a segurança e eficácia dos Stents XIENCE PRO^S em pacientes com braquiterapia prévia da lesão-álvo ou a utilização de braquiterapia para a reestenose num local tratado com Stents XIENCE PRO^S. A braquiterapia vascular e o Stent XIENCE PRO^S implantado alteram a remodelação arterial. O potencial efeito combinado na remodelação arterial por estes dois tratamentos é desconhecido.

10.3 Utilização em conjunto com outros procedimentos

- Embora a preparação do vaso em lesões complexas possa incluir a utilização de diversos dispositivos mecânicos de aterectomia, a segurança e eficácia dos stents XIENCE PRO^S não foram formalmente estabelecidas em ensaios clínicos com a

utilização de dispositivos mecânicos de aterectomia (cateteres direcionais para aterectomia, cateteres rotativos para aterectomia) ou cateteres laser para angioplastia.

10.4 Remoção do stent/sistema

- **Remoção do sistema de entrega do stent antes da implantação do stent:** Se for necessário remover um sistema de stent antes da implantação, deve certificar-se de que o cateter-guia se encontra posicionado coaxialmente em relação ao sistema de entrega do stent, e remova cuidadosamente o sistema de entrega do stent para dentro do cateter-guia. Deve remover o sistema de entrega do stent e o cateter-guia como uma unidade única se sentir resistência invulgar a qualquer altura ao retirar o stent para dentro do cateter-guia. Esta ação deve ser efetuada sob visualização direta com fluoroscopia.
- **Remoção do sistema de entrega do stent/balão de pós-dilatação do stent implantado:**
 1. Esvazie o balão, aplicando uma pressão negativa no dispositivo de insuflação. Os balões de maior dimensão e comprimento demoram mais tempo (até 30 segundos) a esvaziar do que os balões menores e mais curtos. Confirme o esvaziamento do balão sob fluoroscopia e aguarde mais 10–15 segundos.
 2. Posicione o dispositivo de insuflação na pressão "negativa" ou "neutra".
 3. Estabilize a posição do cateter-guia e ancore na sua devida posição. Mantenha a colocação do fio-guia através do segmento do stent.
 4. Remova suavemente o sistema de entrega do stent/balão de pós-dilatação ao aplicar uma pressão lenta e estável.
 5. Aperte a válvula hemostática rotativa.

Notas:

- 1) Se sentir resistência ao remover o cateter do stent implantado, siga os passos abaixo para melhorar o recondicionamento do balão:
 - o Insufle novamente o balão até à pressão nominal, desinsufle e altere a pressão para o valor neutro.
 - o Repita os passos 1 a 5 acima.
- 2) Depois da remoção bem-sucedida do balão do stent implantado, deve remover o sistema como uma unidade única se sentir resistência invulgar a qualquer altura ao retirar o sistema de entrega do stent ou balão de pós-dilatação para dentro do cateter-guia.
- O não cumprimento destes passos e/ou a aplicação de força excessiva no sistema de entrega poderá potencialmente resultar na perda ou em danos no stent e/ou nos componentes do sistema de entrega.
- Se for necessário manter a posição do fio-guia para o subsequente acesso à artéria/lesões, deixe o fio-guia posicionado e retire todos os outros componentes do sistema.

10.5 Pós-implantação

- Se necessário, para cruzar um stent recém-implantado com um fio-guia, balão, sistema de entrega ou cateteres de imagiologia, tenha cuidado para não danificar a geometria do stent.
- A reestenose subsequente pode requerer a dilatação repetida do segmento da artéria que contém o stent. São desconhecidos, até à data, os resultados a longo prazo após uma dilatação repetida dos stents.
- Se o paciente necessitar de imagiologia, consulte a Seção 10.10 Informação de segurança da ressonância magnética (RM).

10.6 Utilização em populações especiais

10.6.1 Gravidez

Gravidez Categoria C: Consulte a Seção 10.7.4 Gravidez. Não existem estudos adequados relacionados com o everolimus ou o Stent XIENCE PRO^S em grávidas. Os efeitos no feto em desenvolvimento não foram estudados¹.

Este produto não foi testado em grávidas ou homens que pretendam ter filhos.

O Stent XIENCE PRO^S só deve ser utilizado em grávidas se os potenciais benefícios do stent ultrapassarem os potenciais riscos.

10.6.2 Lactação

Consulte a Seção 10.7.5 Lactação. Desconhece-se se o everolimus é distribuído no leite materno. Deverá ser tomada a decisão de interromper ou não a amamentação antes da implantação do stent, tendo em conta a importância do stent para a mãe.

10.6.3 Utilização pediátrica

A segurança e a eficácia do Stent Coronário com Eluição de Everolimus XIENCE PRO^S em indivíduos pediátricos não foram formalmente estabelecidas.

10.7 Interações com medicamentos

10.7.1 Interações com medicamentos ou outras substâncias

O everolimus é extensamente metabolizado pelo citocromo P4503A4 (CYP3A4) no fígado e, em certo nível, na parede do intestino, e é um substrato da glicoproteína P de contra-transporte (Pgp). Assim, a absorção e subsequente eliminação do everolimus podem ser influenciadas por fármacos que afetem também as vias de CYP3A4 e Pgp. Existem diversos medicamentos que afetam o metabolismo do everolimus e podem ocorrer também interações com outros medicamentos.

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa com o Stent XIENCE PRO^S devido à exposição limitada ao everolimus eluído pelo stent. Por este motivo, ao decidir colocar o Stent XIENCE PRO^S num paciente que esteja a tomar um medicamento que se sabe que interage com o everolimus ou ao decidir iniciar a terapêutica com esse medicamento num paciente que recebeu recentemente o Stent XIENCE PRO^S, deve ser considerada a possibilidade de ocorrência de interações medicamentosas sistémicas e locais na parede do vaso.

O everolimus, quando prescrito como medicação oral, poderá interagir com os seguintes medicamentos ou alimentos incluindo o seguinte, entre outros:

- Inibidores da isozima CYP3A4/glicoproteína P
 - o Agentes antifúngicos (por ex., fluconazol, cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol)
 - o Antibióticos macrolídeos (por ex., eritromicina, claritromicina, telitromicina)
 - o Bloqueadores do canal de cálcio (por ex., verapamil, nifedipina, diltiazem)

¹ Certican® RCM do Reino Unido, Afintor® RCM do Reino Unido, Votubia® RCM do Reino Unido, Afintor® Rotulagem dos EUA e Zortress® Rotulagem dos EUA. Consulte www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu e www.fda.gov para obter as versões mais recentes destes RCM/Rotulagem.

- o Inibidores da protease (por ex., ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir)
- o Outros (por ex., ciclosporina, nefazodona, cisaprida, metoprololamida, bromocriptina, cimetiđina, danazol, sildenafil, terfenadina, astemizol, toranja/sumo de toranja, dipixina)
- Indutores da isozima CYP3A4/glicoproteína P
 - o Antibióticos (por ex., rifampina, rifabutina, ciprofloxacina, ofloxacina)
 - o Anticonvulsivantes (por ex., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína)
 - o Inibidores da transcriptase reversa não nucleósídeos (NNRTI) (por ex., efavirenz, nevirapina)
 - o Glucocorticóides (por ex., dexametasona, prednisona, prednisolona)
 - o Inibidores da HMG-CoA redutase (por ex., sinvastatina, lovastatina)
 - o Outros (por ex., hipericão)

Consulte o mais recente folheto do fármaco everolimus para obter informações mais detalhadas acerca da interação com medicamentos¹.

10.7.2 Possibilidade de supressão imunológica

O everolimus, o ingrediente ativo do Stent XIENCE PRO[®], é um agente imunossupressor. Não foi observada supressão imunológica na gama de produtos SPIRIT e XIENCE de ensaios clínicos. Contudo, para pacientes que recebem vários stents XIENCE PRO[®] em simultâneo, pode ser possível que concentrações sistémicas de everolimus se aproximem temporariamente de níveis imunossupressores, em especial nos pacientes que também sofrem de insuficiência hepática ou que estão a tomar medicamentos inibidores do CYP3A4 ou da glicoproteína P. Por este motivo, deve ser prestada particular atenção aos pacientes que estão a tomar outros agentes imunossupressores ou em risco de supressão imunológica.

10.7.3 Possibilidade de elevação de lípidos

A utilização de everolimus oral em pacientes com transplante renal e carcinoma de células renais avançado foi associada a um aumento dos níveis de colesterol e de triglicéridos no soro, o que em alguns casos exigiu tratamento. O efeito foi observado em ambas as terapêuticas orais prolongadas de baixa e alta dose de uma maneira relacionada com a dose. Quando utilizado de acordo com as indicações de utilização, prevê-se que a exposição a concentrações sistémicas de everolimus do Stent XIENCE PRO[®] seja significativamente mais baixa do que a exposição à concentração normalmente obtida em pacientes transplantados. Não foi observado um aumento dos níveis de colesterol e de triglicéridos no soro nos ensaios clínicos da gama de produtos SPIRIT e XIENCE. A administração de everolimus por via oral em combinação com ciclosporina foi associada a um aumento dos níveis de colesterol e de triglicéridos no soro.

10.7.4 Gravidez

Gravidez Categoria C: Não existem estudos adequados relacionados com o everolimus ou o Stent XIENCE PRO[®] em grávidas.

Os efeitos no feto em desenvolvimento não foram estudados¹. Os efeitos de um stent semelhante, o XIENCE V, no desenvolvimento pré-natal e pós-natal de ratos não foram diferentes dos efeitos sofridos nos grupos de controlo (consulte a *Secção 10.8 Carcinogenicidade, genotoxicidade e toxicidade reprodutora*). Quando administrado em doses orais de 0,1 mg/kg ou superiores em animais, o everolimus demonstrou efeitos tóxicos para a reprodução, incluindo embrião/fetotoxicidade.

Recomenda-se a iniciação de um método anticoncepcional eficaz antes de implantar um Stent XIENCE PRO[®] e continuar a utilizar esse método durante um ano pós-implantação. Embora não existam contraindicações, desconhecem-se atualmente os riscos e efeitos sobre a função reprodutora¹.

10.7.5 Lactação

Desconhece-se se o everolimus é distribuído no leite materno. Os perfis de farmacocinética e de segurança do everolimus não foram determinados em bebés. Consequentemente, as mães devem ser informadas das possíveis reações adversas graves ao everolimus em lactentes. Antes da implantação do Stent XIENCE PRO[®], deverão ser tomadas decisões de interromper ou não a amamentação ou conduzir um procedimento alternativo.

10.8 Carcinogenicidade, genotoxicidade e toxicidade reprodutora

A carcinogenicidade, genotoxicidade e toxicidade reprodutora do Stent XIENCE PRO[®] não foram avaliadas; contudo, foram realizados estudos de carcinogenicidade e teratologia de longa duração com o Stent XIENCE V semelhante. Os resultados dos testes do Stent XIENCE V, como descrito abaixo, são aplicáveis ao stent do Sistema de Stent Coronário com Eluição de Everolimus XIENCE PRO[®], devido à conceção semelhante do stent, aos materiais do sistema de entrega e à tecnologia de revestimento do stent idêntica.

Foi realizado um estudo de carcinogenicidade de 26 semanas para avaliar o potencial carcinogénico dos Stents XIENCE V após o implante subcutâneo em ratos transgénicos. No decorrer do estudo, não houve qualquer observação clínica anormal que sugerisse um efeito carcinogénico do grupo de teste (Stent XIENCE V). O grupo de teste não demonstrou um aumento da incidência de lesões neoplásicas quando comparado com o grupo de controlo negativo. Contudo, os grupos de controlo positivo e experimental positivo demonstraram aumentos notáveis na incidência de lesões neoplásicas em comparação com o grupo de teste ou o grupo de controlo negativo. Com base nos resultados deste estudo, o Stent XIENCE V não parece ser carcinogénico quando implantado em ratos transgénicos durante 26 semanas.

Foram realizados estudos de genotoxicidade no Stent XIENCE V em células e bactérias de mamíferos. Estes estudos incluíram mutações genéticas em bactérias (Teste de Ames), mutações genéticas em células de mamíferos (aberração cromossómica), teste de clastogenicidade em células de mamíferos e teste de micronúcleos de eritrócitos em mamíferos. Com base nos resultados destes estudos, o Stent XIENCE V não é genotóxico.

Além disso, foi realizado um estudo de toxicidade reprodutora (teratologia) em ratos fêmea Sprague-Dawley. O Stent XIENCE V não afetou a fertilidade nem a capacidade reprodutora dos ratos fêmea Sprague-Dawley. Não houve diferença estatística entre o produto em estudo (Stent XIENCE V) e o sistema de controlo em termos de qualquer um dos parâmetros avaliados. O produto em estudo não teve efeito no tamanho da ninhada e não causou o aumento da mortalidade *in utero*. Além disso, o Stent XIENCE V não causou nenhuma toxicidade reprodutora nas crias neste estudo.

10.9 Substâncias sujeitas a restrições

Um ou mais componentes deste dispositivo contém a seguinte substância definida como CMR 1B numa concentração superior a 0,1% em massa:

Cobalto; N.º Chemical Abstracts Service (CAS) 7440-48-4; N.º CE 231-158-0

Os conhecimentos científicos atuais suportam que os dispositivos médicos fabricados com ligas de cobalto e de aço inoxidável contendo cobalto não provocam um risco acrescido de cancro ou efeitos adversos no sistema reprodutor.

10.10 Informação de segurança da ressonância magnética (RM)

Testes não clínicos demonstraram que o Stent XIENCE PRO[®], em configurações únicas e sobrepostas com até 71 mm de comprimento, é condicionado ao ambiente de ressonância magnética. Um paciente com este dispositivo pode efetuar um exame imagiológico em segurança num sistema de RM sob as seguintes condições:

- Campo magnético estático de 1,5 Tesla ou 3 Tesla
- Taxa de variação máxima do gradiente de 200 T/m/s por eixo
- Campo de gradiente espacial máximo de 3000 gauss/cm (30 T/m)
- Taxa de absorção específica (SAR) máxima média de corpo inteiro reportada pelo sistema de RM de 2,0 W/kg (modo operacional normal)

Nas condições de exame definidas acima, é esperado que o Stent XIENCE PRO[®] produza um aumento máximo da temperatura de menos de 4,5 °C após 15 minutos de exame contínuo.

Em testes não clínicos, o artefacto da imagem causado pelo dispositivo prolonga-se cerca de 6 mm desde o Stent XIENCE PRO[®] quando obtida uma imagem através de uma sequência de impulsos de eco de gradiente ou spin eco e um sistema de RM de 3 Tesla.

O Stent XIENCE PRO[®] não deverá migrar neste ambiente de ressonância magnética. Não foram efetuados testes não clínicos com forças de campo superiores a 3 Tesla para avaliar a migração ou aquecimento do stent. É possível efetuar um exame de ressonância magnética de 1,5 ou 3 Tesla imediatamente após a implantação do Stent XIENCE PRO[®].

11.0 POTENCIAIS EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos adversos que podem ser associados aos procedimentos de tratamento da ICP e à utilização de um stent nas artérias coronárias nativas incluem, entre outros, os seguintes:

- Reação alérgica ou hipersensibilidade ao látex, agente de contraste, anestesia, materiais do dispositivo (cobalto, cromo, níquel, tungsténio, polímero de metacrílico e fluoropolímero) e frações medicamentosas ao everolimus ou a fármacos anticoagulantes ou antiplaquetários
- Complicações de acesso vascular que possam exigir transfusão ou reparação do vaso, incluindo:
 - o Reações no local do cateter
 - o Hemorragia (equimose, ressecção, hematoma, hemorragia, hemorragia retroperitoneal)
 - o Fistula arteriovenosa, pseudoaneurisma, aneurisma, dissecção, perfuração/rutura
 - o Embolia (de ar, tecido, placa, material trombótico ou dispositivo)
 - o Lesão nervosa periférica
 - o Isquemia periférica
- Complicações na artéria coronária que podem exigir intervenção adicional, incluindo:
 - o Oclusão total ou fecho abrupto
 - o Fistula arteriovenosa, pseudoaneurisma, aneurisma, dissecção, perfuração/rutura
 - o Prolapso do tecido/alterações na placa
 - o Embolia (de ar, tecido, placa, material trombótico ou dispositivo)
 - o Trombose coronária ou na zona do stent (aguda, subaguda, tardia, muito tardia)
 - o Estenose ou reestenose
- Complicações pericárdicas que possam exigir intervenção adicional, incluindo:
 - o Tamponamento cardíaco
 - o Efusão pericárdica
 - o Pericardite
- Arritmias cardíacas (incluindo distúrbios da condução específicos, arritmias auriculares e ventriculares específicas)
- Doenças cardíacas isquémicas, incluindo:
 - o Isquemia miocárdica
 - o Enfarte do miocárdio (incluindo agudo)
 - o Espasmo da artéria coronária
 - o Angina de peito instável ou estável
- Trombose/acidente vascular cerebral (AVC) e ataque isquémico transitório (AIT)
- Falências dos órgãos do sistema:
 - o Paragem cardiorrespiratória
 - o Insuficiência cardíaca
 - o Falência cardiopulmonar (incluindo edema pulmonar)
 - o Insuficiência/falência renal
 - o Choque

- Hemorragia
- Distúrbios das células sanguíneas (incluindo trombocitopenia induzida por heparina [TTH])
- Hipotensão/hipertensão
- Infecção
- Náuseas e vômitos
- Palpitações, tonturas e síncope
- Dores torácicas
- Febre
- Dor
- Morte

Os efeitos adversos associados à administração oral diária de everolimus em doses que variam de 1,5 mg a 10 mg diários encontram-se listados no Resumo das Características do Medicamento (RCM) e rotulagem do fármaco¹. Os riscos descritos abaixo incluem os efeitos adversos previstos relevantes para a população cardíaca mencionada nas secções de contraindicações, avisos e precauções da rotulagem/RCM do fármaco everolimus e/ou observados em incidências ≥10% nos ensaios clínicos com everolimus oral para indicações diferentes. Consulte os RCM e a rotulagem¹ dos medicamentos para obter informações mais detalhadas acerca de efeitos adversos menos frequentes:

- Dores abdominais
- Anemia
- Angioedema (maior risco com a utilização concomitante do inibidor da enzima conversora da angiotensina [ACE])
- Eventos trombóticos arteriais

- Hemorragias e coagulopatia (incluindo síndrome hemolítica urémica [SHU], púrpura trombocitopénica trombótica [TTP] e microangiopatia trombótica – maior risco com a utilização concomitante de ciclosporina)

- Obstipação
- Tosse
- Diabetes mellitus
- Diarreia
- Dispnéia
- Toxicidade embrionária/fetal
- Eritema
- Eritroderma
- Cefaleia
- Trombose da artéria hepática (TAH)
- Distúrbios hepáticos (incluindo hepatite e icterícia)
- Hipersensibilidade à substância ativa do everolimus ou a outros derivados da rapamicina
- Hipertensão
- Infecção (infecções bacterianas, fúngicas, virais ou protozoárias, incluindo infecções com agentes patogénicos oportunistas). Nefropatia associada ao pivomavírus (NAPV), leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada ao vírus JC, infecções fatais e sépsis foram efeitos adversos notificados nos pacientes tratados com everolimus oral.
- Trombose renal arterial e venosa
- Alterações dos testes laboratoriais (elevações da creatinina sérica, proteinúria, hipocalcemia; hipercalemia; hiperglicemia, dislipidemia incluindo hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia; anomalias no teste da função hepática; diminuições da hemoglobina, linfócitos, neutrófilos e plaquetas)
- Linfoma e cancro da pele
- Infertilidade masculina
- Irregularidades menstruais
- Náuseas
- Nefrotoxicidade (em combinação com ciclosporina)
- Pneumonite não infecciosa (incluindo doença intersticial pulmonar)
- Úlceras orais
- Dor
- Pancreatite
- Efusão pericárdica
- Edema periférico
- Efusão pleural
- Pneumonia
- Pirexia
- Erupção cutânea
- Insuficiência renal
- Infecção das vias respiratórias superiores
- Infecção do trato urinário
- Tromboembolia venosa
- Vômitos
- Complicações de cicatrização de feridas (incluindo infecções de feridas e linfocelo)

12.0 COMUNICAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS

O utilizador e/ou paciente deve comunicar qualquer incidente grave que tenha ocorrido relacionado com o Sistema de Stent Coronário com Eluição de Everolimus XIENCE PRO[™] ao fabricante e à autoridade competente do Estado-Membro europeu onde o utilizador e/ou paciente reside.

13.0 RESUMO DA SEGURANÇA E DO DESEMPENHO CLÍNICO

Está disponível um resumo de segurança e desempenho clínico (SSCP) deste dispositivo em <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Procure o dispositivo usando a UDI-DI básica indicada na Tabela 1-1. É aqui que se encontra o SSCP após o lançamento da base de dados europeia sobre dispositivos médicos (EUDAMED).

14.0 SELEÇÃO DOS PACIENTES E TRATAMENTO

14.1 Individualização do tratamento

Os riscos e benefícios descritos acima devem ser tidos em consideração para cada paciente antes da utilização de um dispositivo da gama de SSCEE XIENCE[™]. Os fatores de seleção dos pacientes a considerar devem incluir o risco da terapêutica antiplaquetária. Devem ser especialmente considerados os pacientes que tenham sofrido de gastrite ou úlcera péptica recente.

Devem ser usados fármacos antiplaquetários em combinação com o SSCEE XIENCE, de acordo com as diretrizes do American College of Cardiology, da American Heart Association e da Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (ACC/AHA/SCAI) e diretrizes da European Society of Cardiology (ESC). Os médicos devem consultar as informações dos substanciais indícios clínicos sobre os stents XIENCE, juntamente com a literatura atual sobre stents com eluição de fármaco, diretrizes atuais bem como ter em conta as necessidades específicas de cada paciente para determinar o regime antiplaquetário/ anticoagulante específico para os seus pacientes na prática geral.

Recomenda-se o cumprimento das atuais diretrizes de descontinuação da terapêutica antiplaquetária dupla (DAPT). Cabe ao médico responsável pelo tratamento interromper ou descontinuar a DAPT, tendo em conta a condição do paciente individual. Caso seja necessária uma interrupção ou descontinuação inesperada da DAPT a qualquer altura passado um mês após a implantação do Stent coronário XIENCE, os dados recolhidos ao longo de dois anos no âmbito dos ensaios clínicos coronários com a gama XIENCE revelam baixas taxas de trombose do stent, não tendo sido observado qualquer aumento do risco de trombose do stent. Além disso, a gama de Stents XIENCE tem demonstrado baixas taxas de trombose de stents de 1–6 meses em pacientes com HBR com 1 mês (tão curto quanto 28 dias) de duração da DAPT pós-ICP.

O cumprimento das recomendações antiplaquetárias após o procedimento por parte do paciente é muito importante. A descontinuação prematura da medicação antiplaquetária prescrita pode originar um maior risco de trombose, enfarte do miocárdio ou morte. Antes da ICP, caso esteja previsto um procedimento cirúrgico ou dentário que exija a descontinuação precoce da terapêutica antiplaquetária, o responsável pela intervenção e o paciente devem considerar cuidadosamente se um stent com eluição de fármaco e a terapêutica antiplaquetária recomendada associada ao mesmo são a escolha apropriada de ICP. Na sequência da ICP, se um procedimento cirúrgico ou dentário for recomendado, os riscos e benefícios do procedimento devem ser ponderados em relação ao possível risco associado à descontinuação precoce da terapêutica antiplaquetária.

¹ Certican[®] RCM do Reino Unido, Afintor[®] RCM do Reino Unido, Votubia[®] RCM do Reino Unido, Afintor[®] Rotulagem dos EUA e Zortress[®] Rotulagem dos EUA. Consulte www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu e www.fda.gov para obter as versões mais recentes destes RCM/Rotulagem.

Os pacientes que necessitem de uma descontinuação precoce da terapêutica antiplaqueatária, secundária a uma hemorragia ativa significativa, devem ser monitorizados cuidadosamente para detecção de eventos cardíacos e, quando estabilizados, devem reiniciar a terapêutica antiplaqueatária o mais depressa possível ao critério do médico responsável pelo tratamento.

15.0 INFORMAÇÕES PARA UTILIZAÇÃO PELO MÉDICO

15.1 Inspeção antes da utilização

1. Inspeccione cuidadosamente a embalagem estéril antes da abertura e verifique se existem danos na barreira estéril. Não utilize se a integridade da embalagem estéril estiver comprometida.
2. Não utilize após o prazo de validade.
3. Rasgue a bolsa de alumínio e remova a bolsa interior.

Nota: O exterior da bolsa interior NÃO está estéril. Abra a bolsa interior e passe ou lague o produto dentro do campo estéril utilizando uma técnica asséptica.

4. Antes de utilizar o SSCÉE XIENCE PRO™^S, retire cuidadosamente o sistema da embalagem e inspecione para ver se apresenta dobras, nós ou outros danos. Tenha em atenção que o stent não deve avançar para além dos marcadores radiopacos do balão. Não utilize, se forem observados quaisquer defeitos. Porém, não manipule, toque ou manuseie o stent, visto que isso pode causar danos no revestimento, situações de contaminação ou deslocamento do stent do balão de entrega.

Nota: Não continue a utilizar o cateter se o eixo proximal de aço inoxidável tiver sido dobrado ou torcido a qualquer altura durante a utilização do SSCÉE XIENCE PRO^S.

15.2 Materiais necessários

- Bainha arterial apropriada
- Cateter(es)-guia apropriado(s)
- 2-3 seringas (10-20 cc)
- 1000 u/500 cc de soro fisiológico normal heparinizado (HepNS)
- Válvula hemostática rotativa com diâmetro interno mínimo (2,44 mm [0,096 pol.])
- Fio-guia de 0,36 mm (0,014 pol.) x 175 cm (comprimento mínimo)
- Dispositivo de torção
- Introduztor de fio-guia
- Contraste diluído a 1:1 com soro fisiológico normal heparinizado
- Dispositivo de insuflação
- Balão de angioplastia com pré-dilatação de tamanho apropriado
- Balão de angioplastia não deformável com pós-dilatação de tamanho apropriado
- Torneira de três vias
- Fármacos anticoagulantes e antiplaqueatórios apropriados

15.3 Preparação

15.3.1 Remoção da embalagem

Nota: A bolsa de alumínio não constitui uma barreira estéril. A barreira estéril é assegurada pelo saco inicial Interior (bolsa) no interior da bolsa de alumínio. Apenas o conteúdo da bolsa interior deve ser considerado estéril. A superfície exterior da bolsa interior NÃO está estéril.

1. Remova cuidadosamente o sistema de entrega da sua tubagem protetora para preparação do sistema de entrega. Se utilizar um sistema de troca rápida (RX), não dobre ou torça o hipotubo ao remover.
2. Para remover o mandril do produto e a bainha protetora do stent, segure o cateter na zona proximal em relação ao stent (no lado da união proximal do balão) e, com a outra mão, segure o protetor do stent e remova-o suavemente na direção distal. Não utilize este produto e substitua por outro se sentir resistência invulgar ao remover o mandril do produto e a bainha do stent. Siga o procedimento de devolução de produtos para o dispositivo não utilizado.

15.3.2 Irrigação do lúmen do fio-guia

1. Lave o lúmen do fio-guia com HepNS até que o fluido saia pela ranhura de saída do fio-guia.

Nota: Evite a manipulação do stent ao lavar o lúmen do fio-guia, visto que isso pode perturbar a colocação do stent no balão.

15.3.3 Preparação do sistema de entrega

1. Prepare um dispositivo de insuflação/seringa com um meio de contraste diluído.
2. Encaixe um dispositivo de insuflação/seringa na torneira; encaixe depois na porta de insuflação do produto. Não dobre o hipotubo do produto ao ligar ao dispositivo de insuflação/seringa.
3. Com a ponta para baixo, oriente o sistema de entrega verticalmente.
4. Abra a torneira para o sistema de entrega; aplique uma pressão negativa durante 30 segundos; solte para uma posição neutra para encher com o meio de contraste.
5. Feche a torneira para o sistema de entrega; purgue todo o ar do dispositivo de insuflação/seringa.
6. Repita os passos 3 a 5 até que todo o ar seja expelido. Não utilize o produto se as bolhas persistirem.
7. Se tiver utilizado uma seringa, ligue um dispositivo de insuflação preparado à torneira.
8. Abra a torneira para o sistema de entrega.
9. Mantenha na posição neutra.

Nota: Não induza pressão negativa sobre o sistema de entrega quando o introduzir no vaso. Isto pode provocar a deslocação do stent do balão.

Nota: Se observar ar no eixo, repita os passos 3 a 5 na Seção 15.3.3 Preparação do sistema de entrega, para evitar a expansão irregular do stent.

15.4 Procedimento de entrega

1. Prepare o local de acesso vascular de acordo com a prática padrão.
2. A decisão de pré-dilatar a lesão usando um balão com o lúmen apropriado deve basear-se nas características do paciente e da lesão. **Se for efetuada pré-dilatação**, limite o comprimento da pré-dilatação pelo balão de ACTIP de modo a evitar criar uma região de lesão no vaso que se localize fora dos limites do Stent XIENCE PRO^S.
3. No caso de lesões longas, determine o tamanho do stent de acordo com o diâmetro da parte mais distal do vaso.

Nota: Ao escolher entre dois diâmetros do stent para lesões apertadas, escolha o stent com o diâmetro mais pequeno e insufla. Consulte o rótulo do produto para obter informação acerca da conformidade.

4. Mantenha pressão neutra sobre o dispositivo de insuflação encaixado no sistema de entrega. Abra a válvula hemostática rotativa tanto quanto possível.
5. Retrocarregue o sistema de entrega sobre a parte proximal do fio-guia enquanto se mantém a posição do fio-guia na lesão-alvo.

6. Avance cuidadosamente o sistema de entrega para dentro do cateter-guia e sobre o fio-guia até à lesão-alvo. Se utilizar um sistema de troca rápida (RX), deve certificar-se de que mantém o hipotubo direito. Assegure a estabilidade do cateter-guia antes de avançar o sistema de stent para dentro da artéria coronária.

Nota: Não force a passagem se sentir resistência invulgar antes do stent sair do cateter-guia. A resistência pode indicar a presença de um problema e a utilização de força excessiva pode originar danos no stent ou a deslocação do mesmo. Mantenha a colocação do fio-guia através da lesão e remova o sistema de entrega e cateter-guia em conjunto.

7. Avance o sistema de entrega através do fio-guia até à lesão-alvo sob visualização fluoroscópica direta. Utilize os marcadores radiopacos do balão para posicionar o stent através da lesão. Realize angiografia para confirmar a posição do stent. Reposicione ou remova cuidadosamente o stent caso a sua posição não seja a ideal (consulte a Seção 15.6 Procedimento de remoção). Os marcadores do balão indicam as extremidades do stent, bem como as zonas posteriores do balão. Não expanda o stent caso este não esteja devidamente posicionado na lesão-alvo.

Nota: Se for necessário remover um sistema de stent antes da implantação, deve certificar-se de que o cateter-guia se encontra posicionado coaxialmente em relação ao sistema de entrega do stent, e remova cuidadosamente o sistema de entrega do stent para dentro do cateter-guia. Deve remover o sistema de entrega do stent e o cateter-guia como uma unidade única se sentir resistência invulgar a qualquer altura ao retirar o stent em direção ao cateter-guia. Esta ação deve ser efetuada sob visualização direta com fluoroscopia.

8. Aperte a válvula hemostática rotativa. O stent está agora pronto para ser implantado.

15.5 Procedimento de implantação

ADVERTÊNCIA: Consulte a Tabela 1-3: Especificações do dispositivo *in vitro* para o diâmetro do stent, pressão nominal e PNR.

1. Antes da colocação, reconfirme a posição correta do stent em relação à lesão-alvo usando os marcadores radiopacos do balão.
2. Coloque o stent lentamente aplicando pressão no sistema de entrega em incrementos de 2 atm, a cada 5 segundos, até que o stent esteja completamente expandido. Expanda completamente o stent insuflando-o, no mínimo, até à pressão nominal. De uma maneira geral, a prática acelte determina uma pressão de colocação inicial que permita alcançar uma proporção do diâmetro interno do stent de cerca de 1,1 vezes o diâmetro do vaso de referência.
3. No caso de lesões longas, determine o tamanho do stent de acordo com o diâmetro da parte mais distal do vaso e expanda o stent pelo menos até à pressão nominal. Mantenha a pressão durante 30 segundos. Se necessário, o sistema de entrega pode ser novamente pressurizado ou continuar a ser pressurizado para assegurar a completa justaposição do stent à parede da artéria.
4. Mantenha a pressão durante 30 segundos para a expansão completa do stent. Deve utilizar-se a visualização fluoroscópica durante a expansão do stent para avaliar devidamente o melhor diâmetro do stent em comparação com os diâmetros proximal e distal da artéria coronária nativa (diâmetros do vaso de referência). O stent deve estar em contacto completo com a parede arterial para assegurar a melhor expansão do stent e a sua justaposição apropiada.

Nota: Consulte a Seção 15.6 Procedimento de remoção para obter instruções acerca da remoção do sistema de entrega do stent.

5. Se necessário, o sistema de entrega pode ser novamente pressurizado ou continuar a ser pressurizado para assegurar a completa justaposição do stent à parede da artéria.

Nota: Não exceda a PNR indicada de 16 atm (1621 kPa).

6. Cubra completamente toda a lesão e área tratada pelo balão (incluindo dissecções) com o Stent XIENCE PRO^S, permitindo que o stent cubra adequadamente o tecido saudável nas zonas proximal e distal da lesão.
7. Desinsufla o balão, aplicando uma pressão negativa no dispositivo de insuflação durante 30 segundos. Confirme a desinsuflação completa do balão antes de tentar mover o sistema de entrega. Preste especial atenção à posição do cateter-guia se sentir resistência invulgar ao remover o sistema de entrega do stent.

Nota: Consulte a Seção 15.6 Procedimento de remoção para obter instruções acerca da remoção do sistema de entrega do stent.

8. Confirme a posição e implantação do stent com técnicas angiográficas padrão. Para assegurar os melhores resultados, o stent deve cobrir a totalidade do segmento arterial com estenose. Deve utilizar-se a visualização fluoroscópica durante a expansão do stent para avaliar devidamente o melhor diâmetro do stent expandido em comparação com o(s) diâmetro(s) proximal e distal da artéria coronária. O stent deve estar em contacto completo com a parede arterial para assegurar a melhor expansão do stent. O contacto da parede do stent deve ser verificado através de angiografia de rotina, exame de ultrassons intravascular (IVUS) ou tomografia de coerência ótica (OCT).
9. Se o tamanho do stent implantado ainda for inadequado relativamente ao diâmetro do vaso de referência, poderá ser utilizado um balão maior para expandir adicionalmente o stent. Se o aspeto angiográfico inicial for subótimo, o stent pode ser expandido adicionalmente, utilizando-se um cateter de dilatação com balão de baixo perfil, alta pressão e não deformável. Se necessário, o segmento com stent deve ser cuidadosamente recruzado com um fio-guia prolapsado para evitar romper a geometria do stent. Os stents implantados não devem permanecer insuficientemente dilatados.

ADVERTÊNCIA: Não dilate o stent para além dos seguintes limites.

Diâmetro nominal do stent	Limite de dilatação
2,0 mm-3,25 mm	3,75 mm
3,5 mm-4,0 mm	5,5 mm

10. Caso seja necessário mais do que um Stent XIENCE PRO^S para cobrir a lesão e a área tratada pelo balão, recomendamos a sobreposição adequada dos stents para evitar o potencial de reestenose nas folgas. As bandas marcadoras do balão do segundo Stent XIENCE PRO^S devem ser posicionadas no interior do stent implantado antes da expansão para assegurar que não existem quaisquer folgas entre os stents.
11. Reconfirme a posição do stent e os resultados angiográficos. Repita as insuflações até alcançar a implantação ideal do stent.

15.6 Procedimento de remoção

Remoção do cateter de entrega do stent do stent implantado:

1. Desinsufla o balão, aplicando uma pressão negativa no dispositivo de insuflação. Os balões de maior dimensão e comprimento demoram mais tempo (até 30 segundos) a esvaziar do que os balões menores e mais curtos. Confirme a desinsuflação do balão sob fluoroscopia e aguarde mais 10 a 15 segundos.
2. Posicione o dispositivo de insuflação para pressão "negativa" ou "neutra".

3. Estabilize a posição do cateter-guia fora do óstio coronário e ancore na sua devida posição. Mantenha a colocação do fio-guia através do segmento do stent.
4. Remova suavemente o sistema de entrega do stent aplicando pressão lenta e estável.
5. Aperte a válvula hemostática rotativa.

Se sentir resistência ao remover o cateter de entrega do stent, siga os passos abaixo para melhorar o recondicionamento do balão:

- Insufla novamente o balão até à pressão nominal.
- Repita os passos 1 a 5 acima.

Após a remoção do sistema de entrega do stent; Confirmação da implantação do stent:

1. Confirme a posição e implantação do stent com técnicas angiográficas padrão. Para assegurar os melhores resultados, o stent deve cobrir a totalidade do segmento arterial com estenose. Deve utilizar-se a visualização fluoroscópica durante a expansão do stent para avaliar devidamente o melhor diâmetro do stent expandido em comparação com o(s) diâmetro(s) proximal e distal da artéria coronária. O stent deve estar em contacto completo com a parede arterial para assegurar a melhor expansão do stent. O contacto da parede do stent deve ser verificado através de angiografia de rotina, exame de ultrassons intravascular (IVUS) ou tomografia de coerência ótica (OCT).
2. Caso seja necessário mais do que um Stent XIENCE PRO^S para cobrir a lesão e a área tratada pelo balão, recomendamos a sobreposição adequada dos stents para evitar o potencial de reestenose nas folgas.
3. As bandas marcadoras do balão do segundo Stent XIENCE PRO^S devem ser posicionadas no interior do stent implantado antes da expansão para assegurar que não existem quaisquer folgas entre os stents.
4. Reconfirme a posição do stent e os resultados angiográficos para avaliar a área com stent. Repita as insuflações até alcançar a implantação ideal do stent. Se for necessário realizar uma pós-dilatação, assegure-se que o diâmetro do stent final corresponde ao diâmetro do vaso de referência. Assegure que a parede do stent está em contacto com a parede arterial.

15.7 Dilatação pós-implantação dos segmentos do stent

1. Exercer o máximo cuidado para assegurar que o stent não está insuficientemente dilatado.
2. Pode utilizar um balão de maior dimensão para expandir o stent adicionalmente se o tamanho do stent implantado for ainda inadequado em relação ao diâmetro do vaso ou se o contacto completo com a parede do vaso não for alcançado. É possível expandir adicionalmente o stent com um cateter com balão de baixo perfil, alta pressão e não deformável. Se necessário, o segmento com stent deve ser cuidadosamente recruzado com um fio-guia prolapsado para evitar deslocar o stent. O balão deve ser centrado dentro do stent e não se deve estender para fora da região com stent.

ADVERTÊNCIA: Não dilate o stent para além dos limites indicados na Seção 15.5 Procedimento de implantação.

15.8 Cartão de implante do paciente

O médico ou centro de saúde deve realizar os seguintes passos no cartão de implante do paciente:

- Preencha a identificação do paciente (frente do cartão), as informações do centro de saúde ou do médico, morada e número de contacto e a data do implante no cartão de implante (verso do cartão).
- Aplique adesivos do rótulo do produto no cartão.

O paciente deve receber o cartão de implante **completo** antes de ter alta.

16.0 ENSAIOS CLÍNICOS AS GAMAS DE PRODUTOS SPIRIT E XIENCE

O SSCÉE XIENCE PRO™^S baseia-se nos dispositivos qualificados do SSCÉE XIENCE V™, SSCÉE XIENCE PRIME™, SSCÉE XIENCE Xpedition™ e SSCÉE XIENCE Alpine™.

O SSCÉE XIENCE PRO^S usa uma plataforma de stent semelhante, fórmula do revestimento de fármaco idêntico, base de fármaco idêntica, teor nominal total de fármaco semelhante e materiais de balão em contacto com o stent idênticos aos de SSCÉE XIENCE PRIME, SSCÉE XIENCE Xpedition e SSCÉE XIENCE Alpine.

O SSCÉE XIENCE PRO^S difere do SSCÉE XIENCE Alpine em termos do sistema de entrega do stent. O Sistema de Entrega do Stent XIENCE PRO^S utiliza o mesmo princípio de funcionamento e materiais que os demais sistemas de stent de troca rápida (RX) e cateteres de dilatação coronária da Abbott.

Em comparação com o SSCÉE XIENCE V e o SSCÉE XIENCE PRIME, o SSCÉE XIENCE PRO^S tem a mesma especificação de segurança do stent, mesma colocação do stent no balão entre os marcadores do balão, um perfil de entrada da ponta semelhante e um comprimento afunilado semelhante para os tamanhos do Stent XIENCE PRO^S com um comprimento até 28 cm. Com base na natureza semelhante do stent XIENCE PRO^S em relação aos stents XIENCE PRIME e XIENCE V, é possível prever um desempenho do SSCÉE XIENCE PRO^S semelhante ao desempenho dos stents XIENCE V e XIENCE PRIME. Os dados dos ensaios clínicos dos stents XIENCE V e XIENCE PRIME são assim resumidos nesta secção.

16.1 Ensaios clínicos pré-comercialização

A segurança e eficácia do Stent XIENCE V foram principalmente estabelecidas com base numa série de ensaios clínicos pré-comercialização. O ensaio SPIRIT III RCT foi o ensaio clínico aleatorizado (RCT) fundamental que estabeleceu a não inferioridade do Stent XIENCE V em relação ao Stent TAXUS® Express® (stent TAXUS). O ensaio SPIRIT IV é um ensaio clínico prospetivo, aleatorizado, de controlo ativo, com ocultação de uma das partes e multicêntrico do Stent XIENCE V em comparação com o Stent TAXUS Express (Stent TAXUS) no tratamento de até três lesões de novo com um comprimento <28 mm em artérias coronárias nativas com um diâmetro do vaso de referência (RVD) de ≥2,5 mm a ≤4,25 mm. O ensaio SPIRIT IV estabeleceu a superioridade do Stent XIENCE V em comparação com o Stent TAXUS Express. O estudo de registo SPIRIT Small Vessel (SV) Registry é um estudo de registos prospetivo, de braço único, aberto, multicêntrico nos Estados Unidos que estabeleceu a segurança e eficácia do Stent XIENCE V com um diâmetro de 2,25 mm. O ensaio SPIRIT PRIME é um ensaio clínico prospetivo, aberto, multicêntrico e não aleatorizado com dois braços de estudo com o tamanho principal dos Sistemas de Stents XIENCE PRIME e XIENCE PRIME LL que estabeleceu a segurança e eficácia dos Stents XIENCE PRIME e XIENCE PRIME LL. As Tabelas 16.1-1 a 16.1-4 apresentam a concepção dos ensaios clínicos, resultados angiográficos (no caso dos estudos que exigiram o seguimento angiográfico) e principais resultados clínicos a 1 ano e desde o último seguimento, respetivamente.

Tabela 16.1-1: Concessões de ensaios clínicos das gamas de produtos SPIRIT e XIENCE V (Pré-comercialização)					
	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	SPIRIT Small Vessel Registry	Ensaio clínico SPIRIT PRIME	
				Registo do tamanho principal	Registo de lesão comprida
Tipo/conceção do estudo	• Multicêntrico • Aleatorizado • Com ocultação de uma das partes • Controlo ativo	• Multicêntrico • Aleatorizado • Com ocultação de uma das partes • Controlo ativo	• Multicêntrico • Aberto • Braço único	• Multicêntrico • Aberto • Braço único	• Multicêntrico • Aberto • Braço único
Número de pacientes inscritos	Total: 1002 XIENCE V: 668 Controlo do TAXUS Express: 334	Total: 3690 XIENCE V: 2460 Controlo do TAXUS Express: 1230 ¹	Total: 150 XIENCE V de 2,25 mm	Total: 400 XIENCE PRIME	Total: 100 XIENCE PRIME
Tratamento	Até duas lesões <i>de novo</i> em vasos epicárdicos diferentes	Até três lesões <i>de novo</i> , com um máximo de duas lesões por vaso epicárdico	Até duas lesões <i>de novo</i> em vasos epicárdicos diferentes	Até duas lesões <i>de novo</i> em vasos epicárdicos diferentes	Até duas lesões <i>de novo</i> em vasos epicárdicos diferentes
Tamanho da lesão	RVD: ≥2,5 ≤3,75 mm Comprimento: ≤28 mm	RVD: ≥2,5 ≤4,25 mm ² Comprimento: ≤28 mm	RVD: ≥2,25 <2,50 mm Comprimento: ≤28 mm	RVD: ≥2,25 ≤4,25 mm Comprimento: ≤22 mm	XIENCE PRIME CS: RVD: ≥2,25 ≤4,25 mm Comprimento: ≤22 mm XIENCE PRIME LL: RVD: ≥2,5 ≤4,25 mm Comprimento: > 22 mm e ≤32 mm
Parâmetro de avaliação primário	Perda tardia dentro do segmento aos 240 dias	Falência da lesão-alvo causada por isquemia a 1 ano (composto de morte cardíaca, enfarte do miocárdio [EM] do vaso-alvo ou revascularização da lesão-alvo [TLR] causada por isquemia)	Falência da lesão-alvo (TLF) a 1 ano	Falência da lesão-alvo (TLF) a 1 ano	Falência da lesão-alvo (TLF) a 1 ano
Parâmetro de avaliação co-primário	Falência do vaso-alvo (TVF) a 270 dias	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Seguimento clínico	30, 180, 240, 270 dias, 1 a 5 anos	30, 180, 270 dias, 1 a 3 anos	30, 240 dias, 1 a 3 anos	30, 180 dias, 1 a 3 anos	30, 180 dias, 1 a 3 anos
Seguimento angiográfico	240 dias (N = 564)	Nenhum	240 dias (N = 69)	Nenhum	Nenhum

¹ No braço do estudo do Stent TAXUS, 1 paciente recebeu 1 stent TAXUS[®] Liberté[®].
² RVD ≥2,5 mm a ≤3,75 mm e tamanhos de stent de até 3,5 mm até o Stent TAXUS de 4,0 mm estar disponível no mercado.

Tabela 16.1-2: Resultados angiográficos dos ensaios clínicos da gama de produtos SPIRIT (Pré-comercialização)			
Resultados angiográficos	SPIRIT III RCT 240 dias		SPIRIT Small Vessel 240 dias
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	XIENCE V de 2,25 mm (N = 69) (M = 69)
Perda tardia dentro do stent (mm)	0,16 ± 0,41 (342)	0,30 ± 0,53 (158)	0,20 ± 0,40 (52)
Perda tardia dentro do segmento (mm)	0,14 ± 0,39 (343)	0,26 ± 0,46 (158)	0,16 ± 0,41 (52)
Reestenose binária dentro do stent	2,3% (8/343)	5,7% (9/158)	3,8% (2/52)
Reestenose binária dentro do segmento	4,7% (16/344)	8,9% (14/158)	9,6% (5/52)

Notas:
– Os dados são valores médios (mm) ± DP ou % (n/N).
– N é o número total de pacientes. M é o número total de lesões.
– Os 240 dias dos ensaios SPIRIT III e SV incluem a janela de seguimento (240 + 28 dias).

Tabela 16.1-3: Principais resultados clínicos a 1 ano dos ensaios clínicos da gama de produtos SPIRIT (Pré-comercialização)							
	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT Small Vessel	Ensaio clínico SPIRIT PRIME	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	XIENCE V de 2,25 mm (N = 144)	Registo do tamanho principal (N = 401)	Registo de lesão comprida (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/D	N/D
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)
Morte por todas as causas	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)
Morte cardíaca	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)
EM	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)
Morte cardíaca ou EM	2,2% (54/2416)	3,3% (39/1195)	3,4% (22/655)	4,7% (15/319)	2,9% (4/136)	2,0% (8/399)	4,8% (5/104)
TLR causada por isquemia	2,3% (56/2416)	4,6% (55/1195)	3,4% (22/655)	5,6% (18/319)	5,1% (7/136)	2,5% (10/399)	2,9% (3/104)
TVR causada por isquemia, não 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)
Trombose do stent							
ARC (Definitiva/Provável)	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 (Definitiva)	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)

Notas:
– Todas as contagens apresentadas nesta tabela são contagens de pacientes. Os pacientes são contados apenas uma vez para cada evento durante cada período de tempo.
– O período de 1 ano inclui a janela de seguimento (365 + 28 dias) de todos os ensaios clínicos.
– TLF inclui morte cardíaca, EM atribuído ao vaso-alvo e TLR causada por isquemia. Os ensaios clínicos SPIRIT SV e PRIME utilizaram a definição de TLR clinicamente indicada em vez da definição de TLR causada por isquemia.
– TVF inclui morte cardíaca, EM, TLR causada por isquemia e TVR, lesão não alvo. Os ensaios clínicos SPIRIT SV e PRIME utilizaram a definição de TLR e TVR clinicamente indicada em vez da definição de TLR causada por isquemia e TVR, a qual foi utilizada nos ensaios clínicos SPIRIT II, SPIRIT III e SPIRIT IV.
– MACE inclui morte cardíaca, EM e TLR causada por isquemia.

Tabela 16.1-4: Principais resultados clínicos dos ensaios clínicos da gama de produtos SPIRIT do último seguimento (Pré-comercialização)							
	SPIRIT IV 3 anos		SPIRIT III RCT 5 anos		SPIRIT Small Vessel 2 anos	SPIRIT PRIME Ensaio clínico 1 ano	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	XIENCE V de 2,25 mm (N = 144)	Registo do tamanho principal (N = 401)	Registo de lesão comprida (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/D	N/D
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)
Morte por todas as causas	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)
Morte cardíaca	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)
EM	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)
Morte cardíaca ou EM	4,5% (105/2348)	6,0% (70/1158)	7,1% (43/605)	11,2% (32/286)	3,0% (4/133)	2,0% (8/399)	4,8% (5/104)
TLR causada por isquemia	6,3% (148/2348)	7,9% (92/1158)	8,9% (54/605)	12,9% (37/286)	5,3% (7/133)	2,5% (10/399)	2,9% (3/104)
TVR causada por isquemia, não 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)
Trombose do stent							
ARC (Definitiva/Provável)	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 (Definitiva)	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)

Notas:

- Todas as contagens apresentadas nesta tabela são contagens de pacientes. Os pacientes são contados apenas uma vez para cada evento durante cada período de tempo.
- Os dados incluem a janela de seguimento de + 28 dias de todos os ensaios clínicos.
- TLF inclui morte cardíaca, EM atribuído ao vaso-alvo e TLR causada por isquemia. Os ensaios clínicos SPIRIT SV e PRIME utilizaram a definição de TLR clinicamente indicada em vez da definição de TLR causada por isquemia.
- TVF inclui morte cardíaca, EM, TLR causada por isquemia e TVR, lesão não alvo.
- MACE inclui morte cardíaca, EM e TLR causada por isquemia.

16.2 Ensaios clínicos pós-comercialização

O estudo XIENCE V USA é um estudo prospetivo, multicêntrico, requisitado pela FDA e realizado após a comercialização, com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia contínuas dos SSCEE XIENCE V em cenários reais após a sua comercialização nos Estados Unidos, e também para apoiar a iniciativa de terapêutica antiplaquetária dupla (DAPT) da FDA. O objetivo do SPIRIT V Single Arm Study (SAS) foi continuar com a avaliação do desempenho do Sistema de Stent Coronário com Eluição de Everolimus (SSCEE) XIENCE V no tratamento de pacientes com lesões de novo das artérias coronárias. XIENCE V Índia é um registo prospetivo, aberto, multicêntrico, observacional, de um único braço, cujo objetivo é avaliar a segurança e eficácia contínuas do SSCEE XIENCE V durante a sua utilização comercial em cenários reais na Índia. As tabelas 16.2-1 a 16.2-2 apresentam a conceção dos ensaios clínicos, os principais resultados clínicos após 1 ano e desde o último seguimento, respetivamente.

Os resultados destes ensaios clínicos após a comercialização demonstraram a segurança e eficácia do SSCEE XIENCE V em cenários reais. Além disso, o SSCEE XIENCE V melhorou os resultados relatados pelos pacientes (incluindo melhor qualidade de vida, redução da frequência da angina, melhor estabilidade da angina e redução da limitação física) aos 6 meses, sendo que estas melhorias foram sustentadas durante 1 ano nos pacientes com doença das artérias coronárias.

Tabela 16.2-1: Conceções de ensaios clínicos das gamas de produtos SPIRIT e XIENCE V (Pós-comercialização)					
	XIENCE V USA Coorte da Fase I	XIENCE V USA Coorte do seguimento a longo prazo	XIENCE V USA Coorte de AV-DAPT	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V Índia
Tipo/conceção do estudo	• Multicêntrico • Prospetivo • Braço único	• Multicêntrico • Prospetivo • Braço único	• Multicêntrico • Aleatorizado • Dupla ocultação • Controlo por placebo	• Multicêntrico • Prospetivo • Braço único	• Multicêntrico • Prospetivo • Braço único
Número de pacientes inscritos	8040	4663	868	2663	977
Tratamento	De acordo com a norma de cuidados do centro	De acordo com a norma de cuidados do centro	Os pacientes foram aleatorizados para receber tratamento com tienopiridina ou placebo durante mais 18 meses a par da aspirina	Máximo de uma lesão-alvo nativa de novo por vaso epicárdico principal ou ramo lateral (sem implantação prévia de stent, sem braquiterapia prévia), máximo de 4 stents com eluição de everolimus (SEE) planeados	De acordo com a norma de cuidados do centro
Tamanho da lesão	Sem restrições angiográficas			RVD = ≥2,25 ≤4,0 mm Comprimento ≤28 mm por cálculo visual	Sem restrições angiográficas
Parâmetro de avaliação primário	Trombose do stent ARC definitiva e provável até 1 ano	Trombose do stent ARC definitiva e provável do ano 1 ao 5	MACE (composto de morte por todas as causas, EM e acidente vascular cerebral) 12–33 meses	Taxa composta de morte por todas as causas, EM, TVR ao dia 30	TS ARC (Definitiva/Provável) 1 ano e anualmente até alcançar 3 anos
Parâmetro de avaliação co-primário	Morte cardíaca ou qualquer EM a 1 ano	Morte cardíaca ou qualquer EM desde o ano 1 ao 5	TS ARC definitiva e provável a 12–33 meses	Nenhum	Morte cardíaca e qualquer EM a 1 ano
Seguimento clínico	14, 30, 180 dias e 1 ano	2, 3 e 4 anos	15, 24, 30 e 33 meses	30 dias e 1 e 2 anos	14, 30, 180 dias e 1, 2 e 3 anos
Seguimento angiográfico	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum

Tabela 16.2-2: Principais resultados clínicos das gamas de produtos SPIRIT e XIENCE V (Pós-comercialização)

	XIENCE V USA Fase I 1 ano	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V Índia	
		1 ano	2 anos	1 ano	2 anos
	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/D	N/D	N/D	N/D
Morte por todas as causas, EM (ARC) e TVR	N/D	7,04% (185/2627)	10,34% (265/2562)	N/D	N/D
Morte cardíaca ou EM (ARC)	7,2% (545/7522)	4,23% (111/2627)	5,74% (147/2562)	1,9% (19/986)	2,8% (26/942)
Morte cardíaca ou EM	3,3% (249/7505)	N/D	N/D	N/D	N/D
TLR	4,6% (349/7522)	1,90% (50/2627)	3,04% (78/2562)	1,2% (12/986)	1,5% (14/942)
TVR, não TLR	2,3% (176/7522)	1,45% (38/2627)	2,26% (58/2562)	0,1% (1/986)	0,1% (1/942)
Morte por todas as causas	2,6% (194/7522)	1,71% (45/2627)	2,97% (76/2562)	0,9% (9/986)	1,7% (16/942)
Morte cardíaca	1,4% (108/7522)	1,10% (29/2627)	1,87% (48/2562)	0,9% (9/986)	1,7% (16/942)
Todos os EM (ARC)	6,3% (475/7522)	3,54% (93/2627)	4,45% (114/2562)	1,3% (13/986)	1,6% (15/942)
Todos os EM	2,2% (162/7505)	N/D	N/D	N/D	N/D
Trombose do stent					
ARC (Definitiva/Provável)	0,81% (60/7380)	0,65% (17/2607)	0,79% (20/2523)	0,51% (5/986)	0,53% (5/939)
ARC (Definitiva)	0,54% (40/7380)	N/D	N/D	0,41% (4/986)	0,43% (4/939)

Notas:

- Todas as contagens apresentadas nesta tabela são contagens de pacientes. Os pacientes são contados apenas uma vez para cada evento durante cada período de tempo.
- Os dados de 1 ano do ensaio clínico XIENCE V USA incluem a janela de 42 dias ou vão até à data de aleatorização se esta tiver ocorrido antes de 407 dias para a segunda fase de inscrição. Os dados de 1 ano do ensaio clínico XIENCE V Índia incluem a janela de 47 dias. Os dados de 1 ano do ensaio clínico SPIRIT V incluem a janela de 28 dias.
- Os dados de 2 anos do ensaio clínico SPIRIT V incluem a janela de 28 dias. Os dados de 2 anos do ensaio clínico XIENCE V Índia incluem a janela de 47 dias.
- TLF (ARC) inclui morte cardíaca, EM atribuído ao vaso-alvo (segundo a definição ARC), TLR clinicamente indicada. TLF inclui morte cardíaca, EM atribuído ao vaso-alvo (de acordo com a definição do protocolo), TLR indicada clinicamente.

16.3 Indicação relativa à DAPT durante um mês (tão curto quanto 28 dias)

A segurança do Stent XIENCE em pacientes com elevado risco de hemorragia (HBR) tratados com terapêutica antiplaquetária dupla (DAPT) durante 1 mês (tão curto quanto 28 dias) pós-intervenção coronária percutânea (ICP) foi estabelecida no ensaio XIENCE 28.

O ensaio XIENCE 28 é um ensaio prospetivo, de braço único, multicêntrico, aberto, não aleatorizado para avaliar a segurança da terapêutica antiplaquetária dupla (DAPT) durante 1 mês (tão curto quanto 28 dias) em pacientes com elevado risco de hemorragia (HBR) que vão realizar uma ICP com o Stent XIENCE. Os pacientes eram elegíveis para inclusão no XIENCE 28 se cumprissem os critérios clínicos indicativos de HBR e se, na opinião do médico que encaminhou o paciente, o risco de hemorragia significativa com mais do que DAPT durante 1 mês superasse o benefício antitrombótico. Para serem considerados HBR, os pacientes tinham que cumprir pelo menos um dos seguintes critérios: a) idade ≥75 anos; b) indicação clínica de terapêutica anticoagulante crónica (pelo menos 6 meses); c) historial de hemorragia significativa que exija cuidados médicos nos 12 meses seguintes ao procedimento padrão; d) historial de acidente vascular cerebral (isquémico ou hemorrágico); e) insuficiência renal (creatinina ≥2,0 mg/dl) ou falência (dependente de diálise); f) condições sistêmicas associadas a um aumento do risco de hemorragia (por exemplo distúrbios hematológicos, incluindo um historial de ou trombocitopenia atual definida como uma contagem de plaquetas <100 000/mm³, ou qualquer distúrbio de coagulação conhecido associado a um aumento do risco de hemorragia); g) anemia com hemoglobina <11 g/dl. O Stent XIENCE foi implantado de acordo com a norma de cuidados do centro. Não houve restrição angiográfica relativa ao comprimento da lesão, mas o Stent XIENCE mais comprido permitido no ensaio foi de 38 mm. O seguimento clínico é realizado a 1 mês, 3 meses, 6 meses e 12 meses.

O ensaio XIENCE 28 foi constituído por 58 centros nos Estados Unidos e Canadá (XIENCE 28 USA) e 52 centros fora dos EUA (XIENCE 28 Global incluiu centros na Europa e Ásia). Um total de 1605 pacientes com HBR realizaram uma ICP com o Stent XIENCE e receberam DAPT (aspirina + inibidor do recetor P2Y12) durante o primeiro mês (tão curto quanto 28 dias) após o procedimento padrão. Os pacientes foram avaliados como “sem sintomas após 1 mês” e foram elegíveis para descontinuar o P2Y12 a 1 mês e continuar a monoterapia com aspirina até ao final do estudo, caso estivessem livres de eventos (livre de infarte do miocárdio, revascularização coronária repetida, acidente vascular cerebral ou trombose do stent definitiva/provável) e compatíveis com DAPT (definido como sem interrupção >7 dias consecutivos) durante o primeiro mês pós-procedimento.

O objetivo do ensaio foi mostrar a não inferioridade do parâmetro de avaliação primário de morte por todas as causas ou todos os enfartes do miocárdio (EM; definição pelo ARC modificada) de 1 a 6 meses após a implantação do Stent XIENCE em pacientes com HBR tratados com DAPT durante 1 mês em comparação com um controlo histórico, tratados com DAPT até 12 meses, após estratificação da classificação da propensão (PS). O método de estratificação PS foi utilizado para fornecer uma comparação justa entre o XIENCE 28 e o controlo histórico do XIENCE V USA (XV USA). Os pacientes do XIENCE 28 e XV USA foram divididos em cinco estratos com base na PS calculada com base nas suas características da linha de base. Os pacientes com PS semelhante foram atribuídos ao mesmo estrato. As taxas de eventos foram então calculadas para cada estrato. O principal parâmetro de avaliação secundário foi mostrar a superioridade da DAPT durante 1 mês para hemorragia significativa (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] tipo 2–5) de 1 a 6 meses após a implantação do Stent XIENCE em pacientes com HBR, em comparação com o controlo histórico do XV USA após a estratificação da PS.

Características do paciente e da lesão na linha de base na população sem sintomas após 1 mês do XIENCE 28

Dos 1392 pacientes sem sintomas após 1 mês, 32,5% eram do sexo feminino e a média de idades era de 76 anos. Quanto aos critérios de HBR, 68,2% tinham 75 anos ou mais, 47,4% tinham insuficiência renal, 44,4% estavam a tomar um anticoagulante oral, 10,4% tinham um historial de acidente vascular cerebral, 3,3% tinham um historial de hemorragia significativa, 14,5% tinham anemia e 2,3% tinham trombocitopenia. Os fatores de risco com prevalência elevada incluíram hipertensão (84,7%) e dislipidemia (67,5%). Quanto ao estado cardíaco, 34,1% dos pacientes apresentaram síndrome coronária aguda (ACS) (enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST [NSTEMI] ou angina instável) e 65,9% apresentavam síndrome coronária crónica. A maioria dos pacientes (80,3%) teve uma única lesão tratada, e o comprimento médio total do stent por paciente era de 27,2 ± 14,4 mm.

Análise do parâmetro de avaliação primário

O parâmetro de avaliação primário foi alcançado demonstrando que o Stent XIENCE é seguro em pacientes com HBR tratados com DAPT durante 1 mês (tão curto quanto 28 dias) pós-ICP. Com base no número de pacientes e nas taxas observadas em cada estrato, os resultados mostram um valor p de não inferioridade de 0,0005, alcançando o nível de significância pré-especificado de 0,025. A taxa média de PS estratificada após 1–6 meses de morte por todas as causas/todos os EM em pacientes sem sintomas após 1 mês foi de 3,5% no XIENCE 28 vs. 4,3% no controlo histórico do XV USA (Tabela 16.3-1). Isto demonstrou que a taxa composta de 1–6 meses de morte por todas as causas/todos os EM para o regime DAPT durante 1 mês é não inferior ao regime de DAPT durante 12 meses recomendado no controlo histórico.

Análise dos principais parâmetros de avaliação secundários

O método de estratificação da PS também foi utilizado para comparar o braço de ensaio XIENCE 28 com o controlo histórico para o parâmetro de avaliação de hemorragia BARC 2–5. Com base no número de pacientes e nas taxas observadas em cada estrato, os resultados mostram um valor p de superioridade de 0,1888, o que não cumpria o nível de significância pré-especificado de 0,025. Embora o nível de significância não tenha sido cumprido, a taxa média de PS estratificada de hemorragia BARC 2–5 após 1–6 meses, em pacientes sem sintomas após 1 mês, foi numericamente menor no XIENCE 28 em relação ao controlo histórico (4,9% vs. 5,9%, Tabela 16.3-1).

Tabela 16.3-1: Resultados dos parâmetros de avaliação primários e secundários acionados – Morte por todas as causas/Todos os EM e hemorragia BARC 2–5 após 1–6 meses em pacientes sem sintomas após 1 mês

	XIENCE 28 Pacientes sem sintomas após 1 mês (N = 1392)	XIENCE V USA Pacientes sem sintomas após 1 mês (N = 1411)	valor p
Morte por todas as causas/Todos os EM	3,5%	4,3%	0,0005*
Hemorragia BARC 2–5	4,9%	5,9%	0,1888**

* Valor p de não inferioridade; a margem de não inferioridade e o nível de significância unilateral são de 2,5% e 0,025, respetivamente.

** Valor p de superioridade; o nível de significância de superioridade é 0,025.

Outros parâmetros de avaliação secundários

Outros parâmetros de avaliação secundários analisados no XIENCE 28 incluíram hemorragia BARC 3–5 e trombose do stent após 1–6 meses em pacientes sem sintomas após 1 mês. Embora não pré-especificado, a metodologia de estratificação da PS foi utilizada para fornecer uma comparação justa das taxas de hemorragia BARC 3–5 entre o XIENCE 28 e o controlo histórico do XV USA. Esta análise sugere melhores resultados de hemorragia associados a DAPT durante 1 mês, em comparação com DAPT durante 12 meses. A taxa média de PS estratificada de hemorragia BARC 3–5 após 1–6 meses, em pacientes sem sintomas após 1 mês, foi significativamente menor no XIENCE 28 em relação ao controlo histórico (2,2% vs. 4,5%; Tabela 16.3-2).

Tabela 16.3-2: Análise da PS estratificada de hemorragia BARC 3–5 após 1–6 meses em pacientes sem sintomas após 1 mês

	XIENCE 28 Pacientes sem sintomas após 1 mês (N = 1392)	XIENCE V USA Pacientes sem sintomas após 1 mês (N = 1411)	valor p*
Hemorragia BARC 3–5 (taxa média de PS estratificada)	2,2%	4,5%	0,0156

* Valor p de superioridade; o nível de significância de superioridade é 0,025. Análise ad-hoc.

A taxa de trombose do stent definitiva/provável não estratificada segundo a PS após 1–6 meses, em pacientes sem sintomas após 1 mês, foi de 0,3% no XIENCE 28 bem como nos grupos do controlo histórico (Tabela 16.3-3).

Tabela 16.3-3: Trombose do stent após 1–6 meses em pacientes sem sintomas após 1 mês (não estratificada segundo a PS)

	XIENCE 28 Pacientes sem sintomas após 1 mês (N = 1392)	XIENCE V USA Pacientes sem sintomas após 1 mês (N = 1411)
Trombose do stent ARC definitiva/provável	0,3%	0,3%

17.0 APRESENTAÇÃO

Estéril – Este dispositivo foi esterilizado por gás de óxido de etileno. Apirogenico. Não utilizar se a embalagem estiver aberta ou danificada.

Este dispositivo para uma única utilização não pode ser reutilizado noutro paciente, uma vez que não foi concebido para desempenhar a função a que se destina após a primeira utilização. As alterações das características mecânicas, físicas e/ou químicas introduzidas na sequência de condições de utilização repetida, limpeza e/ou reesterilização podem comprometer a integridade da conceção e/ou materiais, originando a contaminação devido a fissuras e/ou espaços estreitos e redução da segurança e/ou desempenho do dispositivo. A ausência da rotulagem original pode causar uma utilização indevida e pode eliminar a rastreabilidade. A ausência da embalagem original pode conduzir a danos no dispositivo, perda de esterilidade e risco de lesões no paciente e/ou no utilizador.

Conteúdo – Um (1) Sistema de Stent Coronário com Eluição de Everolimus XIENCE PRO™S.

Armazenamento – Guarde em local seco, escuro e fresco. Proteja da luz. Não remova da embalagem até estar pronto a utilizar. Armazene a 25 °C (77 °F); amplitude de temperatura permitida: 15–30 °C (59–86 °F).

XIENCE PRO™ S

Everolimusavgivande kranskärlsstentsystem

INFORMATION TILL FÖRSKRIVANDE LÄKARE

Innehållsförteckning

1.0	PRODUKTBESKRIVNING
	Tabell 1-1: Produktnamn och storlekar
	Tabell 1-2: Stent- och beläggningssammansättning av XIENCE PRO ^S everolimusavgivande kranskärlsstent
	Tabell 1-3: Produktspecifikationer <i>in vitro</i>
2.0	INDIKATIONER
3.0	AVSEDD ANVÄNDNING
4.0	AVSEDD ANVÄNDARE OCH ANVÄNDARUTBILDNING
5.0	AVSEDD KLINISK NYTTA
6.0	KONTRAINDIKATIONER
7.0	ENHETENS FÖRVÄNTADE LIVSLÄNGD
8.0	VARNINGAR
9.0	BEGRÄNSNINGAR
10.0	FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER
10.1	Hantering av stent
10.2	Placering av stent
10.3	Användning i samband med andra ingrepp
10.4	Avlägsnande av stent/system
10.5	Efter implantation
10.6	Användning i speciella populationer
10.6.1	Graviditet
10.6.2	Amning
10.6.3	Pediatrisk användning
10.7	Läkemedelsinteraktioner
10.7.1	Interaktioner med läkemedel eller andra ämnen
10.7.2	Potentiell immunsuppressiv effekt
10.7.3	Potentiellt förhöjd lipidnivå
10.7.4	Graviditet
10.7.5	Amning
10.8	Karcinogenicitet, genotoxicitet och reproduktionstoxicitet
10.9	Begränsade ämnen
10.10	Säkerhetsinformation för magnetisk resonanstomografi (MRT)
11.0	POTENTIELLA BIVERKNINGAR
12.0	RAPPORTERING AV BIVERKNINGAR
13.0	SAMMANFATTNING AV SÄKERHET OCH KLINISK PRESTANDA
14.0	VAL OCH BEHANDLING AV PATIENT
14.1	Individualisering av behandling
15.0	INFORMATION FÖR LÄKAREN
15.1	Inspektion före användning
15.2	Material som krävs
15.3	Förberedelse
15.3.1	Borttagning av förpackning
15.3.2	Spolning av ledarlumen
15.3.3	Förberedelse av bärarsystem
15.4	Insättning
15.5	Placeringsprocedur
15.6	Avlägsnande
15.7	Dilatation av stentsegment efter stentplacering
15.8	Patientimplantatkort
16.0	SPIRIT- OCH XIENCE-SERIEN AV KLINISKA STUDIER
16.1	Kliniska studier före introduktion på marknaden
	Tabell 16.1-1: SPIRIT-serien av XIENCE V klinisk studiedesign (före introduktion på marknaden)
	Tabell 16.1-2: SPIRIT-serien av kliniska studier, angiografiska resultat (före introduktion på marknaden)
	Tabell 16.1-3: SPIRIT-serien av kliniska studier, huvudsakliga kliniska resultat efter 1 år (före introduktion på marknaden)
	Tabell 16.1-4: SPIRIT-serien av kliniska studier, huvudsakliga kliniska resultat från senaste uppföljningen (före introduktion på marknaden)
16.2	Kliniska studier efter introduktion på marknaden
	Tabell 16.2-1: SPIRIT- och XIENCE V-serien – klinisk studiedesign (efter introduktion på marknaden)
	Tabell 16.2-2: SPIRIT- och XIENCE V-serien av studier, huvudsakliga kliniska resultat (efter introduktion på marknaden)
16.3	En månads (så kort som 28 dagar) DAPT-indikation
	Tabell 16.3-1: Resultat av primära och drivna sekundära slutpunkter – alla dödsfall/alla MI och BARC 2–5-blödning från 1–6 månader hos patienter som var klara vid 1 månad
	Tabell 16.3-2: PS-stratifierad analys av BARC 3–5-blödning från 1–6 månader hos patienter som var klara vid 1 månad
	Tabell 16.3-3: Stenttrombos från 1–6 månader hos patienter som var klara vid 1 månad (icke-PS-stratifierad)
17.0	LEVERANSFORM

1.0 PRODUKTBESKRIVNING

XIENCE PRO™^S everolimusavgivande kranskärlsstentsystem (EECSS) är en medicinsk utrustning som inkluderar:

En förmonterad L-605 koboltkrom (CoCr)-legerad XIENCE PRO^S-stent som är belagd med två skikt, ett primerskikt och ett läkemedelsskikt. Primerskiktet består av poly n-butylmetakrylat (PBMA) som är en inaktiv polymer som används för att förbättra vidhäftningen mellan stent- och läkemedelsmatrisskiktet. Läkemedelsmatrisskiktet består av en sampolymer, polyvinylidenfluorid-co-hexafluorpropen (PVDF-HFP) blandad med det antiproliferativa läkemedlet everolimus.

Produktsortimentet består av:

Tabell 1-1: Produktnamn och storlekar

Produktnamn	Grundläggande UDI-DI	Stentdiameter (mm)	Stentlängd (mm)
XIENCE PRO ^S	8717648DE0001TC	2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

L-605-koboltkromlegering (CoCr) stentmassa, tillgänglig dos av everolimus- och PVDF-HFP- och PBMA-innehåll i stenten varierar beroende på storlek enligt följande:

Tabell 1-2: Stent- och beläggningssammansättning av XIENCE PRO^S everolimusavgivande kranskärlsstent

Stentdiameter (mm)	Stentlängd (mm)	L-605 koboltkromlegering stentmassa (mg)	Läkemedelsdos (µg)	PVDF-HFP (µg)	PBMA (µg)
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	8	7,8	39	189	42
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	12	11,4	58	286	64
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	15	13,8	72	350	79
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	18	16,2	85	415	93
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	23	21,0	111	543	122
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	28	24,6	131	640	144
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	33	29,4	157	769	173
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	38	33,0	177	866	194
3,5, 4,0	8	11,1	53	261	59
3,5, 4,0	12	15,4	72	351	79
3,5, 4,0	15	20,6	99	485	109
3,5, 4,0	18	24,0	117	575	129
3,5, 4,0	23	29,2	145	709	159
3,5, 4,0	28	36,2	181	888	199
3,5, 4,0	33	41,3	209	1 023	230
3,5, 4,0	38	46,5	236	1 157	260

- Två röntgentäta markörer som är placerade under ballongen markerar fluoroskopiskt ballongens arbetslängd och längden på den expanderade stenten.
- Två femorala skatmarkörer i bärarsystemet (95 cm och 105 cm proximalt om den distala spetsen) indikerar bärarsystemets relativa position i förhållande till slutet på den brakiala eller femorala guidekatetern. Arbetskateterns längd är 145 cm.
- En förändring i skaffets färg markerar ledarens utgångsskärå.

Tabell 1-3: Produktspecifikationer *in vitro*

Stentdiameter (mm)	Stentlängd (mm)	* Minsta guidekateter kompatibilitet (ID)	** Stent nominellt tryck <i>in vitro</i>		Nominellt bristningstryck (RBP)		Stentfritt område %
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056 tum/ 1,42 mm)	9	912	16	1 621	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056 tum/ 1,42 mm)	9	912	16	1 621	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056 tum/ 1,42 mm)	9	912	16	1 621	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056 tum/ 1,42 mm)	12	1 216	16	1 621	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056 tum/ 1,42 mm)	12	1 216	16	1 621	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056 tum/ 1,42 mm)	12	1 216	16	1 621	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056 tum/ 1,42 mm)	12	1 216	16	1 621	84
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056 tum/ 1,42 mm)	12	1 216	16	1 621	86

* Se den enskilda tillverkarens specifikationer angående F-motsvarighet.

** Se till att stenten utlöses helt och hållet (se *avsnitt 15.5 Placeringsprocedur*). Placeringstrycket ska baseras på lesionens egenskaper.

2.0 INDIKATIONER

XIENCE PRO™^S everolimusavgivande kranskärlsstentsystem är indicerat för förbättring av kranskärlens lumendiameter hos följande:

- Patienter med symptomatisk ischemisk hjärtsjukdom på grund av åtskilda naturliga *de novo*-kransartärllesioner.
- För att återställa kranskärlflöde hos patienter med akut hjärtinfarkt, som uppvisar symptom inom 12 timmar efter debut av symptom.
- För behandling av patienter med samtidig diabetes, akut kranskärlssyndrom, dubbla kärllesioner (två lesioner i två olika epikardiella kärl), lesioner inuti små kranskärl, lesioner där behandling leder till infängning av sidogrenar (lesioner med en sidogren <2 mm i diameter eller en ostial stenos <50 %), för behandling av äldre patienter (>65 år), och för behandling av både män och kvinnor.
- För behandling av patienter med hög blödningsrisk (HBR) under dubbel trombocytaggregationshämmande behandling (DAPT) så kort som 28 dagar.
- För behandling av patienter med stentrestenos i kranskärlsslesioner; kroniska, totala, ockluderade kranskärlslesioner (definierat som kranskärlslesioner med TIMI-flöde 0 och som varar längre än tre (3) månader), och lesioner på kransartärbifurkationen.

I samtliga fall bör den behandlade lesionslängden vara mindre än den nominella stentlängden (8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm, 33 mm eller 38 mm) med en referenskrärlsdiameter på ≥2,00 mm och ≤4,25 mm.

3.0 AVSEDD ANVÄNDNING

XIENCE PRO™^S everolimusavgivande kranskärlsstentsystem är indicerat för förbättring av kranskärlens lumendiameter.

4.0 AVSEDD ANVÄNDARE OCH ANVÄNDARUTBILDNING

Denna produkt är avsedd att användas av en interventionell kardiolog/interventionell radiolog/kärlkirurg eller annan läkare som har utbildats i kardiovaskulär interventionsteknik, i ett hjärktateriseringslaboratorium eller en operationssal, med utbildningsutrustning, med hjälp av perkutan teknik eller kirurgisk frilaggnng för att behandla aterosklerotisk förträngning i kranskärlen.

5.0 AVSEDD KLINISK NYTTA

Följande är den avsedda kliniska nyttan med XIENCE PRO™^S everolimusavgivande kranskärlsstentsystem vid kranskärlsindikationer:

- Förbättrade resultat med revaskularisering kontra medicinsk behandling
- Förbättrade resultat med nya generationens läkemedelsavgivande stentar jämfört med andra enheter för perkutan koronar intervention (PCI)
- Ingen ökad risk för ischemi och mindre risk för stor blödning (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] 3–5) med kortare DAPT för HBR-population

6.0 KONTRAINDIKATIONER

XIENCE PRO™^S everolimusavgivande kranskärlsstentsystem är kontraindicerat för användning till:

- Patienter med överkänslighet eller som är kontraindicerade mot everolimus eller strukturellt bestådda sammansättningar eller känd överkänslighet mot stentkomponenter (kobolt, krom, nickel, volfram, metakrylat och fluorpolymer) eller känslighet mot kontrastmedel.
- Patienter som inte tolererar antikoagulationsbehandling eller trombocytaggregationshämmande behandling efter ingreppet (vilket innefattar patienter med allergi eller överkänslighet mot antikoagulationsbehandling eller trombocytaggregationshämmande behandling).

7.0 ENHETENS FÖRVÄNTADE LIVSLÅNGD

XIENCE PRO™S everolimusavgivande kranskärlsstentsystem är en medicinsk utrustning som implanteras för att förbättra kransartärens lumenala diameter i delvis eller helt tilltäppta stenoserade kranskärl (*de novo*-lesjoner eller restenoserade kärl).

Den förväntade livslängden för XIENCE PRO®S everolimusavgivande koronarstentsystem är minst 10 år.

XIENCE PRO®S everolimusavgivande kranskärlsstentar är inte avsedda att tas bort efter implantation.

8.0 WARNINGAR

- XIENCE PRO™S everolimusavgivande kranskärlsstent och bärarsystem är endast för engångsbruk. Får ej återanvändas, ombearbetas eller omsteriliseras. Observera produktens utgångsdatum på förpackningen. Återanvändning, ombearbetning eller omsterilisering kan öventyra enhetens och/eller bärarsystemets strukturella integritet och/eller leda till enhetstfel, vilket kan leda till patientskada, sjukdom eller dödsfall. Återanvändning, ombearbetning eller omsterilisering kan också skapa en risk för kontaminering av enheten och/eller orsaka patientinfektion eller korsinfektion, inklusive, men inte begränsat till, överföring av infektionssjukdom(ar) från en patient till en annan. Kontaminering av enheten och/eller bärarsystemet kan leda till skada, sjukdom eller död för patienten.
- Trombocytaggregationshämmande behandling bör administreras efter ingreppet (se avsnitt 14.1 *Individualisering av behandling*).
- Denna produkt bör inte användas på patienter som troligen inte kommer att följa den rekommenderade trombocytaggregationshämmande behandlingen.
- Eftersom användningen av denna produkt medför risk för stenttrombos, vaskulära komplikationer och/eller blödningar, är det nödvändigt att välja ut patienter med stor omsorg.
- Vi rekommenderar inte behandling av patienter som har en lesion som förhindrar fullständig fyllning av en angioplastikkballong.
- XIENCE PRO®S everolimusavgivande kranskärlsstent är belagd med en everolimus- och polymerbeläggning vid hela implantatstentens längd. De distala och intermediära delarna av enheten, spetsen och avsmalningarna på ballongen är belagda med HYDROCOAT™ hydrofil beläggning. Se avsnitt 15.3.3 *Förberedelse* för mer information om hur du förbereder och använder enheten för att säkerställa att den fungerar så som avses. Underlåtenhet att följa varningarna i denna märkning kan leda till skada på enhetens beläggning, vilket kan kräva intervention eller leda till allvarliga biverkningar.

9.0 BEGRÄNSNINGAR

Implantation av stenten bör endast utföras av läkare som har fått lämplig utbildning.

10.0 FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER

10.1 Hantering av stent

- Stentplacering bör utföras på kliniker där akut kransartärbypassoperation (CABG) kan utföras snabbt.
- Foljepåsen är inte en steril barriär.** Den inre huvudpåsen inuti foliepåsen är den sterila barriären. **Endast innehålllet i den inre påsen ska betraktas som sterilt. Utisidan av innerpåsen är INTE sterilt.**
- För att bekräfta att produkten har förblivit steril ska du säkerställa att innerförpackningens sterila barriär inte har öppnats eller skadats före användning.
- Försiktighet bör iaktas för att styra guidekaterspetsen under stentinförslut, placering och ballongutdragning. Innan stentbärarsystemet dras ut ska du visuellt bekräfta fullständig ballongtömning under fluoroskopi för att undvika guidekateterförflyttning i kärlet och efterföljande artärskada.
- Var särskilt försiktig så att du inte hanterar eller på något sätt rubbar stenten på ballongen. Detta är extra viktigt när katetern tas ut ur förpackningen, placeras över ledaren och förs fram genom den roterande hemostasventiladaptorn och guidekateters fatning.
- Manipulera, rör och hantera inte stenten** eftersom detta kan orsaka skador på beläggningen, kontaminering eller rubbing av stenten från bärarballongen.
- Undvik att torka av enheten med torr kompress eller överdriven torkning, eftersom det kan skada enhetens beläggning.
- Undvik att använda alkohol, antiseptiska lösningar eller andra lösningsmedel för att förbehandla enheten eftersom det kan orsaka oförutsägbara förändringar i beläggningen som kan påverka säkerheten och prestandan för enheten.
- Undvik att bliotlägga XIENCE PRO™S everolimusavgivande kranskärlsstent. Se instruktionerna i avsnitt 15.3.2 *Spolning av ledarlumen*.
- Använd endast lämpligt ballongfyllningsmedel. Använd inte luft eller gas för att fylla ballongen, eftersom detta kan ge upphov till ojämn expanderings och svårigheter vid placering av stenten. Om gas används och ballongen går sönder finns risk för luftemboli och/eller kärlskador.
- Efter användning ska den här enheten, dess tillbehör och förpackningar klassificeras på lämpligt sätt för bortskaffande (t.ex. biologiskt farligt, vasst, icke-farligt avfall osv.) och kasseras noggrant i enlighet med inrättningens rutiner och tillämpliga lagar och förfordringar.

10.2 Placering av stent

- Använd guidekateter med en lumenstorlek som är lämplig för stentbärarsystemet.
- Förbered eller fyll inte bärarsystemet innan stenten placeras på annat sätt än vad som anges. Använd den ballongtömningsteknik som beskrivs i avsnitt 15.3.3 *Förberedelse av bärarsystem*.
- Om fördilatation utförs ska lämplig ballongstorlek användas. Underlåtenhet att använda lämplig storlek kan öka svårigheten att placera ut stenten och orsaka komplikationer under operationen.
- Beslutet att fördilatatera lesionen med en ballong av lämplig storlek bör baseras på patient- och lesionsegenskaper. Direkt stentning i mindre komplicerade kranskärlslesjoner med en predikatenhet har visat sig vara lika effektivt och säkert som stentning med fördilatation för enhetslängder upp till 28 mm i reella miljöer. Om fördilatation utförs ska fördilatationslängden med PTCA-ballongen begränsas så att man undviker att skapa ett område med kärlskador som ligger utanför gränserna för den implanterade stenten.
- Undvik att inducera negativt tryck på bärarsystemet medan det förs in i kärlet. Detta kan få stenta att lossna från ballongen.
- Vrid inte katetern mer än ett (1) helt varv.

- Implantation av en stent kan leda till dissektion av kärlet distalt och/eller proximalt om stenten och kan ge upphov till plötslig avstängning/total okklusion av kärlet vilket kräver ytterligare ingrepp (akut kranskärlsoperation, ytterligare dilatation, placering av fler stentar eller annat).
- En icke expanderad stent kan endast dras tillbaka in i guidekatetern en gång. En icke expanderad stent ska inte föras in i artären igen när den väl har dragits tillbaka in i guidekatetern. Upprepade rörelser ut och in genom den distala änden på guidekatetern måste undvikas, eftersom stenten kan skadas eller lossna under tillbakadragningen in i guidekatetern.
- Om du vid något tidpunkt märker något motstånd under avlägsnandet av det ännu inte placerade kranskärlsstentsystemet, följ stegen i avsnitt 10.4 *Avlägsnande av stent/system*.
- Expandera inte stenten om den inte har placerats korrekt i kärlet (se avsnitt 10.4 *Avlägsnande av stent/system*).
- Den fylla ballongens diameter i det system som används för att placera stenten bör vara ungefär lika stor som kärlets diameter. Överdimensionering av stenten kan resultera i ett brutet kärl. För att säkerställa fullständig expansion av stenten bör ballongen fyllas till minsta nominella tryck.
- Överskrid inte det nominella birstningsstryck (RBP) som anges på produktmärkingen. Övervaka ballongtrycket under fyllning. Användning av tryck högre än vad som anges på produktmärkingen kan resultera i att ballongen brister, vilket kan medföra skador på intiman samt dissektion.
- Även om ballongen för stentbärarsystemet är tillräckligt stark för att expandera stenten utan att spricka, kan en periferisk ballong riva distalt mot stenten och kan innan fullständig stentexpansion orsaka att ballongen blir bunden till stenten, vilket kräver kirurgisk borttagning. I händelse av att ballongen spricker bör den dras tillbaka och dilatationskatetern över ledaren bör bytas ut mot en ny för att slutföra stentens expansion.
- Dilatara inte stenten utöver de gränser som anges i avsnitt 15.5 *Placeringsprocedur*.
- När efterdilatation utförs ska detta göras vid högt tryck med en icke-eftergivlig ballong.
- Om stenten inte expanderas tillräckligt kan det leda till att stenten förflyttas. Var försiktig när du bestämmer stentens storlek, för att säkerställa att stenten har full kontakt med artärväggen när ballongen töms. Du bör göra allt du kan för att säkerställa att stenten inte är underdilataterad. Se avsnitt 15.0 *Information för läkaren*.
- Placeringen av en stent kan påverka blodflödet till en sidogren.
- Metoder för stentlätthämtning (användning av ytterligare ledare, slynga och/eller tång) kan resultera i ökat trauma i kranskärlen och/eller vid kärnpunktsstället. Komplikationer såsom blödning, hematom eller pseudoaneurysm kan uppstå.
- Vid behandling av flera lesioner inom samma kärl ska stentning först utföras i den distala lesionen, sedan i den proximala lesionen. Stentning i denna ordning gör att man slipper korsa den proximala stenten vid placeringen av den distala stenten, vilket minskar risken för att den proximala stenten skadas eller lossnar.
- Se till att det stentade området täcker hela platsen för lesionen/dissektionen och att det inte finns några mellanrum mellan stentarna.
- Om flera läkemedelsavgivande stentar krävs bör endast stentmaterial med liknande sammansättning användas (t.ex. XIENCE™ everolimusavgivande kranskärlsstentsystem med identiskt kobolt-kromsubstrat och identisk läkemedelsavgivande polymerbeläggning). Potentiell interaktion med andra läkemedelsavgivande stentar eller belagda stentar har inte utvärderats och ska undvikas. Placering av flera stentar av olika metaller i kontakt med varandra kan öka risken för korrosion *in vivo*, även om korrosionstester *in vitro* med en stent av L-605 CoCr-legering i kombination med en stent av 316L-stållegering inte visade sig öka korrosionen.
- Omfattningen av patientens exponering för läkemedel och polymer är direkt relaterat till antalet implanterade stentar. En patient kan få upp till fyra XIENCE PRO®S-stentar eller andra everolimusavgivande kranskärlsstentar från XIENCE-serien av stentar (dvs. XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Xpedition™, XIENCE Alpine™, XIENCE Sierra™ och XIENCE Skypoint™) ≤38 mm beroende på antalet kärl som behandlas och lesionslängden.
- De patienter som behandlas med bailout-stentning får ytterligare stentar från XIENCE-sortimentet. Användningen av flera stentar från XIENCE-sortimentet leder till att patienten tillförs större mängder läkemedel och polymer.
- Säkerheten och effektiviteten för XIENCE PRO®S-stentar hos patienter med tidigare brakyterapi av mälskadan, eller användning av brakyterapi för restenos på ett ställe som behandlats med XIENCE PRO®S-stentar har inte fastställts. Både vaskulär brakyterapi och den implanterade XIENCE PRO®S-stenten förändrar arteriell ombyggnad. Den potentiella kombinerade effekten på arteriell remodelering av dessa båda behandlingar är inte känd.

10.3 Användning i samband med andra ingrepp

- Medan förberedelse av kärl vid komplexa lesioner kan omfatta användning av olika mekaniska aterektomiinstrument, har säkerheten och effektiviteten av XIENCE PRO®S-stentarna inte fastställts i kliniska studier med användningen av antingen mekaniska aterektomiinstrument (riktrade aterektomiketrar, riktade aterektomiketrar) eller laserangioplastikkatetrar.

10.4 Avlägsnande av stent/system

Avlägsnande av stentbärarsystem före placering av stent:

Om avlägsnande av ett stentsystem krävs före placering måste man säkerställa att guidekatetern är koaxial placerad i förhållande till stentbärarsystemet och försiktigt dra tillbaka stentbärarsystemet in i guidekatetern. Om ovanligt motstånd påträffas när som helst när stenten dras in i guidekatetern bör stentbärarsystemet och guidekatetern avlägsnas som en enda enhet. Detta ska utföras under direkt visualisering med fluoroskopi.

Utdragning av stentbärarsystemet/efterdilatationsballongen från den placerade stenten:

- Töm ballongen genom att anbringa negativt tryck på fyllningsinstrumentet. Större och längre ballonger behöver mer tid (upp till 30 sekunder) för att tömmas än mindre och kortare ballonger. Bekräfta ballongtömning under fluoroskopi och/eller ytterligare 10–15 sekunder.
- Ställ in fyllningsinstrumentet på "negativt" eller "neutralt" tryck.
- Stabilisera guidekateters position och säkra fastsättningen. Bibehåll ledarens position över stentsegmentet.
- Avlägsna försiktigt stentbärarsystemet/efter-dilatationsballongen med långsamt och stadigt tryck.
- Dra åt den roterande hemostasventilen.

Anmärkningar:

- Om motstånd påträffas under utdragning av katetern från den placerade stenten, ska följande steg användas för att förbättra omvandling av ballongen:
 - Fyll ballongen igen upp till nominellt tryck, töm och ändra trycket till neutralt.
 - Upprepa steg 1 till 5 ovan.
- Om något motstånd känns vid något tillfälle när stentbärarsystemet eller efterdilatationsballongen dras in i guidekatetern efter det att ballongen dragits tillbaka från den utplacerade stenten ska hela systemet avlägsnas som en enhet.
- Om dessa anvisningar inte följs och/eller om alltför stor kraft appliceras på bärarsystemet kan detta leda till förlust av eller skada på stenten och/eller på bärarsystemets komponenter.
- Om ledarens läge måste bibehållas för efterföljande åtkomst till artär eller lesion så lämnas ledaren kvar på plats medan övriga systemkomponenter avlägsnas.

10.5 Efter implantation

- Om det är nödvändigt att korsa en nyligen placerad stent med en ledare, ballong, ett bärarsystem eller avbildningskatetrar måste försiktighet iaktas så att stentens geometri inte rubbas.
- Efterföljande restenos kan kräva upprepade dilatation av artärsegmentet där stenten sitter. Det långsiktiga resultatet av upprepade dilatation av stentar är okänt.
- Information om patienten behöver bildiagnostik finns i avsnitt 10.10 *Säkerhetsinformation för magnetisk resonanstomografi (MRT)*.

10.6 Användning i speciella populationer

10.6.1 Graviditet

Graviditetskategori C: Se avsnitt 10.7.4 *Graviditet*. Det finns inga adekvata everolimus- eller XIENCE PRO®S stent-relaterade studier på gravida kvinnor. Effekter på fostrets utveckling har inte studerats¹.

Denna produkt har inte testats på gravida kvinnor eller män som har avsikt att avla barn. XIENCE PRO®S-stenten bör endast användas hos gravida kvinnor om de potentiella fördelarna med stenten uppväger de potentiella riskerna.

10.6.2 Amning

Se avsnitt 10.7.5 *Amning*. Det är inte känt om everolimus distribueras i modersmjölk. Ett beslut bör fattas huruvida amningen bör upphöra före stentimplantation, baserat på hur viktig stenten är för modern.

10.6.3 Pediatrisk användning

Säkerheten och effektiviteten för XIENCE PRO®S everolimusavgivande kranskärlsstent i pediatri ska patienter har inte fastställts.

10.7 Läkemedelsinteraktioner

10.7.1 Interaktioner med läkemedel eller andra ämnen

Everolimus metaboliseras i stor utsträckning av cytokrom P450A34 (CYP3A4) i levern och till viss del i tarmväggen och är ett substrat för transportproteinet P-glykoprotein (Pgp). Absorption och efterföljande eliminering av everolimus kan därför påverkas av läkemedel som påverkar dessa vägar för CYP3A4 och Pgp. Flera läkemedel är kända för att påverka everolimusmetabolism och andra interaktioner med läkemedel kan även ske.

Formella läkemedelsinteraktionsstudier har inte utförts med XIENCE PRO®S-stenten på grund av begränsad exponering för everolimusavgivning från stenten. Därför ska vederbörlig hänsyn tas till risken för både systemiska och lokala läkemedelsinteraktioner i kärnvägen vid beslut om implantation av XIENCE PRO®S-stenten i en patient som tar ett läkemedel med konstaterad interaktion med everolimus eller när beslut fattas om att initiera behandling med ett sådant läkemedel i en patient som nyligen fått en XIENCE PRO®S-stent.

Everolimus kan, det när ordinerats om ett oralt läkemedel, interagera med följande läkemedel eller födoämnen, som inkluderar men ej är begränsat till:

- Hämmare av CYP3A4/P-glykoproteinisozym
 - Antimykotika (t.ex. fluconazol, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, voriconazol)
 - Makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin, klaritromycin, telitromycin)
 - Kalciumkanalblockerare (t.ex. verapamil, nikardipin, diltiazem)
 - Proteashämmare (t.ex. ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir)
- Annat (t.ex. cyklosporin, nefazodone, cisaprid, metoklopramid, bromokriptin, cimetidin, danazol, sildenafil, terfenadin, astemizol, grapefrukt/ grapefruktjuice, digoxin)
- Inducere av CYP3A4/P-glykoproteinisozym
 - Antibiotika (t.ex. rifampin, rifabutin, ciprofloxacin, ofloxacin)
 - Antiepileptika (t.ex. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin)
 - Icke-nukleosida omvända transkriptashämmare (t.ex. efavirenz, nevirapin)
 - Glukokortikoider (t.ex. dexametason, prednison, prednisolon)
 - HMGCoA-reduktashämmare (t.ex. simvastatin, lovastatin)
 - Annat (t.ex. johannesört)

Se senaste produktmärkning för everolimus för mer utförlig information om läkemedelsinteraktioner¹.

10.7.2 Potentiell immunsuppressiv effekt

Everolimus, det aktiva innehållsämnet i XIENCE PRO®S-stenten, är ett immunsuppressivt medel. Immunsuppression observerades inte i SPIRIT och XIENCE-serien av kliniska studier. För patienter som får flera XIENCE PRO®S-stentar samtidigt kan det dock vara möjligt att systemiska koncentrationer av everolimus tillfälligt närmar sig immunsuppressiva nivåer, särskilt hos patienter som också har nedsatt leverfunktion eller som tar läkemedel som hämmar CYP3A4 eller P-glykoprotein. Därför bör patienter beaktas som tar andra immunsuppressiva medel som löper risk för immunsuppression.

10.7.3 Potentiell förhöjd lipidnivå

Användning av oral everolimus hos njurttransplanterade patienter och patienter med långt framskridet njurskrärlskarvinom förknippades med ökat serumkolesterol- och triglyceridnivåer, vilket i vissa fall krävde behandling. Effekten observerades vid långvarig oral behandling med både låga och höga doser, på ett dosrelaterat sätt. När produkten används enligt indikationerna förväntas exponeringen för systemiska everolimuskoncentrationer från XIENCE PRO®S-stenten vara betydligt lägre än koncentrationsexponeringen som

¹ Certican® UK SmPC, Afinitor® UK SmPC, Votubia® UK SmPC, Afinitor® UK märkning och Zortress® UK märkning. Se www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu och www.fda.gov för att få de senaste versionerna av dessa produktresuméer/märkningar.

vanligtvis erhålls hos transplanterade patienter. Ökade serumkolesterol- och triglyceridnivåer observerades inte i SPIRIT och XIENCE-serien av kliniska studier. Oral administrering av everolimus i kombination med cyklosporin har associerats med förhöjda halter av serumkolesterol och triglycerider.

10.7.4 Graviditet

Graviditetskategori C: Det finns inga adekvata everolimus- eller XIENCE PRO^S stent-relaterade studier på gravida kvinnor.

Effekter på fostrets utveckling har inte studerats¹. Effekterna av en liknande stent, XIENCE V, på utvecklingen av prenatal och postnatal rätta var inte anslutna än kontrollerna (se avsnitt 10.8 *Cancerframkallande egenskaper, genotoxicitet och reproduktionstoxicitet*). Vid administrering av oral dos på 0,1 mg/kg eller mer till djur har everolimus uppvisat reproduktionstoxiska effekter, inklusive embryotoxicitet och fostertoxicitet.

En effektiv preventivmetod bör inledas före implantation av en XIENCE PRO^S-stent och fortsätta under ett år efter implantationen. Även om det inte finns någon kontraindikation är riskerna och effekterna på reproduktionsförmågan okända¹.

10.7.5 Amning

Det är inte klart om everolimus distribueras i modersmjölk. Everolimus farmakokinetik och säkerhetsprofiler har inte fastställts hos spädbarn. Förläggningen bör mödrar informeras om potentiellt farliga biverkningar av everolimus hos spädbarn som ammas. Före implantation av en XIENCE PRO^S-stent bör beslut fattas om huruvida amningen bör avbrytas eller om man bör utföra ett alternativt ingrepp.

10.8 Karcinogenicitet, genotoxicitet och reproduktionstoxicitet

Karcinogenicitet, genotoxicitet och reproduktionstoxicitet hos XIENCE PRO^S-stenten har inte utvärderats. Emellertid utfördes långsiktiga karcinogenicitets- och teratologiska studier med den liknande XIENCE V-stenten. Testresultaten från XIENCE V-stenten, som beskrivs nedan, är tillämpliga på stenten i XIENCE PRO^S everolimusavgivande kranskärlsstentsystem, på grund av liknande stentdesign och bärarsystemmaterial och identisk stentbeläggningsteknik.

En 26-veckors karcinogenicitetsstudie genomfördes för att utvärdera den karcinogena potentialen hos XIENCE V-stenter efter subkutan implantation i transgena möss. Under studiens gång fanns inga onormala kliniska observationer som antydde en karcinogen effekt på testgruppen (XIENCE V-stent). Testgruppen uppvisade inte en ökad förekomst av neoplastiska lesioner jämfört med den negativa kontrollgruppen. Emellertid uppvisade de positiva kontrollerna och de experimentella positiva kontrollgrupperna anmärkningsvärda öknningar i förekomsten av neoplastiska lesioner jämfört med både testet och den negativa kontrollgruppen. Baserat på resultaten av denna studie verkar XIENCE V-stenten inte vara karcinogen när den implanteras i transgena möss i 26 veckor.

Genotoxicitetsstudier utfördes på XIENCE V-stenten i daggdjursceller och bakterier. Dessa studier inkluderade genmutationer i bakterier (Ames test), genmutationer i daggdjursceller (kromosomavvikelse), test för clastogenicitet i daggdjursceller och erytrocytmikronukleustest på daggdjur. Baserat på resultaten av dessa studier är XIENCE V-stenten inte genotoxisk.

Dessutom genomfördes en reproduktionstoxicitetsstudie (teratologi) på Sprague-Dawley-honråttor. XIENCE V-stenten påverkade inte fertiliteten eller reproduktionsförmågan hos Sprague-Dawley-honråttor. Det fanns ingen statistisk skillnad mellan testartikeln (XIENCE V-stent) och kontrollsystemet när det gäller någon av de utvärderade parametrarna. Testartikeln hade ingen effekt på kullstorleken och orsakade ingen ökning av sjuklighet i *in utero*. XIENCE V-stenten orsakade inte heller någon reproduktionstoxicitet hos avkomman i denna studie.

10.9 Begränsade ämnen

En eller flera av komponenterna i denna enhet innehåller följande ämnen som är definierade som CMR 1B, i en koncentration över 0,1 viktprocent.

Kobolt; Chemical Abstracts Service (CAS) nr 7440-48-4; EC-nr 231-158-0

Enligt aktuell vetenskaplig forskning medför medicinsk utrustning som är tillverkad av legeringar av kobolt och rostfritt stål som innehåller kobolt inte en ökad risk för cancer eller negativa effekter på reproduktion.

10.10 Säkerhetsinformation för magnetisk resonanstomografi (MRT)

Icke-kliniska tester har påvisat att XIENCE PROTM-S-stenten, i enkla och i överlappade konfigurationer upp till 71 mm i längd, är MR-säker under specifika betingelser. En patient med denna stent kan säkert skannas i ett MRT-system under följande villkor:

- Statiskt magnetfält på 1,5 eller 3 Tesla
- Maximal gradientstyrka/stigningstid (slew rate) på 200 T/m/s per axel
- Maximalt spatialt gradientfält på 3 000 gauss/cm (30 T/m)
- Maximalt genomsnittligt SAR-värde för hela kroppen på 2,0 W/kg (normalt driftsläge).

Under de skanningsförhållanden som definierats ovan förväntas XIENCE PRO^S-stenten producera en maximal temperaturhöjning på mindre än 4,5 °C efter 15 minuters kontinuerlig skanning.

I icke-kliniska tester sträcker sig den bildartefakt som orsakas av enheten cirka 6 mm från XIENCE PRO^S-stenten vid bildtagning med gradient- eller spinneko pulssekvens och ett MRT-system på 3 Tesla.

XIENCE PRO^S-stenten bör inte migrera i denna MRT-miljö. Icke-kliniska tester vid större fältstyrkor än 3 Tesla har inte utförts för att utvärdera stentmigration eller -uppvärmning. MRT på 1,5 eller 3 Tesla kan utföras omedelbart efter implantation av XIENCE PRO^S-stenten.

11.0 POTENTIELLA BIVERKNINGAR

Biverkningar som kan associeras med PCI-behandlingsprocedurer och användning av en stent i naturliga karsatsårer inkluderar, men är ej begränsade till, följande:

- Allergisk reaktion eller överkänslighet mot latex, kontrastmedel, narkos, materialen i enheten (kobolt, krom, nickel, volfram, metakrylatpolymer och fluoropolymer) och läkemedelsreaktioner mot everolimus, antikoagulationsmedel eller trombocytaggregationshämmande medel
- Komplikationer vid kärllåtkomst som kan kräva transfusion eller reparation av blodkärlet, inklusive:
 - o Reaktionen på kateterstället
 - o Blödning (ekkymos, sipprande, hematom, blödning, retroperitoneal blödning)
 - o Arteriovenös fistel, pseudoaneurysm, aneurysm, dissektion, perforation/ruptur
 - o Emboli (luft, vävnad, plack, trombotiskt material eller enhet)
 - o Perifer nervskada
 - o Perifer ischemi

- Kranskärlskomplikationer som kan kräva ytterligare ingrepp, inklusive:
 - o Total oklusion eller abrupt förslutning
 - o Arteriovenös fistel, pseudoaneurysm, aneurysm, dissektion, perforation/ruptur
 - o Vävnadsprolaps/plackfylltning
 - o Emboli (luft, vävnad, plack, trombotiskt material eller enhet)
 - o Koronar- eller stenttrombos (akut, subakut, sen, mycket sen)
 - o Stenos eller restenos
- Perikardiella komplikationer som kan kräva ytterligare ingrepp, inklusive:
 - o Hjärtamponad
 - o Perikardiell utgjutning
 - o Perikardit
- Hjärtarytmier (inklusive specifika överledningsstörningar, förmaks- och kammararytmier)
- Hjärtscemiska tillstånd, inklusive:
 - o Myokardisk ischemi
 - o Myokardinfarkt (inklusive akut)
 - o Kansartärspasm
 - o Instabil eller stabil angina pectoris
- Stroke/cerebrovaskulär händelse (CVA) eller transient ischemisk attack (TIA)
- Systemisk organsvikt:
 - o Hjärt- andningsstillstånd
 - o Hjärtsvikt
 - o Hjärt- och lungsvikt (inklusive lungödem)
 - o Njursufficiens/njursvikt
 - o Chock

- Blödning
- Blodkroppssjukdomar (inklusive heparininducerad trombocytopeni [HIT])
- Hypotoni/hypertoni
- Infektion
- Illamående och kräkningar
- Hjärtklappning, yrsel och synkope
- Bröstsmärta
- Feber
- Smärta
- Dödsfall

Biverkningar relaterade till daglig oral administrering av everolimus i doser som varierar från 1,5 mg till 10 mg per dag finns i läkemedlets produktresumé (SmPC) och produktmärkning². Bland de risker som beskrivs nedan finns förväntade biverkningar som är relevanta för de hjärtpatienter som avses i kontraindikationerna, avsnitten om varningar och försiktighetsåtgärder i produktmärkning och produktresumé (SmPC) för everolimus och/eller som har observerats med en incidens på ≥10 % i kliniska studier med oral everolimus för olika indikationer. Se läkemedlets produktresumé (SmPC) och produktmärkning² för att få mer utförlig information och för mindre vanliga biverkningar:

- Buksmärta
- Anemi
- Angiödem (ökad risk vid samtidig användning av angiotensinkonverterande enzym [ACE]-hämmare)
- Arteriell tromboshändelser
- Blödning och blodkoagulations sjukdom (inklusive hemolytiskt uremiskt syndrom [HUS], trombotisk trombocytopen purpura [TTP] och trombotisk mikroangiopati) – ökad risk vid samtidig cyklosporinanvändning
- Förstoppning
- Hosta
- Diabetes mellitus
- Diarré
- Dyspné
- Embryofetal toxicitet
- Erytem
- Dermatit, exfoliativ
- Huvudvärk
- Trombos i leverarter
- Leversjukdomar (inklusive hepatit och gulsot)
- Överkänslighet mot everolimus som aktiv substans eller mot andra rapamcyinderivat
- Hypertoni
- Infektion (bakterie-, svamp-, virus- eller protozooinfektioner, inklusive infektioner med opportunistiska patogener). Polyomavirusassocierad nefropati (PVAN), JC-virusassocierad progressiv multipel leukoencefalopati (PML), dödliga infektioner och sepsis har rapporterats hos patienter som behandlats med oral everolimus.
- Arteriell och venös njurtrombos
- Förändringar av laboratorievärden (ökning av serumkreatinin, proteinuri, hypokalemi, hyperkalemi, hyperglykemi, dyslipidemi inklusive hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi; onormala leverfunktionstester; minskning av hemoglobin, lymfocyter, neutrofiler och trombocyter)
- Lymfom och hudcancer
- Manlig infertilitet
- Öregelbunden menstruation
- Illamående
- Nefrototoxicitet (i samband med cyklosporin)
- Icke-infektöös pneumonit (inklusive interstitiell lungsjukdom)
- Oral sårbildning
- Smärta
- Pankreatit
- Perikardiell utgjutning
- Perifer ödem
- Pleurautgjutning
- Pneumoni
- Pyrex
- Utslag
- Njursvikt
- Infektion i övre luftvägarna
- Urinvägsinfektion

- Venös tromboemboli
- Kräkningar
- Komplikationer vid sårläkning (inklusive sårinfektion och lymfocel)

12.0 RAPPORTERING AV BIVERKNINGAR

Användaren och/eller patienten ska rapportera alla allvariga incidenter som har inträffat i samband med XIENCE PROTM-S everolimusavgivande koronarstentsystem till tillverkaren och den behöriga myndigheten i den europeiska medlemsstat där användaren och/eller patienten är etablerad.

13.0 SAMMANFATTNING AV SÄKERHET OCH KLINISK PRESTANDA

En sammanfattning av SSCP (Safety and Clinical Performance) för denna enhet finns på <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Sök efter enheten med grundläggande UDI-DI i tabell 1-1. Detta är webbplatsen där du hittar SSCP-information efter introduktionen av European Database on Medical Devices (EUADAMED).

14.0 VAL OCH BEHANDLING AV PATIENT

14.1 Individualisering av behandling

Riskerna och nyttan som beskrivs ovan ska beaktas för alla patienter innan man använder någon produkt från sortimentet XIENCETM EECSS. De patientvassfaktorer som ska övervägas bör inkludera en bedömning av riskerna med trombocytaggregationshämmande behandling. Speciellt gäller detta patienter som nyligen haft aktiv gastrit eller peptisk magsår.

Trombocytaggregationshämmande läkemedel ska användas i kombination med XIENCE EECSS enligt riktlinjerna för American College of Cardiology, American Heart Association och Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (ACC/AHA/SCAI) samt European Society of Cardiology (ESC). Läkare ska använda informationen från den omfattande kliniska evidensen för XIENCE-stenten, tillsammans med den aktuella litteraturen om läkemedelsavgivande stentar, aktuella riktlinjer och den enskilda patientens specifika behov, för att fastställa vilken specifik trombocytaggregationshämmande/ antikoagulationsregim som ska användas för deras patienter i allmänvärd.

Nuvarande riktlinjer för utsättning av dubbel trombocythämning (DAPT) bör följas och rekommenderas. Beslutet att avbryta eller avsluta DAPT åligger den behandlande läkaren med hänsyn till den enskilda patientens tillstånd. Om ett övrigt avbrott eller utsättning av DAPT krävs när som helst en månad efter implantation av XIENCE kranskärlsstent, visar tvåårsdata från XIENCE koronara kliniska studier låga stenttrombosfrekvenser och ingen observerad ökad risk för stenttrombos. Dessutom har XIENCE-stentimet med stentar uppvisat låg stenttrombosfrekvenser från 1–6 månader hos HBR-patienter med 1 månads (så kort som 28 dagar) DAPT-varaktighet efter PCI.

Det är mycket viktigt att patienten följer de trombocytaggregationshämmande rekommendationerna efter ingreppet. För tidigt avbrott av ordinerat trombocytaggregationshämmande läkemedel kan leda till ökad risk för trombos, hjärtinfarkt eller dödsfall. Före PCI, om ett kirurgiskt eller dentalt ingrepp förutses som kräver tidig utsättning av trombocytaggregationshämmande behandling, bör kirurgen och patienten noga överväga om en läkemedelsavgivande stent och dess associerade rekommenderade trombocytaggregationshämmande behandling är det lämpliga PCI-valet. Efter PCI, om ett kirurgiskt eller dentalt ingrepp rekommenderas, bör riskerna och fördelarna med ingreppet vägas mot den eventuella risken för de tidigt avbrytande av trombocytaggregationshämmande behandling.

Patienter som kräver tidigt avbrytande av trombocytaggregationshämmande behandling sekundärt till signifikant akut blödning, bör övervakas noggrant för hjärthändelser och när de väl stabiliserats, återuppta sin trombocytaggregationshämmande behandling så snart som möjligt enligt deras behandlande läkares ordmåde.

15.0 INFORMATION FÖR LÄKAREN

15.1 Inspektion före användning

1. Inspektera den sterila förpackningen noggrant innan den öppnas och kontrollera om den sterila barriären är skadad. Om den sterila förpackningen har skadats ska produkten inte användas.
2. Använd inte efter utgångsdatum.
3. Riv upp foliepåsen och ta ut den inre påsen.
4. Innan XIENCE PROTM-S EECSS används ska systemet försiktigt tas ut ur förpackningen och undersökas, för att säkerställa att det inte är böjt, vikt eller har andra skador. Bekräfta att stenten inte når utanför de röngtenta ballmarkörerna. Använd inte produkten om defekter kan ses. Manipulera, vidrör eller hantera dock inte stenten, eftersom detta kan orsaka skador på beläggningen, kontamination eller att stenten lossnar från bärbarballongen.

Obs! Om det proximala skäret i rostfritt stål har böjts eller knickats någon gång under användningen av XIENCE PRO^S EECSS får katetern inte fortsätta att användas.

15.2 Material som krävs

- Låmplig arteriell skida
- Låmplig guidekater/rlåmpliga guidekatetrer
- 2–3 sprutor (10–20 cc)
- 1 000 e/500 cc hepariniserad fysiologisk koksaltlösning (HepNS)
- Roterande hemostasventil med låmplig minsta inderiameter (0,096 tum [2,44 mm])
- Ledare på 0,36 mm (0,014 tum) X 175 cm (minimilängd)
- Vidringsanordning
- Ledarinförare
- Kontrast utspädd 1:1 med hepariniserad fysiologisk koksaltlösning
- Fyllningsinstrument
- Angioplastikballong av lämplig storlek för fördilatation
- Icke-eftergjutlig angioplastikballong av lämplig storlek för postdilatation
- Trevägskran
- Låmpliga antikoagulationsläkemedel och trombocytaggregationshämmande läkemedel

15.3 Förberedelse

15.3.1 Borttagning av förpackning

Obs! Foliepåsen är inte en steril barriär. Den inre huvudpåsen inuti foliepåsen är den sterila barriären. Endast innehållet i den inre påsen ska betraktas som sterilt. Utsidan av innerpåsen är INTE steril.

1. Ta försiktigt ut bärarsystemet från dess skyddande rör inför förberedelse av bärarsystemet. När du använder ett Rapid Exchange-system (RX) (snabbutbyte) ska hypოსlangen inte böjas eller vikas under avlägsnande.

¹ Certican[®] UK SmPC, Afinitor[®] UK SmPC, Votubia[®] UK SmPC, Afinitor[®] UK märkning och Zortress[®] UK märkning. Se www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu och www.fda.gov för att få de senaste versionerna av dessa produktresumear/märkningar.

2. Ta bort produktmandrängen och den skyddande stentskidan genom att fatta tag i katetern precis proximalt om stenten (vid ballongens proximala bindningsplats), och fatta tag i stentskyddet med den andra handen och dra försiktigt bort distalt. Om ovanligt motstånd känns vid avlägsnande av produktmandrängen och stenthylsan ska denna produkt inte användas utan bytas ut mot en annan. Följ rutiner för produktreturer av den oanvända enheten.

15.3.2 Spolning av ledarlumen

1. Spola ledarlumen med HepNS till vätska kommer ut ur ledarens utgångsskåra.
- Obs!** Undvik manipulering av stenten medan ledarlumen spolas, eftersom detta kan rubba stentens placering på ballongen.

15.3.3 Förberedelse av bärsystemet

- Förbered platsen för kätaccessen enligt standardpraxis.
- Anslut ett fyllningsinstrument/en spruta med utspätt kontrastmedel.
- Anslut ett fyllningsinstrument/en spruta till kranen. Anslut till produktens fyllningsport. Böj inte produktens hyposlang vid anslutning till fyllningsinstrumentet/sprutan.
- Håll spetsen nedåt och rikta bärsystemet vertikalt.
- Öppna kranen till bärsystemet. Anbringa negativt tryck under 30 sekunder. Låt återgå till neutralläge för fyllning av kontrastvätska.
- Stäng kranen till bärsystemet. Töm ut all luft ur fyllningsinstrumentet/sprutan.
- Upprepa steg 3–5 tills all luft har avlägsnats. Om bubblor finns kvar ska du inte använda produkten.
- Om en spruta använts ska ett förberett fyllningsinstrument anslutas till kranen.
- Öppna kranen till bärsystemet.
- Låt den stå i neutralt läge.

Obs! Undvik att inducera negativt tryck på bärsystemet medan det förs in i kärlet. Detta kan få stenten att lossna från ballongen.

Obs! Om luft finns kvar i skaffet ska steg 3 till och med 5 i *avsnitt 15.3.3 Förberedelse av bärsystem*, upprepas för att förhindra ojämn utvidgning av stenten.

15.4 Insättning

- Förbered platsen för kätaccessen enligt standardpraxis.
- Beslutet att fördilatera lesionen med en ballong av lämplig storlek bör baseras på patient- och lesionsegenskaper. **Om fördilatation utförs** ska fördilatationslängden med PTCA-ballongen begränsas så att man undviker att skapa ett område med kärlskador som ligger utanför gränserna för XIENCE PROS-stenten.
- För långa lesioner, ska stenten dimensioneras efter diametern för den mest distala delen av kärlet.

Obs! Om du väljer mellan två stentdiametrar för trånga lesioner, ska du välja stenten med mindre diameter och fylla den. Se produktetiketten för information om överensstämmelse.

- Bibehåll neutralt tryck på fyllningsenheten som är ansluten till bärsystemet. Öppna den roterande hemostasventilen så mycket som möjligt.
- Ladda bärsystemet bakifrån på ledarens proximala del samtidigt som ledarens position bibehålls över mållesionen.
- För försiktigt fram bärsystemet i guidekatetern och över ledaren till mållesionen. Var noga med att hålla hyposlangen rak när du använder ett Rapid Exchange-system (RX) (snabbutbytte). Säkerställ guidekateterns stabilitet innan stentsystemet förs in i kransartären.

Obs! Om ovanligt motstånd känns innan stenten kommer ut ur guidekatetern, ska den inte bingas igen. Motstånd kan tyda på ett problem och överdriven kraft kan leda till stentskador eller rubning av stenten. Bibehåll ledarens placering över lesionen och avlägsna bärsystemet och guidekatetern som en enda enhet.

- För fram bärsystemet över ledaren till mållesionen under direkt fluoroskopisk visualisering. Utnyttja de röntgentäta ballongmarkörerna för att placera stenten över lesionen. Utför angiografi för att bekräfta stentens läge. Om placeringen av stenten inte är optimal bör den försiktigt flyttas eller tas bort (se *avsnitt 15.6 Avlägsnande*). Ballongmarkörerna indikerar både stentkanterna och ballongens axlar. Expandering av stenten ska inte utföras om stenten inte är korrekt placerad i mållesionen.

Obs! Om avlägsnande av ett stentsystem krävs före placering måste man säkerställa att guidekatetern är koaxial placerad i förhållande till stentbärarkatetern och försiktigt dra tillbaka stentbärsystemet in i guidekatetern. Om du märker ovanligt motstånd vid någon tidpunkt när stenten dras tillbaka in i guidekatetern måste stentbärsystemet och guidekatetern avlägsnas som en enda enhet. Detta ska utföras under direkt visualisering med fluoroskopi.

- Dra åt den roterande hemostasventilen. Stenten är nu klar att placeras.

15.5 Placeringsprocedur

WARNING: Se tabell 1-3: Produktspecifikationer in vitro för stentdiameter, nominellt tryck och RBP.

- Före placering ska korrekt position av stenten i förhållande till mållesionen bekräftas igen med hjälp av de röntgentäta ballongmarkörerna.
- Placera stenten genom att långsamt trycksätta bärsystemet stegvis med 2 atm i taget var 5:e sekund tills stenten är helt utvidgad. Utvidga stenten genom att fylla till minst nominellt tryck. Accepted praxis är i allmänhet ett inledande placeringstryck som skulle uppnå ett stentinnerdiameterförhållande på ca 1,1 gånger referenskärlets diameter.
- För långa lesioner ska stenten dimensioneras efter diametern för den mest distala delen av kärlet och stenten utvidgas till minsta nominella tryck. Behåll trycket i 30 sekunder. Vid behov kan placeringsssystemet trycksättas på nytt eller trycksättas ytterligare för att garantera att stenten placeras rätt intill artärväggen.
- Bibehåll trycket i 30 sekunder för fullständig expandering av stenten. Fluoroskopisk visualisering under stentexpanding bör användas för att korrekt bedöma den optimala stentdiametern jämfört med de proximala och distala naturliga kranskärlens diametrar (referenskärlets diametrar). Optimal stentexpanding och korrekt läge kräver att stenten är i fullständig kontakt med artärväggen.

Obs! Se avsnitt 15.6 Avlägsnande för anvisningar om utdragning av stentens bärsystem.

5. Vid behov kan bärsystemet trycksättas på nytt eller trycksättas ytterligare för att garantera att stenten placeras rätt intill artärväggen.

Obs! Överskrid inte den märkta RBP på 16 atm (1621 kPa).

- Täck hela lesionen och det ballongbehandlade området fullständigt (inklusive dissektioner) med XIENCE PROS-stenten, och tillåt tillräcklig stenttäckning i frisk vävnad proximalt och distalt om lesionen.
- Töm ballongen genom att skapa negativt tryck i fyllningsinstrumentet i 30 sekunder. Bekräfta att ballongen är helt tom innan du försöker flytta på bärsystemet. Om ovanligt motstånd känns under utdragning av stentbärsystemet ska du vara särskilt uppmärksam på guidekateterns position.

Obs! Se avsnitt 15.6 Avlägsnande för anvisningar om utdragning av stentens bärsystem.

- Bekräfta stentens position och placering med standardiserade angiografiska tekniker. För optimalt resultat bör hela det stenoserade artärsegmentet täckas av stenten. Fluoroskopisk visualisering under stentexpanding bör användas för att korrekt bedöma den optimala expanderade stentdiametern jämfört med de proximala och distala kranskärlens diametrar. Optimal expandering kräver att stenten är i fullständig kontakt med artärväggen. Stentens kontakt med artärväggen bör verifieras genom rutinmässig angiografi, intravaskulär ultraljud (IVUS), eller optisk koherenstomografi (OCT).
- Om den placerade stentens storlek fortfarande är otillräcklig med hänsyn till referenskärlets diameter kan en större ballong användas för att ytterligare expandera stenten. Om den initiala angiografiska bilden är suboptimal kan stenten expanderas ytterligare med hjälp av en lågprofilerad, högttrycks-, icke eftergivlig ballongdilatationskateter. Om detta krävs ska det stentade segmentet varsaamt åter genomkorsas med en utskuten ledare för att undvika att rubba stentens geometri. Placerade stentar får inte lämnas underdilaterade.

WARNING: Dilatera inte stenten utöver följande gränser:

Nominell stentdiameter	Dilatationsgräns
2,0–3,25 mm	3,75 mm
3,5–4,0 mm	5,5 mm

- Om fler än en XIENCE PROS-stent behövs för att täcka lesionen och det ballongbehandlade området, rekommenderas att stentarna överlappas tillräckligt för att undvika risken för gapstenos. För att säkerställa att det inte finns några mellanrum mellan stentarna, bör den andra XIENCE PROS-stentens ballongmarkörband placeras inuti den placerade stenten före expandering.
- Bekräfta stentposition och angiografiska resultat. Upprepa fyllningar tills optimal stentplacering uppnås.

15.6 Avlägsnande

Utdragning av stentbärarkatetern från den placerade stenten:

- Töm ballongen genom att anbringa negativt tryck på fyllningsinstrumentet. Större och längre ballonger behöver mer tid (upp till 30 sekunder) för att tömmas än mindre och kortare ballonger. Bekräfta ballongtömning under fluoroskopi och vänta 10–15 sekunder längre.
- Ställ in fyllningsenheten på "negativt" eller "neutralt" tryck.
- Stabilisera guidekateterns position till precis utanför koronarostium och säkra fastsättningen. Bibehåll ledarens position över stentsegmentet.
- Avlägsna försiktigt stentbärsystemet med ett långsamt och stadigt tryck.
- Dra åt den roterande hemostasventilen.

Om motstånd påträffas under utdragning av stentbärarkatetern ska följande steg användas för att förbättra omlindning av ballongen.

- Fyll ballongen igen upp till nominellt tryck.
- Upprepa steg 1 till 5 ovan.

Efter utdragning av stentbärsystemet – bekräftelse av stentplacering:

- Bekräfta stentens position och placering med standardiserade angiografiska tekniker. För optimalt resultat bör hela det stenoserade artärsegmentet täckas av stenten. Fluoroskopisk visualisering under stentexpanding bör användas för att korrekt bedöma den optimala expanderade stentdiametern jämfört med de proximala och distala kranskärlens diametrar. Optimal expandering kräver att stenten är i fullständig kontakt med artärväggen. Stentens kontakt med artärväggen bör verifieras genom rutinmässig angiografi, intravaskulär ultraljud (IVUS), eller optisk koherenstomografi (OCT).
- Om fler än en XIENCE PROS-stent behövs för att täcka lesionen och det ballongbehandlade området, rekommenderas att stentarna överlappas tillräckligt för att undvika risken för gapstenos.
- För att säkerställa att det inte finns några mellanrum mellan stentarna, bör den andra XIENCE PROS-stentens ballongmarkörband placeras inuti den placerade stenten före expandering.
- Bekräfta stentpositionen och angiografiska resultat igen för att bedöma det stentade området. Upprepa fyllningar tills optimal stentplacering uppnås. Om efterdilatation är nödvändigt bör det säkerställas att den slutliga stentdiametern överensstämmer med referenskärlets diameter. Säkerställ att stentväggen är i kontakt med artärväggen.

15.7 Dilatation av stentsegment efter stentplacering

- Du bör göra allt du kan för att säkerställa att stenten inte är underdilaterad.
- Om den placerade stentens storlek fortfarande är otillräcklig med hänsyn till kärlets diameter, eller om fullständig kontakt med kärväggen inte uppnås, kan en större ballong användas för att ytterligare expandera stenten. Stenten kan expanderas ytterligare med hjälp av en lågprofilerad, högttrycks-, icke eftergivlig ballongkateter. Om detta krävs ska det stentade segmentet varsaamt åter genomkorsas med en utskuten ledare för att undvika att rubba stenten. Ballongen ska centreras inuti stenten och bör inte sträckas sig utanför det stentade området.

OBS: Dilatera inte stenten utöver de gränser som anges i avsnitt 15.5 Placeringsprocedur.

15.8 Patientimplantatkort

Läkaren eller kliniken ska göra följande på patientimplantatkortet:

- Fyll i patientidentifikation (kortets framsida), klinik eller läkarinformation, adress och telefonnummer samt implantationsdatum på implantatkortet (kortets baksida).
- Sätt på klistermärken från produktetiketten på kortet.

Patienten ska få **hela** patientimplantatkortet innan utskrivning.

16.0 SPIRIT- OCH XIENCE-SERIEN AV KLINISKA STUDIER

XIENCE PRO™S EECSS är baserad på standardenheterna XIENCE V™ EECSS, XIENCE PRIME™ EECSS, XIENCE Xpedition™ EECSS och XIENCE Alpine™ EECSS. XIENCE PROS EECSS har en liknande stentplattform, samma läkemedelsbeläggingsformulering, samma läkemedelsprimer, liknande nominellt totalt läkemedelsinnehåll och samma ballongmaterial för stentkontakt som XIENCE PRIME EECSS, XIENCE Xpedition EECSS och XIENCE Alpine EECSS.

XIENCE PROS EECSS skiljer sig från XIENCE Alpine EECSS genom stentens bärsystem. Funktionsprincipen och materialet för stentbärsystemet för XIENCE PROS är samma som för andra Abbott RX-stentsystem och koronara dilatationskatetrar.

Jämfört med XIENCE V EECSS och XIENCE PRIME EECSS, har XIENCE PROS EECSS samma säkerhetsspecifikationer, samma stentplacering på ballongen mellan ballongmarkörerna, en liknande spetsgångsprofil och liknande avsmalningslängd för XIENCE PROS-stentar med en längd upp till 28 mm. Baserat på den liknande beskaftenheten hos XIENCE PROS-stenten och XIENCE PRIME- och XIENCE V-stentarna kan prestandan hos XIENCE PROS EECSS förutsägas likna den hos XIENCE V- och XIENCE PRIME-stentar. Därför sammanfattas kliniska studiedata för XIENCE V- och XIENCE PRIME-stentar i detta avsnitt.

16.1 Kliniska studier före introduktion på marknaden

Huvudsaklig säkerhet och effekt av XIENCE V-stenten har fastställts från en serie kliniska studier före introduktion på marknaden. SPIRIT III RCT var den avgörande randomiserade, kliniska studien (RCT) som fastställde noninferioritet för XIENCE V-stenten jämfört med TAXUS® Express®-stenten (TAXUS-stenten). SPIRIT IV-studien är en prospektiv, randomiserad, aktivt kontrollerad, enkelblind, multicenter-utvärdering av XIENCE V-stenten jämfört med TAXUS Express-stenten (TAXUS-stenten) vid behandling av upp till tre *de novo*-lesioner <28 mm långa i nativa kranskärl med RVD ≥2,5 mm till ≤4,25 mm. SPIRIT IV-studien fastställde XIENCE V-stentens överlägsenhet jämfört med TAXUS Express-stenten. SPIRIT Small Vessel-registret (SV) är en prospektiv, enarmad, öppen amerikansk multicenter-registerstudie som etablerade säkerhet och effekt av XIENCE V-stenten med 2,25 mm diameter. SPIRIT PRIME är en prospektiv, öppen, multicenter icke-randomiserad klinisk prövning med två studiearmar som använder kärnstorlekarna XIENCE PRIME- och XIENCE PRIME LL-stentsystem, som fastställde säkerheten och effektiviteten hos XIENCE PRIME- och XIENCE PRIME LL-stentarna. I tabell 16.1-1 till och med 16.1-4 visas studiedesign, angiografiska resultat (för studier som krävde angiografisk uppföljning) och huvudsakliga kliniska resultat vid 1 år respektive från den senaste uppföljningen.

Tabell 16.1-1: SPIRIT-serien av XIENCE V klinisk studiedesign (före introduktion på marknaden)					
	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	SPIRIT Small Vessel-registret	SPIRIT PRIME klinisk studie	
				Registret över kärnstorlek	Registret över långa lesioner
Studie typ/design	• Multicenter • Randomiserad • Enkelblind • Aktiv kontroll	• Multicenter • Randomiserad • Enkelblind • Aktiv kontroll	• Multicenter • Öppen • Enarmad	• Multicenter • Öppen • Enarmad	• Multicenter • Öppen • Enarmad
Antal rekryterade patienter	Totalt: 1 002 XIENCE V: 668 TAXUS Express -kontroll: 334	Totalt: 3 690 XIENCE V: 2 460 TAXUS Express -kontroll: 1 230 ¹	Totalt: 150 2,25 mm XIENCE V	Totalt: 400 XIENCE PRIME	Totalt: 100 XIENCE PRIME
Behandling	Upp till två <i>de novo</i> -lesioner i olika epikardiella kärl	Upp till tre <i>de novo</i> -lesioner, högst två lesioner per epikardiellt kärl	Upp till två <i>de novo</i> -lesioner i olika epikardiella kärl	Upp till två <i>de novo</i> -lesioner i olika epikardiella kärl	Upp till två <i>de novo</i> -lesioner i olika epikardiella kärl
Lesionsstorlek	RVD: ≥2,5 ≤3,75 mm Längd: ≤28 mm	RVD: ≥2,5 ≤4,25 mm ² Längd: ≤28 mm	RVD: ≥2,25 ≤2,50 mm Längd: ≤28 mm	RVD: ≥2,25 ≤4,25 mm Längd: ≤22 mm	XIENCE PRIME CS: RVD: ≥2,25 ≤4,25 mm Längd: ≤22 mm XIENCE PRIME LL: RVD: ≥2,5 ≤4,25 mm Längd: >22 mm och ≤32 mm
Primär slutpunkt	Sen förlust i segmentet vid 240 dagar	Mållesionssvikt på grund av ischemi vid 1 år (samlade fall av hjärtdöd, hjärtinfarkt i mälkäret eller revaskularisering av det behandlade området på grund av ischemi [target lesion revascularization, TLR])	TLF (target lesion failure, mållesionssvikt) vid 1 år	TLF (target lesion failure, mållesionssvikt) vid 1 år	TLF (target lesion failure, mållesionssvikt) vid 1 år
Samprimär slutpunkt	TVF vid 270 dagar	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen
Klinisk uppföljning	30, 180, 240, 270 dagar, 1 till 5 år	30, 180, 270 dagar, 1 till 3 år	30, 240 dagar, 1 till 3 år	30, 180 dagar, 1 till 3 år	30, 180 dagar, 1 till 3 år
Angiografisk uppföljning	240 dagar (N = 564)	Ingen	240 dagar (N = 69)	Ingen	Ingen

¹ I armen med TAXUS-stent fanns en (1) patient som fick 1 TAXUS¹ Liberté¹-stent.
² RVD ≥2,5 mm till ≤3,75 mm och stentsstorlekar upp till 3,5 mm till 4,0 mm TAXUS är kommersiellt tillgängliga.

Tabell 16.1-3: SPIRIT-serien av kliniska studier, huvudsakliga kliniska resultat efter 1 år (före introduktion på marknaden)							
	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT Small Vessel	SPIRIT PRIME klinisk studie	
	XIENCE V (N = 2 458)	TAXUS (N = 1 229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Registret över kärnstorlek (N = 401)	Registret över långa lesioner (N = 104)
TLF	4,0 % (97/2 416)	6,8 % (81/1 195)	5,3 % (35/655)	9,7 % (31/319)	8,1 % (11/136)	4,5 % (18/399)	7,7 % (8/104)
TVF	5,5 % (134/2 416)	7,7 % (92/1 195)	8,5 % (56/655)	11,6 % (37/319)	11,0 % (15/136)	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
MACE	4,1 % (98/2 416)	6,9 % (82/1 195)	6,0 % (39/655)	10,3 % (33/319)	8,1 % (11/136)	4,5 % (18/399)	7,7 % (8/104)
Alla dödsfall	1,0 % (25/2 416)	1,3 % (15/1 195)	1,2 % (8/657)	1,3 % (4/320)	1,5 % (2/136)	0,8 % (3/399)	1,0 % (1/104)
Hjärtdöd	0,4 % (10/2 416)	0,4 % (5/1 195)	0,8 % (5/657)	0,9 % (3/320)	1,5 % (2/136)	0,3 % (1/399)	0,0 % (0/104)
MI	1,9 % (45/2 416)	3,1 % (37/1 195)	2,7 % (18/655)	4,1 % (13/319)	1,5 % (2/136)	1,8 % (7/399)	4,8 % (5/104)
Hjärtdöd eller MI	2,2 % (54/2 416)	3,3 % (39/1 195)	3,4 % (22/655)	4,7 % (15/319)	2,9 % (4/136)	2,0 % (8/399)	4,8 % (5/104)
TLR p.g.a. ischemi	2,3 % (56/2 416)	4,6 % (55/1 195)	3,4 % (22/655)	5,6 % (18/319)	5,1 % (7/136)	2,5 % (10/399)	2,9 % (3/104)
TVR p.g.a. ischemi, icke-TL	2,2 % (54/2 416)	2,4 % (29/1 195)	3,2 % (21/655)	4,7 % (15/319)	5,9 % (8/136)	2,8 % (11/399)	2,9 % (3/104)
Stenttrombos							
ARC (definitiv/sannolik)	0,29 % (7/2 391)	1,10 % (13/1 181)	0,9 % (6/650)	0,6 % (2/316)	1,5 % (2/136)	0,5 % (2/399)	0,0 % (0/104)
ARC (definitiv)	0,3 % (6/2 385)	0,8 % (10/1 183)	0,8 % (5/650)	0,3 % (1/317)	0,7 % (1/138)	0,5 % (2/399)	0,0 % (0/104)

Anmärkningar:
– Alla antal som visas i den här tabellen är patientantal. Patienter räknas endast en gång för varje händelse, för varje tidsperiod.
– 1 år inkluderar uppföljningsfönstret (365 + 28 dagar) för alla studier.
– I TLF ingår hjärtdöd, MI som hänförs till mälkärt och TLR på grund av ischemi. I studierna SPIRIT SV och PRIME användes definitionen kliniskt indicerad TLR istället för TLR på grund av ischemi.
– TVF inkluderar hjärtdöd, MI, TLR och TVR på grund av ischemi, icke-mållesion. I studierna SPIRIT SV och PRIME användes definitionen kliniskt indicerad TLR- och TVR istället för TLR- och TVR på grund av ischemi, vilket användes för SPIRIT II, SPIRIT III och SPIRIT IV.
– MACE inkluderar hjärtdöd, MI och TLR på grund av ischemi.

Tabell 16.1-2: SPIRIT-serien av kliniska studier, angiografiska resultat (före introduktion på marknaden)			
Angiografiska resultat	SPIRIT III RCT 240 dagar		SPIRIT Small Vessel 240 dagar
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	2,25 mm XIENCE V (N = 69) (M = 69)
Sen förlust i stent (mm)	0,16 ± 0,41 (342)	0,30 ± 0,53 (158)	0,20 ± 0,40 (52)
Sen förlust i segment (mm)	0,14 ± 0,39 (343)	0,26 ± 0,46 (158)	0,16 ± 0,41 (52)
Binär restenos i stent	2,3 % (8/343)	5,7 % (9/158)	3,8 % (2/52)
Binär restenos i segment	4,7 % (16/344)	8,9 % (14/158)	9,6 % (5/52)

Anmärkningar:
– Data är genomsnittet (mm) ± SD eller % (n/N).
– N är det totala antalet patienter. M är det totala antalet lesioner.
– SPIRIT III och SV 240 dagar innefattar uppföljningsfönstret (240 + 28 dagar).

Tabell 16.1-4: SPIRIT-serien av kliniska studier, huvudsakliga kliniska resultat från senaste uppföljningen (före introduktion på marknaden)							
	SPIRIT IV 3 år		SPIRIT III RCT 5 år		SPIRIT Small Vessel 2 år	SPIRIT PRIME klinisk studie 1 år	
	XIENCE V (N = 2 458)	TAXUS (N = 1 229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Registret över kärnstorlek (N = 401)	Registret över långa lesioner (N = 104)
TLF	9,5 % (223/2 348)	11,9 % (138/1 158)	13,4 % (81/605)	20,6 % (59/286)	8,3 % (11/133)	4,5 % (18/399)	7,7 % (8/104)
TVF	13,3 % (312/2 348)	14,5 % (168/1 158)	20,3 % (123/605)	26,6 % (76/286)	12,0 % (16/133)	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
MACE	9,8 % (231/2 348)	12,3 % (142/1 158)	14,4 % (87/605)	22,0 % (63/286)	8,3 % (11/133)	4,5 % (18/399)	7,7 % (8/104)
Alla dödsfall	3,4 % (81/2 348)	5,2 % (60/1 158)	6,0 % (37/621)	10,3 % (31/300)	1,5 % (2/133)	0,8 % (3/399)	1,0 % (1/104)
Hjärtdöd	1,4 % (34/2 348)	1,9 % (22/1 158)	2,7 % (17/621)	4,3 % (13/300)	1,5 % (2/133)	0,3 % (1/399)	0,0 % (0/104)
MI	3,1 % (73/2 348)	4,7 % (55/1 158)	4,6 % (28/605)	7,0 % (20/286)	1,5 % (2/133)	1,8 % (7/399)	4,8 % (5/104)
Hjärtdöd eller MI	4,5 % (105/2 348)	6,0 % (70/1 158)	7,1 % (43/605)	11,2 % (32/286)	3,0 % (4/133)	2,0 % (8/399)	4,8 % (5/104)
TLR p.g.a. ischemi	6,3 % (148/2 348)	7,9 % (92/1 158)	8,9 % (54/605)	12,9 % (37/286)	5,3 % (7/133)	2,5 % (10/399)	2,9 % (3/104)
TVR p.g.a. ischemi, icke-TL	5,6 % (132/2 348)	5,4 % (63/1 158)	8,8 % (53/605)	11,9 % (34/286)	6,8 % (9/133)	2,8 % (11/399)	2,9 % (3/104)
Stenttrombos							
ARC (definitiv/sannolik)	0,62 % (14/2 263)	1,73 % (19/1 098)	1,5 % (9/582)	1,9 % (5/268)	1,5 % (2/132)	0,5 % (2/399)	0,0 % (0/104)
ARC (definitiv)	0,49 % (11/2 263)	1,28 % (14/1 098)	1,2 % (7/582)	0,7 % (2/268)	0,8 % (1/132)	0,5 % (2/399)	0,0 % (0/104)

Anmärkningar:

– Alla antal som visas i den här tabellen är patientantal. Patienter räknas endast en gång för varje händelse, för varje tidsperiod.

– Data inkluderar uppföljningsfönstret på + 28 dagar för alla studier.

– I TLF ingår hjärtdöd, MI som hänförs till mälkärl och TLR på grund av ischemi. I studierna SPIRIT SV och PRIME användes definitionen kliniskt indicerad TLR istället för TLR på grund av ischemi.

– TVF inkluderar hjärtdöd, MI, TLR och TVR på grund av ischemi, icke-mållesion.

– MACE inkluderar hjärtdöd, MI och TLR på grund av ischemi.

16.2 Kliniska studier efter introduktion på marknaden

XIENCE V-studien USA är en prospektiv, multicenter-, FDA-godkänd studie efter introduktion på marknaden för att utvärdera den fortsatta säkerheten och effektiviteten för XIENCE V EECSS i reella miljöer efter det att den lanserats på marknaden i USA och även för att ge stöd åt FDA:s DAPT-initiativ. Syftet med de kliniska utvärderingarna av SPIRIT V Single Arm Study (SAS) var att fortsätta bedömningen av prestandan för XIENCE V EECSS vid behandling av patienter med *de novo*-lesioner i en kransartär. XIENCE V India är en prospektiv, öppen, multicenter-, enarmad, observationsbaserad registerstudie för att utvärdera fortsatt säkerhet och effekt för XIENCE V EECSS under kommersiell användning i reella miljöer i Indien. I tabell 16.2-1 till och med 16.2-2 visas utformningar av kliniska studier och huvudsakliga kliniska resultat vid 1 år respektive från den senaste uppföljningen.

Resultaten från dessa kliniska studier efter introduktion på marknaden visade säkerhet och effekt för XIENCE V EECSS i reella miljöer. Dessutom förbättrade XIENCE V EECSS patientrapporterade resultat (inklusive bättre livskvalitet, minskad anginafrekvens, bättre anginastabilitet och minskad fysisk begränsning) vid sex (6) månader, och förbättringarna bibehölls i ett (1) år hos patienter med kranskärlsjukdom.

Tabell 16.2-1: SPIRIT- och XIENCE V-serien – klinisk studiedesign (efter introduktion på marknaden)					
	XIENCE V USA fas I-kohort	XIENCE V USA långsiktig uppföljningskohort	XIENCE V USA AV-DAPT-kohort	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India
Studietyp /design	- Multicenter - Prospektiv - Enarmad	- Multicenter - Prospektiv - Enarmad	- Multicenter - Randomiserad - Dubbelblind - Placebokontroll	- Multicenter - Prospektiv - Enarmad	- Multicenter - Prospektiv - Enarmad
Antal rekryterade patienter	8 040	4 663	868	2 663	977
Behandling	Enligt klinikens vårdstandard	Enligt klinikens vårdstandard	Patienterna randomiserades till att få behandling med antingen tienopyridin eller placebo i ytterligare 18 månader tillsammans med acetylsalicylsyra.	Max. en <i>de novo</i> , naturlig mållesion per större epikardiellt kärl eller sidogren (inget tidigare stentimplantat, ingen tidigare brakyterapi), max fyra (4) planerade EES	Enligt klinikens vårdstandard
Lesionstorlek	Inga angiografiska begränsningar			RVD = ≥2,25 ≤4,0 mm Längd ≤28 mm enligt visuell bedömning	Inga angiografiska begränsningar
Primär slutpunkt	ARC definitiv och sannolik stenttrombos upp till 1 år	ARC definitiv och sannolik stenttrombos från år 1 till 5	MACE (samlade dödsfall, MI och stroke) 12–33 månader	Samlad mortalitet, MI, TVR vid 30 dagar	ARC ST (definitiv/sannolik) 1 år och årligen därefter t.o.m. 3 år
Samprimärt effektmått	Hjärtdöd eller någon MI vid 1 år	Hjärtdöd eller någon MI från år 1 till 5	Definitiv och sannolik stenttrombos (ARC) 12–33 månader	Ingen	Hjärtdöd och någon MI vid 1 år
Klinisk uppföljning	14, 30, 180 dagar, och 1 år	2, 3 och 4 år	15, 24, 30 och 33 månader	30 dagar och 1 samt 2 år	14, 30, 180 dagar och 1, 2 och 3 år
Angiografisk uppföljning	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen

Tabell 16.2-2: SPIRIT- och XIENCE V-serien av studier, huvudsakliga kliniska resultat (efter introduktion på marknaden)

	XIENCE V USA las I 1 år	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V India	
		1 år	2 år	1 år	2 år
	XIENCE V (N = 8 040)	XIENCE V (N = 2 663)	XIENCE V (N = 2 663)	XIENCE V (N = 990)	XIENCE V (N = 990)
TLF (ARC)	9,4 % (707/7 522)	5,25 % (138/2 627)	7,49 % (192/2 562)	2,4 % (24/986)	3,4 % (32/942)
TLF	6,8 % (513/7 505)	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
Alla dödsfall, MI (ARC) och TVR	Ej tillämpligt	7,04 % (185/2 627)	10,34 % (265/2 562)	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
Hjärtdöd eller MI (ARC)	7,2 % (545/7 522)	4,23 % (111/2 627)	5,74 % (147/2 562)	1,9 % (19/986)	2,8 % (26/942)
Hjärtdöd eller MI	3,3 % (249/7 505)	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
TLR	4,6 % (349/7 522)	1,90 % (50/2 627)	3,04 % (78/2 562)	1,2 % (12/986)	1,5 % (14/942)
TVR, icke-TLR	2,3 % (176/7 522)	1,45 % (38/2 627)	2,26 % (58/2 562)	0,1 % (1/986)	0,1 % (1/942)
Alla dödsfall	2,6 % (194/7 522)	1,71 % (45/2 627)	2,97 % (76/2 562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Hjärtdöd	1,4 % (108/7 522)	1,10 % (29/2 627)	1,87 % (48/2 562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Alla MI (ARC)	6,3 % (475/7 522)	3,54 % (93/2 627)	4,45 % (114/2 562)	1,3 % (13/986)	1,6 % (15/942)
Alla MI	2,2 % (162/7 505)	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
Stenttrombos					
ARC (definitiv/sannolik)	0,81 % (60/7 380)	0,65 % (17/2 607)	0,79 % (20/2 523)	0,51 % (5/986)	0,53 % (5/939)
ARC (definitiv)	0,54 % (40/7 380)	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	0,41 % (4/986)	0,43 % (4/939)

- Obs!**
- Alla antal som visas i den här tabellen är patientantal. Patienter räknas endast en gång för varje händelse, för varje tidsperiod.
 - 1-års data för XIENCE V USA inkluderar 42-dagarsfönster eller till randomiseringsdatum om detta inträffade tidigare än 407 dagar för den andra inskrivningsfasen. 1-årsdata för XIENCE V India inkluderar 47-dagarsfönster. 1-årsdata för SPIRIT V inkluderar 28-dagarsfönster.
 - 2-årsdata för SPIRIT V inkluderar 28-dagarsfönster. 2-årsdata för XIENCE V India inkluderar 47-dagarsfönster.
 - I TLF (ARC) ingår hjärtdöd, MI som hänförs till mälkärt (enligt ARC-definition) och kliniskt indicerad TLR. I TLF ingår hjärtdöd, MI som hänförs till mälkärt (enligt protokolldefinition) och kliniskt indicerad TLR.

16.3 En månads (så kort som 28 dagar) DAPT-indikation

Säkerheten för XIENCE-stenten i patienter med hög blödningsrisk (HBR) som behandlades med 1 månads (så kort som 28 dagar) dubbel trombocyttaggregationshämmande behandling (DAPT) efter PCI fastställdes i XIENCE 28-studien.

XIENCE 28-studien är en prospektiv, enarmad, multicenter, öppen, icke-randomiserad studie för att utvärdera säkerheten för 1 månads (så kort som 28 dagar) dubbel trombocyttaggregationshämmande behandling (DAPT) för patienter med hög blödningsrisk (HBR) som genomgår perkutan kranskärlsintervention (PCI) med XIENCE-stenten. Patienter var berättigade till inkludering i XIENCE 28 om de uppfyllde kliniska kriterier som indikerar HBR och om den hänvisande läkaren ansåg att risken för större blödning med mer än 1 månads DAPT uppvägs av antitrombotiska nyttan. För att betraktas som HBR måste patienter uppfylla minst ett av följande kriterier: a) ålder ≥75 år, b) klinisk indikation för kronisk (minst 6 månaders) antikoagulationsbehandling, c) tidigare blödning som kräver läkarvård inom 12 månader efter indexförärandet, d) stroke/anemns (antingen ischemisk eller hemorragisk); e) njursinsufficiens (kreatinin ≥2,0 mg/dl) eller svikt (beroende av dialys), f) systemiska tillstånd som är associerade med en ökad blödningsrisk (t.ex. hematologiska störningar, inklusive tidigare eller aktuell trombocytopeni) definierad som trombocytantal <100 000/mm³ eller någon känd koagulationsstörning associerad med ökad blödningsrisk) eller g) anemi med hemoglobin <11 g/dl. XIENCE-stenten implanterades enligt inträttningsens vårdstandard. Det fanns ingen angiografisk begränsning av lesionslängden men den längsta XIENCE-stenten som tilläts i studien var 38 mm. Klinisk uppföljning utfördes efter 1 månad, 3 månader, 6 månader och 12 månader.

XIENCE 28-studien bestod av 58 platser inom USA och Kanada (XIENCE 28 USA) och 52 platser utanför USA (XIENCE 28 Global inklusive platser i Europa och Asien). Totalt 1 605 HBR-patienter genomgick PCI med XIENCE-stenten och var på DAPT (acetylsalicylsyra + P2Y12-receptorhämmare) under den första månaden (så kort som 28 dagar) efter index. Patienterna bedömdes som "klara vid 1 månad" och var berättigade att avbryta P2Y12 efter 1 månad och fortsätta med monoterapi med acetylsalicylsyra till slutet av studien, om de inte råkat ut för något (från hjärtinfarkt, upprepad koronar revasкулярisering, stroke eller definitiv eller sannolik stenttrombos) och DAPT-föreninga (definierat som inget avbrott > 7 på varandra följande dagar) under den första månaden efter ingreppet.

Målet med studien var att visa noninferioritet av den primära slutpunkten för alla dödsfall eller alla myokardiella infarkter (MI, modifierad ARC) från 1 till 6 månader efter implantation av en XIENCE-stent hos HBR-patienter behandlade med 1 månads DAPT jämfört med en historisk kontroll, behandlade med upp till 12 månaders DAPT efter stratifiering av benägenhetspoäng (PS). Stratifieringsmetoden för benägenhetspoäng (PS) användes för att ge en rättvis jämförelse mellan XIENCE 28 och den historiska kontrollen från XIENCE V USA (XV USA). Patienter från XIENCE 28 och XV USA delades in i fem strata baserat på benägenhetspoängen beräknad utifrån deras baslinjeegenskaper. Patienter med liknande PS tilldelades samma stratum. Händelsefrekvenser beräknades sedan för varje stratum. Det huvudsakliga sekundära slutpunkten var att visa överlägsenhet med 1 månads DAPT för större blödningar (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] typ 2-5) från 1 till 6 månader efter XIENCE-implantation hos HBR-patienter, jämfört med den historiska kontrollen från XV USA efter stratifiering av benägenhetspoäng.

Baslinjepatient- och lesionsegenskaper i XIENCE 28-populationen som var klara vid 1 månad

Av de 1 392 patienterna som var klara vid 1 månad var 32,5 % kvinnor och medelåldern var 76 år. När det gäller HBR-kriterier var 68,2 % 75 år eller äldre, 47,4 % hade njursufficiens, 44,4 % fick ört antikoagulantia, 10,4 % hade tidigare stroke, 3,3 % hade tidigare allvarlig blödning, 14,5 % hade anemi och 2,3 % hade trombocytopeni. Riskfaktorer med hög prevalens inkluderade högt blodtryck (84,7 %) och dyslipidemi (67,5 %). När det gäller hjärtstatus uppgavsade 34,1 % av patienterna akut koronarsyndrom (ACS) (icke ST-höjningsinfarkt (NSTEMI) eller instabil angina) och 65,9 % hade kroniskt koronarsyndrom. En majoritet av patienterna (80,3 %) fick en enda lesion behandlad och den genomsnittliga totala stentlängden per patient var 27,2 ± 14,4 mm.

Analys av primär slutpunkt

Den primära slutpunkten uppnåddes och visade att XIENCE-stenten är säker hos HBR-patienter som behandlats med 1 månads (så kort som 28 dagar) DAPT efter PCI. Baserat på antalet patienter och observerade frekvenser i varje stratum visar resultaten ett noninferioritets-p-värde på 0,0005, vilket uppfyllde den förutbestämda signifikansnivån på 0,025. 1–6 månaders PS-stratifierad medellfrekvens för alla dödsfall/alla MI hos patienter som var klara vid 1 månad var 3,5 % i XIENCE 28 jämfört med 4,3 % i den historiska kontrollen från XV USA (tabell 16.3-1). Detta visade att den sammanlagda frekvensen av 1–6 månader för alla dödsfall och all MI för DAPT-regimen på 1 månad är inte sämre än den rekommenderade DAPT-regimen på 12 månader i den historiska kontrollen.

Analys av större sekundär slutpunkt

PS-stratifieringsmetoden användes också för att jämföra armen av XIENCE 28-studien med den historiska kontrollen för slutpunkt av BARC2–5-blödning. Baserat på antalet patienter och observerade frekvenser i varje stratum visar resultaten ett noninferioritets-p-värde på 0,1888, vilket inte uppfyllde den förutbestämda signifikansnivån på 0,025. Även om signifikansnivån inte uppfylldes, var den 1–6 månaders PS-stratifierade medellfrekvensen av BARC 2–5-blödning hos patienter som var klara vid 1 månad, numeriskt lägre i XIENCE 28 jämfört med den historiska kontrollen (4,9 % kontra 5,9 %, tabell 16.3-1).

Tabell 16.3-1: Resultat av primära och drivna sekundära slutpunkter – alla dödsfall/alla MI och BARC 2–5-blödning från 1–6 månader hos patienter som var klara vid 1 månad

	XIENCE 28 Patienter som var klara vid 1 månad (N = 1 392)	XIENCE V USA Patienter som var klara vid 1 månad (N = 1 411)	p-värde
Alla dödsfall och all MI	3,5 %	4,3 %	0,0005*
BARC 2–5-blödning	4,9 %	5,9 %	0,1888**

* Noninferioritets-p-värde, noninferioritetsmarginal och ensidig signifikant nivå är 2,5 % respektive 0,025.

** Superioritets-p-värde, signifikansnivå för superioritet är 0,025.

Andra sekundära slutpunkter

Andra sekundära slutpunkter som analyserades i XIENCE 28 inkluderade BARC 3–5-blödning och stenttrombos från 1–6 månader hos patienter som var klara vid 1 månad.

Även om inte förutbestämd, användes PS-stratifieringsmetoden för att ge en rättvis jämförelse av BARC 3–5-blödningsfrekvens mellan XIENCE 28 och den historiska kontrollgruppen från XV USA. Denna analys antyder bättre blödningsresultat associerade med 1 månads DAPT, jämfört med 12 månaders DAPT. Den 1–6 månaders PS-stratifierade medellfrekvensen av BARC 3–5-blödning hos patienter som var klara vid 1 månad, signifikant lägre i XIENCE 28 jämfört med den historiska kontrollen (2,2 % kontra 4,5 %, tabell 16.3-2).

Tabell 16.3-2: PS-stratifierad analys av BARC 3–5-blödning från 1–6 månader hos patienter som var klara vid 1 månad

	XIENCE 28 Patienter som var klara vid 1 månad (N = 1 392)	XIENCE V USA Patienter som var klara vid 1 månad (N = 1 411)	p-värde*
BARC 3–5 blödning (PS-stratifierad medellfrekvens)	2,2 %	4,5 %	0,0156

* Superioritets-p-värde, signifikansnivå för superioritet är 0,025. Ad hoc-analys.

icke-PS-stratifierade definitiva/sannolika stenttrombosfrekvensen från 1–6 månader hos patienter som var klara vid 1 månad, var 0,3 % i både XIENCE 28 och de historiska kontrollgrupperna (tabell 16.3-3).

Tabell 16.3-3: Stenttrombos från 1–6 månader hos patienter som var klara vid 1 månad (icke-PS-stratifierad)

	XIENCE 28 Patienter som var klara vid 1 månad (N = 1 392)	XIENCE V USA Patienter som var klara vid 1 månad (N = 1 411)
ARC definitiv/sannolik stenttrombos	0,3 %	0,3 %

17.0 LEVERANSFORM

Steril – produkten är steriliserad med etylenoxidgas. Icke pyrogen. Använd inte produkten om förpackningen är öppen eller skadad.

Denna enhet för engångsbruk får inte återanvändas på ännu en patient, eftersom den inte är utvecklad för att prestera som avsett efter den första användningen. Förändringar av de mekaniska, fysiska och/eller kemiska egenskaperna, vilket skulle bli följden om enheten skulle återanvändas, rengöras och/eller omsteriliseras, kan försämma konstruktionen och/eller materialet, leda till kontamination på grund av smala springor och/eller mellanrum samt minskad säkerhet och/eller funktion hos enheten. Om originalmärkning saknas kan det leda till felaktig användning och eliminera spårbarhet. Om originalförpackningen saknas kan detta leda till att skada på enheten, förordad sterilitet och risk för skada på patienten och/eller användaren.

Innehåll – ett (1) XIENCE PRO™ sverolimusavgivande kranskärlsstentsystem.

Förvaring – förvaras torrt, mörkt och svalt. Skyddas från ljus. Låt produkten ligga i kartongen fram till användningstillfället. Förvaras vid 25 °C (77 °F); temperaturavvikelser tillåtna mellan 15–30 °C (59–86 °F).

XIENCE PRO™ S

Everolimus-eluerend coronair stentsysteem

INFORMATIE VOOR DE VOORSCHRIJVEND ARTS

- Inhoudsopgave
- 1.0

BESCHRIJVING VAN HET INSTRUMENT

Tabel 1-1: Productnaam en maten

Tabel 1-2: Samenstelling stent en coating van de XIENCE PRO^S everolimus-eluerende coronaire stents

Tabel 1-3: *In-vitro* specificaties van het hulpmiddel
- 2.0

INDICATIES
- 3.0

BEOOGD GEBRUIK
- 4.0

BEOOGDE GEBRUIKER EN GEBRUIKERSTRAINING
- 5.0

BEOOGD KLINISCH VOORDEEL
- 6.0

CONTRA-INDICATIES
- 7.0

VERWACHTE LEVENSDUUR VAN HET HULPMIDDEL
- 8.0

WAARSCHUWINGEN
- 9.0

BEPERKINGEN
- 10.0

VOORZORGSMATREGELEN

10.1

De stent hanteren

10.2

De stent plaatsen

10.3

Gebruik in combinatie met andere procedures

10.4

De stent/het systeem verwijderen

10.5

Na de implantatie

10.6

Gebruik bij speciale populaties

10.6.1

Zwangerschap

10.6.2

Borstvoeding

10.6.3

Gebruik bij kinderen

10.7

Geneesmiddelinteracties

10.7.1

Interacties met geneesmiddelen of andere stoffen

10.7.2

Potentiële onderdrukking van het immuunsysteem

10.7.3

Mogelijke verhoging van lipiden

10.7.4

Zwangerschap

10.7.5

Borstvoeding

10.8

Carcinogeniteit, genotoxiciteit en voortplantingstoxiciteit

10.9

Beperkte stoffen

10.10

Veiligheidsinformatie over magnetisch resonantie imaging (MRI)
- 11.0

MOGELIJKE COMPLICATIES
- 12.0

MELDEN VAN COMPLICATIES
- 13.0

SAMENVATTING VAN VEILIGHEIDS- EN KLINISCHE PRESTATIES
- 14.0

SELECTIE EN BEHANDELING VAN PATIËNTEN

14.1

Individualisering van de behandeling
- 15.0

INFORMATIE VOOR DE ARTS

15.1

Inspectie voorafgaand aan gebruik

15.2

Benodigde materialen

15.3

Voorbereiding

15.3.1

Verwijdering van de verpakking

15.3.2

Spoeling van het voederaadlumen

15.3.3

Gereedmaken van het plaatsingssysteem

15.4

Plaatsingsprocedure

15.5

Ontplooiingsprocedure

15.6

Verwijderingsprocedure

15.7

Dilateren van reeds ontplooid segmenten van een stent

15.8

Patiëntimplantatiekaart
- 16.0

SPIRIT- EN XIENCE-SERIE KLINISCHE ONDERZOEKEN

16.1

Pre-market klinische onderzoeken

Tabel 16.1-1: Opzet van de SPIRIT-serie klinische onderzoeken rond XIENCE V (pre-market)

Tabel 16.1-2: Angiografische resultaten van de SPIRIT-serie klinische onderzoeken (pre-market)

Tabel 16.1-3: Belangrijkste klinische 1-jaarsresultaten van de SPIRIT-serie klinische onderzoeken (pre-market)

Tabel 16.1-4: Belangrijkste recente klinische follow-upresultaten van de SPIRIT-serie klinische onderzoeken (pre-market)

16.2

Post-market klinische onderzoeken

Tabel 16.2-1: Opzet van de SPIRIT- en XIENCE V-serie klinische onderzoeken (post-market)

Tabel 16.2-2: Belangrijkste klinische resultaten van de SPIRIT- en XIENCE V-serie onderzoeken (post-market)

16.3

Indicatie voor één maand (slechts 28 dagen) DAPT

Tabel 16.3-1: Resultaten primaire en versterkte secundaire eindpunten – Alle sterfgevallen/alle MI en BARC 2–5-bloeding na 1–6 maanden bij patiënten die 1 maand vrij waren van voorvallen

Tabel 16.3-2: PS-gestratificeerde analyse van BARC 3–5-bloeding na 1–6 maanden bij patiënten die 1 maand vrij waren van voorvallen

Tabel 16.3-3: Stenttrombose na 1–6 maanden bij patiënten die 1 maand vrij waren van voorvallen (niet-PS-gestratificeerd)

17.0

WIJZE VAN LEVERING

1.0 **BESCHRIJVING VAN HET INSTRUMENT**

Het XIENCE PRO™^S everolimus-eluerend coronair stentsysteem (EECSS) is een medisch hulpmiddel dat bestaat uit:
Een voorgeïmanteerde XIENCE PRO^S-stent van L-605 kobaltchroomlegering (CoCr) die is gecoat met twee lagen, een primerlaag en een medicijnmatrixlaag. De primerlaag is samengesteld uit poly n-butylmethacrylaat (PBMA) dat een inactief polymeer is om de hechting tussen de stent en de medicijnmatrixlaag te verbeteren. De medicijnmatrixlaag is samengesteld uit copolymeer polyvinylidenefluoride-co-hexafluoropropyleen (PVDF-HFP) gemengd met het anti-proliferatieve geneesmiddel everolimus.
De productgroep bestaat uit:

Tabel 1-1: Productnaam en maten

Productnaam	Basis UDI-DI	Stentdiameter (mm)	Stentlengte (mm)
XIENCE PRO ^S	8717648DS0001TC	2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

De massa van de L-605 kobaltchroomlegering (CoCr) van de stent, de beschikbare dosis everolimus en de PVDF-HFP- en PBMA-inhoud op de stent variëren naar grootte als volgt:

Tabel 1-2: Samenstelling stent en coating van de XIENCE PRO^S everolimus-eluerende coronaire stents

Stentdiameter (mm)	Stentlengte (mm)	Massa L-605 kobaltchroomlegering stent (mg)	Geneesmiddeldosis (µg)	PVDF-HFP (µg)	PBMA (µg)
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	8	7,8	39	189	42
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	12	11,4	58	286	64
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	15	13,8	72	350	79
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	18	16,2	85	415	93
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	23	21,0	111	543	122
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	28	24,6	131	640	144
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	33	29,4	157	769	173
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	38	33,0	177	866	194
3,5, 4,0	8	11,1	53	261	59
3,5, 4,0	12	15,4	72	351	79
3,5, 4,0	15	20,6	99	485	109
3,5, 4,0	18	24,0	117	575	129
3,5, 4,0	23	29,2	145	709	159
3,5, 4,0	28	36,2	181	888	199
3,5, 4,0	33	41,3	209	1023	230
3,5, 4,0	38	46,5	236	1157	260

- Twee radiopaque markeringen onder de ballon markeren fluoroscopisch de werklengte van de ballon en de lengte van de geëxpandeerde stent.
- Twee proximale markeringen op de schacht van het plaatsingssysteem (95 cm en 105 cm proximaal van de distale tip) geven de relatieve positie van het plaatsingssysteem ten opzichte van het uiteinde van de brachiale of femorale geleidekatheter aan. De werklengte van de katheter is 145 cm.
- De kleurverandering van de schacht geeft de uitgangsinkeping voor de voederaad aan.

Tabel 1-3: *In-vitro* specificaties van het hulpmiddel

Stentdiameter (mm)	Stentlengte (mm)	* Minimale compatibiliteit geleidekatheter (ID)	** <i>in-vitro</i> nominale stentdruk		Nominale barstdruk (RBP)		Stentvrij gebied (%)
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	84
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86

* Zie de specificaties van de betreffende fabrikant voor equivalenten (in F).
** Zorg dat de stent volledig is ontplooid (zie paragraaf 15.5 *Ontplooiingsprocedure*). De ontplooiingsdruk moet op de kenmerken van de laesie zijn gebaseerd.

2.0 **INDICATIES**

Het XIENCE PRO™^S everolimus-eluerend coronair stentsysteem is geïndiceerd voor het vergroten van de lumendiameter van de kransslagader bij:

- Patiënten met een symptomatische ischemische hartziekte ten gevolge van afzonderlijke *de novo* onbehandelde kransslagaderlaesies.
- Voor herstel van de coronaire doorstroming bij patiënten met een acuut myocardinfarct, binnen 12 uur na de eerste symptomen.
- Voor de behandeling van patiënten met concomitante diabetes, acuut coronair syndroom, dubbele vaatlaesies (twee laesies in twee verschillende epicardiale vaten), laesies in kleine coronaire vaten, laesies waarvan de behandeling leidt tot afsluiting van zijtakken (laesies met een zijtak met een diameter < 2 mm of een ostiale stenose < 50%); voor de behandeling van oudere patiënten (≥ 65 jaar) en voor de behandeling van zowel mannen als vrouwen.
- Voor de behandeling van patiënten met een hoog bloedingsrisico (HBR) onder behandeling met twee trombocytenaggregatieremmers (DAPT) gedurende minimaal 28 dagen.
- Voor de behandeling van patiënten met in-stent restenose in coronaire laesies, chronische volledige occlusie van coronaire laesies (gedefinieerd als coronaire laesies met TIMI-flow 0 gedurende meer dan 3 maanden) en coronaire bifurcatieaflaesies.

In alle gevallen moet de te behandelen lengte van de laesie korter zijn dan de nominale stentlengte (8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm, 33 mm of 38 mm) met een diameter van het referentievat van ≥ 2,00 mm en ≤ 4,25 mm.

3.0

BEOOGD GEBRUIK

Het XIENCE PRO™^S everolimus-eluerend coronair stentsysteem is geïndiceerd voor het vergroten van de lumendiameter van de kransslagader.

4.0

BEOOGDE GEBRUIKER EN GEBRUIKERSTRAINING

Dit hulpmiddel is ontworpen voor gebruik door een interventionele cardioloog/interventeradioloog/vaatchirurg of andere arts die is opgeleid in cardiovasculaire interventietechnieken, in een hartkatheterisatie-laboratorium of een chirurgische omgeving, met behulp van beeldvormingsapparatuur, door middel van percutane technieken of chirurgische cut-down voor de behandeling van atherosclerotische vernauwingen in kransslagaders.

5.0

BEOOGD KLINISCH VOORDEEL

Hieronder volgen de beoogde klinische voordelen van het XIENCE PRO™^S everolimus-eluerend coronair stentsysteem bij coronaire indicaties:

- Verbeterde resultaten met revascularisatie versus medische behandeling
- Verbeterde resultaten met nieuwe-generatie geneesmiddel-eluerende stents ten opzichte van andere hulpmiddelen voor PCI (percutane coronaire interventie)
- Geen verhoogd ischemisch risico en verminderd risico op ernstige bloedingen (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] 3–5) met kortere DAPT voor HBR-populatie

6.0

CONTRA-INDICATIES

Het XIENCE PRO™^S everolimus-eluerend coronair stentsysteem is gecontra-indiceerd voor gebruik bij:

- Patiënten die overgevoelig of gecontra-indiceerd zijn voor everolimus of structureel verwante verbindingen, of van wie bekend is dat zij overgevoelig zijn voor stentcomponenten (kobalt, chroom, nikkel, wolfram, metacryl polymeer en fluoropolymeer), of voor contrastmiddel.
- Patiënten die een procedurele behandeling met anticoagulantia of post-procedurele behandeling met trombocytenaggregatieremmers niet kunnen verdragen, of met een allergie of overgevoeligheid hiervoor.

7.0 VERWACHT LEVENSDUUR VAN HET HULPMIDDEL

Het XIENCE PRO™S everolimus-eluerend coronaire stentsysteem is een medisch hulpmiddel dat wordt geïmplantéerd om de lumendiameter van de kransslagader te vergroten in gedeeltelijk of volledig afgesloten vernauwde kransslagaders (*de novo* laesies of bloedvaten met recidief stenose).

De verwachte levensduur van het XIENCE PRO^S everolimus-eluerend coronaire stentsysteem is minimaal 10 jaar.

De XIENCE PRO^S everolimus-eluerende coronaire stents zijn niet bedoeld om na implantatie te worden verwijderd.

8.0 WAARSCHUWINGEN

- De XIENCE PRO™S everolimus-eluerende coronaire stent en het plaatsingsstelsysteem zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik. Niet opnieuw gebruiken, verwerken of steriliseren. Let op de uiterste gebruiksdatum op de verpakking. Hergebruik, opwerking of hersterilisatie kan de structurele integriteit van het hulpmiddel en/of het plaatsingsstelsysteem in gevaar brengen en/of leiden tot defecten aan het hulpmiddel, wat kan resulteren in letsel, ziekte of overlijden van de patiënt. Hergebruik, opwerking of hersterilisatie kan ook een risico op besmetting van het hulpmiddel opleveren en/of een infectie of kruisbesmetting van de patiënt veroorzaken, met inbegrip van, maar niet beperkt tot, de overdracht van een of meer infectieziekten van de ene patiënt naar de andere. Besmetting van het hulpmiddel en/of het plaatsingsstelsysteem kan leiden tot letsel, ziekte of overlijden van de patiënt.
- Na de procedure moeten trombocytenuitstapelingen worden toegediend (zie *paragraaf 14.1 Individualisering van de behandeling*).
- Dit product mag niet worden gebruikt bij patiënten die zich waarschijnlijk niet aan de aanbevolen therapie met trombocytenuitstapelingen zullen houden.
- Het selecteren van patiënten dient zorgvuldig te geschieden, aangezien het gebruik van dit hulpmiddel het risico van stenttrombose, vaatcomplicaties en/of bloedingen met zich meebrengt.
- Patiënten met een laesie die het volledig vullen van een angioplastiekballoon verhindert, mogen niet behandeld worden.
- De XIENCE PRO^S everolimus-eluerende coronaire stent is gecoat met een everolimus- en polymeercoating op de volledige stentlengte van het implantaat. De distale en tussenliggende delen van het hulpmiddel, het uiteinde en de taps toelopende delen van de ballon zijn gecoat met een HYDROCOAT™ hydrofiele coating. Raadpleeg *paragraaf 15.3 Voorbereiding* voor meer informatie over de voorbereiding en het gebruik van dit hulpmiddel om ervoor te zorgen dat het werk zoals bedoeld. Het niet in acht nemen van de waarschuwingen op deze etikettering kan leiden tot schade aan de coating van het hulpmiddel, waardoor ingrijpen noodzakelijk kan zijn of ernstige complicaties kunnen ontstaan.

9.0 BEPERKINGEN

De stent mag alleen worden geïmplantéerd door artsen die een daarvoor relevante opleiding hebben genoten.

10.0 VOORZORGSMAATREGELEN

10.1 De stent hanteren

- De stent dient geplaatst te worden in centra waar spoedeisende coronaire bypassoperaties (CABG) snel kunnen worden uitgevoerd.
- De foliezak is geen steriele barrière.** De binnenzak met etiket in de foliezak is de steriele barrière. **Alleen de inhoud van de binnenzak mag als steriel worden beschouwd.** De buitenzijde van de binnenzak is **NIEUW** steriel.
- Ter bevestiging dat de sterilitet nog intact is, controleert u of de steriele barrière in de binnenvpakking vóór gebruik ongeopend en onbeschadigd is.
- Let erop dat u de geleidekatheterlip goed onder controle houdt tijdens het plaatsen en ontplooiën van de stent en het terugtrekken van de ballon. Controleer voordat u het stentplaatsingssysteem terugtrekt met behulp van fluoroscopie visueel dat de ballon helemaal leeg is, om te voorkomen dat de geleidekatheter in het vat gaat schuiven en zo arteriële schade veroorzaakt.
- Zorg ervoor dat de stent op de ballon niet aangeraakt of anderszins verstoord wordt. Dit is vooral belangrijk als de katheter uit de verpakking wordt gehaald, over de voerdraad wordt geplaatst en door de adapter van de draaibare hemostaseklep en het aanzetstuk van de geleidekatheter wordt opgevoerd.
- Vermijd manipulatie, aanraking of hantering van de stent;** gebeurt dat wel, dan kan de coating worden beschadigd en verontreinigd, of kan de stent losraken van de plaatsingsballoon.
- Vermijd het afvegen van het hulpmiddel met droog gaas of overmatig afvegen, omdat dit de coating van het hulpmiddel kan beschadigen.
- Vermijd het gebruik van alcohol, antiseptische oplossingen of andere oplosmiddelen om het hulpmiddel te prepareren, omdat dit onvoorspelbare veranderingen in de coating kan veroorzaken die de veiligheid en prestaties van het hulpmiddel kunnen beïnvloeden.
- Vermijd het onderdompelen van de XIENCE PRO™S everolimus-eluerende coronaire stent. Zie de instructies in *paragraaf 15.3.2 Spoeling van het voerdraadlumen*.
- Gebruik uitsluitend de juiste ballonvulmethode. Gebruik geen lucht of een ander gasvormig middel voor het vullen van de ballon, omdat de ballon hierdoor ongelijkmatig kan expanderen waardoor de stent moeilijk te expanderen is. Als er een gasvormig medium wordt gebruikt en de ballon scheurt, bestaat het risico op luchtembolie en/of vaatletsels.
- Na gebruik moeten dit hulpmiddel, de accessoires en de verpakking op de juiste wijze worden geclassificeerd voor verwijdering (bv. biogevaarlijk, scherpe voorwerpen, niet-gevaarlijk afval enz.) en zorgvuldig worden afgevoerd in overeenstemming met de procedures van de locatie en de toepasselijke wet- en regelgeving.

10.2 De stent plaatsen

- Gebruik een geleidekatheter met een lumen waarin het stentplaatsingssysteem past.
- Voorafgaand aan de ontplooiing van de stent mag het plaatsingsstelsysteem niet anders dan aangegeven worden geprepareerd of gevuld. Pas de ballonspoeltechniek toe die wordt beschreven in *paragraaf 15.3.3 Gereedmaking van het plaatsingsstelsysteem*.
- Als predilatatie wordt verricht, moet een ballon van de juiste grootte worden gebruikt. Als dit niet gebeurt, kan de stent moeilijker te plaatsen zijn en kunnen er procedurele complicaties optreden.

- Het besluit om de laesie wel of niet te predilateren met een ballon van de juiste grootte moet worden gebaseerd op de kenmerken van de patiënt en de laesie. Bij minder complexe coronaire laesies blijkt dat directe plaatsing van stents met gebruikmaking van een predicaat hulpmiddel met een lengte tot 28 mm in de praktijk even effectief en veilig is als plaatsing met predilatatie. In geval van predilatatie moet de predilatatielengte door de PTCA-balloon worden beperkt om te voorkomen dat een gebied met vaatletsel wordt gecreëerd dat zich buiten de grenzen van de geïmplanteerde stent bevindt.
- Oefen bij het inbrengen van het plaatsingsstelsysteem in het vat geen negatieve druk uit op het plaatsingsstelsysteem. Dit kan ertoe leiden dat de stent van de ballon losraakt.
- Draai de katheter niet meer dan één (1) hele slag.
- Het implanteren van een stent kan leiden tot dissectie van het bloedvat distaal en/of proximaal van de stent en tot een abrupte afsluiting/volledige occlusie van het bloedvat waardoor aanvullende behandeling nodig is (CABG-operatie, verdere dilatatie, het plaatsen van meerdere stents of andere behandelingen).
- Een niet-geëxpandeerde stent kan slechts één keer in de geleidekatheter worden teruggetrokken. Een niet-geëxpandeerde stent mag niet opnieuw in de arterie worden ingebracht nadat de stent in de geleidekatheter is teruggetrokken. Meerdere verplaatsingen in en uit het distale uiteinde van de geleidekatheter mogen niet worden uitgevoerd, omdat de stent beschadigd of los kan raken als deze in de geleidekatheter wordt teruggetrokken.
- Raadpleeg de stappen in *paragraaf 10.4 De stent/het systeem verwijderen* indien u tijdens de verwijdering van het niet-uitgezette coronaire stentsysteem weerstand voelt.
- De stent mag niet worden geëxpandeerd zolang deze nog niet correct in het bloedvat is gepositioneerd (zie *paragraaf 10.4 De stent/het systeem verwijderen*).
- De diameter van de gevulde ballon van het systeem moet voor het ontplooiën van de stent ongeveer gelijk zijn aan de diameter van het bloedvat. Een te grote stent kan leiden tot het scheuren van het bloedvat. Voor een volledige expansie van de stent moet de ballon worden gevuld tot minimaal nominale druk is bereikt.
- Overschrijd de op het productetiket vermelde nominale barstdruk (RBP) niet! Controleer tijdens het vullen de ballondruk. Het toepassen van een hogere druk dan op het etiket vermeld, kan leiden tot scheuren van de ballon, met mogelijk letsel van intima en dissectie tot gevolg.
- Hoewel de ballon van het stentplaatsingssysteem sterk genoeg is om de stent zonder druk te expanderen, kan het gebeuren dat een ballon vanwege een scheur rondom de ballon distaal van de stent en vóór de volledige expansie van de stent aan de stent vast komt te zitten, in welk geval de ballon operatief moet worden verwijderd. In geval van een ballonbreuk moet de ballon worden teruggetrokken en indien nodig moet er een nieuwe dilatatiekatheter over de voerdraad worden uitgewisseld om de expansie van de stent te voltooien.
- Dilator de stent niet verder dan de grenzen die in *paragraaf 15.5 Ontplooiprocedure* zijn aangegeven.
- Postdilatie moet bij hoge druk worden uitgevoerd met een niet-compliante ballon.
- Als de stent onvolledig geëxpandeerd is, kan de stent gaan schuiven. Let er goed op dat de juiste maat stent wordt gebruikt, om ervoor te zorgen dat de stent na het legen van de ballon volledig contact maakt met de arteriewand. Alles moet in het werk worden gesteld om te voorkomen dat de stent onvolledig is gedilateerd. Raadpleeg *paragraaf 15.0 Informatie voor de arts*.
- Door het plaatsen van een stent kan de doorgankelijkheid van een zijtak in gevaar worden gebracht.
- Methoden voor het verwijderen van de stent (gebruik van meerdere draden, snares en/of forceps) kunnen verder letsel van het coronaire vaatstelsel en/of de vasculaire aanrijplaats tot gevolg hebben. Mogelijke complicaties zijn bloedingen, hematomen en pseudoaneurysma's.
- Wanneer meerdere laesies moeten worden behandeld binnen hetzelfde bloedvat, moet eerst de distale en daarna de proximale laesie van een stent worden voorzien. Door deze volgorde wordt voorkomen dat de distale stent door de proximale stent moet worden geleid. Genoemde volgorde verkleint het risico van beschadiging of losraken van de proximale stent.
- Zorg ervoor dat het gebied met de stent de volledige laesie-/dissectieplaats afdekt en dat er geen openingen tussen de stents bestaan.
- Als er meerdere geneesmiddel-eluerende stents nodig zijn, mogen alleen stentmaterialen met een vergelijkbare samenstelling (bv. XIENCE™ everolimus-eluerende coronaire stentsystemen met identieke kobalt-chroom stentsubstraat en identieke geneesmiddel-eluerende polymeercoating) worden gebruikt. Er is geen onderzoek verricht naar potentiële interacties met andere geneesmiddel-eluerende stents of met stents met deklaag; daarom moet het gebruik hiervan worden vermeden. Het plaatsen van meerdere stents van verschillende metalen die elkaar raken verhoogt het risico van corrosie *in-vivo*, hoewel corrosietests *in-vitro* met een stent van een legering van L-605 CoCr in combinatie met een stent van een legering van 316L roestvrij staal niet meer corrosie gaven.
- De mate waarin de patiënt wordt blootgesteld aan het geneesmiddel en polymeren houdt rechtstreeks verband met het aantal geïmplanteerde stents. Een patiënt kan maximaal vier XIENCE PRO^S stents of andere everolimus-eluerende coronaire stents uit de XIENCE-serie van stents krijgen (d.w.z. XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Expedition™, XIENCE Alpine™, XIENCE Sierra™ en XIENCE Skypoint™) ≤ 38 mm, afhankelijk van het aantal behandelde bloedvaten en de lengte van de laesie. Bij patiënten die een bailout-stent krijgen, moeten extra stents uit de XIENCE-serie worden geplaatst. Het gebruik van meerdere stents uit de XIENCE-serie leidt ertoe dat de patiënt een grotere hoeveelheid geneesmiddel en polymer krijgt toegediend.
- De veiligheid en werkzaamheid van XIENCE PRO^S-stents zijn niet vastgesteld bij patiënten die eerder brachytherapie kregen voor de doellaesie of voor de toepassing van brachytherapie voor restenose op een plaats die is behandeld met XIENCE PRO^S-stents. Voortgevolgde brachytherapie als de geïmplanteerde XIENCE PRO^S-stent veranderen de arteriële remodelering. Het mogelijke gecombineerde effect op de arteriële remodelering door deze twee behandelingen is niet bekend.

10.3 Gebruik in combinatie met andere procedures

- Voor de vaatpreparatie bij complexe laesies kunnen diverse mechanische atherectomie-instrumenten gebruikt worden. De veiligheid en effectiviteit van XIENCE PRO^S-stents in combinatie met het gebruik van mechanische atherectomie-instrumenten (directionele atherectomiekateters, draaibare atherectomiekateters) of laserangioplastiekatheters is echter niet in klinische onderzoeken vastgesteld.

10.4 De stent/het systeem verwijderen

- Verwijderen van het stentplaatsingssysteem voorafgaand aan ontplooiing van de stent:**

Als een stentsysteem voorafgaand aan ontplooiing moet worden verwijderd, zorg er dan voor dat de geleidekatheter coxaal is geplaatst ten opzichte van het stentplaatsingssysteem en trek het plaatsingsstelsysteem voorzichtig terug in de geleidekatheter. Bij ongebruikelijke weerstand tijdens het terugtrekken van de stent in de geleidekatheter moeten het plaatsingsstelsysteem van de stent en de geleidekatheter als één geheel worden verwijderd. Dit moet worden uitgevoerd onder directe visualisatie met fluoroscopie.

- Terugtrekken van het stentplaatsingssysteem/de postdilatieballoon uit de ontplooiende stent:**

- Leeg de ballon door negatieve druk uit te oefenen op het vulinstrument. Grotere en langere ballonnen hebben meer tijd nodig (tot 30 seconden) om leeg te lopen dan kleinere en kortere ballonnen. Bevestig dat de ballon leeg is met behulp van fluoroscopie en wacht nog eens 10–15 seconden.
- Zet het vulinstrument op 'negatieve' of 'neutrale' druk.
- Stabiliseer de positie van de geleidekatheter en veranker deze op zijn plaats. Handhaaf de positie van de voerdraad in het segment van de stent.
- Verwijder het stentplaatsingssysteem/de postdilatieballoon voorzichtig, langzaam en met constante druk.
- Draai de draaibare hemostaseklep dicht.

Opmerkingen:

- Als u tijdens het terugtrekken van de katheter uit de ontplooiende stent weerstand ondervindt, doorloopt u de volgende stappen om de ballon beter op te vouwen:
 - Vul de ballon opnieuw tot nominale druk, laat hem leeglopen en verander de druk tot neutraal.
 - Herhaal bovenstaande stappen 1 t/m 5.
- Indien er na succesvol terugtrekken van de ballon uit de ontplooiende stent weerstand voelbaar is bij het terugtrekken van het stentplaatsingssysteem of de postdilatieballoon in de geleidekatheter, verwijder dan het gehele systeem als één geheel.
- Wanneer deze stappen niet worden gevolgd en/of wanneer er overmatige kracht op het plaatsingsstelsysteem wordt uitgeoefend, kan dit leiden tot verlies of beschadiging van de stent en/of onderdelen van het plaatsingsstelsysteem.
- Als het noodzakelijk is de positie van de voerdraad in stand te houden voor verdere toegang tot een arterie of laesie, laat u de voerdraad op zijn plaats zitten en verwijder u alleen alle andere onderdelen van het systeem.

10.5 Na de implantatie

- Als een recent ontplooiend stent moet worden gepasseerd met een voerdraad, ballon, plaatsingsstelsysteem of beeldvormingskatheters, moet verstoring van de configuratie van de stent worden vermeden.
- Wanneer er na het plaatsen van de stent restenose optreedt, kan het zijn dat het arteriële segment waarin de stent zich bevindt opnieuw gedilateerd moet worden. De gevolgen van herhaalde dilatatie van stents op de langere termijn zijn op dit moment niet bekend.
- Als bij de patiënt beeldvormend onderzoek nodig is, zie *paragraaf 10.10 Veiligheidsinformatie over magnetische resonantie imaging (MRI)*.

10.6 Gebruik bij speciale populaties

10.6.1 Zwangerschap

Zwangerschap categorie C: Zie *paragraaf 10.7.4 Zwangerschap*. Er zijn geen adequate onderzoeken met betrekking tot het gebruik van everolimus of XIENCE PRO^S-stents bij zwangere vrouwen. De effecten op de foetus in ontwikkeling zijn niet onderzocht¹.

Dit product is niet getest bij zwangere vrouwen of bij mannen die een kind willen verwekken.

De XIENCE PRO^S-stent mag alleen worden gebruikt bij zwangere vrouwen als de potentiële voordelen van de stent zwaarder wegen dan de potentiële risico's.

10.6.2 Borstvoeding

Zie *paragraaf 10.7.5 Borstvoeding*. Het is onbekend of everolimus wordt gedistribueerd in moedermelk. Er moet voorafgaand aan de stentplaatsing een beslissing worden genomen over het al of niet onderbreken van de borstvoeding, waarbij het belang van het plaatsen van de stent voor de moeder wordt overwogen.

10.6.3 Gebruik bij kinderen

De veiligheid en effectiviteit van het gebruik van de XIENCE PRO^S everolimus-eluerende coronaire stent bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld.

10.7 Geneesmiddeleninteracties

10.7.1 Interacties met geneesmiddelen of andere stoffen

Everolimus wordt in de lever uitgeleerd en in de darmwand in enige mate gemetaboliseerd door het cytochroom P4503A4 (CYP3A4) en is een substraat voor het transporteiwit P-glycoproteïne (Pgp). De absorptie en daaropvolgende eliminatie van everolimus kunnen verlaagd worden beïnvloed door geneesmiddelen die ook van invloed zijn op de CYP3A4- en Pgp-routes. Van verschillende geneesmiddelen is bekend dat ze de metabolisme van everolimus kunnen beïnvloeden. Daarnaast kunnen andere geneesmiddeleninteracties optreden.

Formele onderzoeken inzake geneesmiddeleninteracties zijn niet uitgevoerd met de XIENCE PRO^S-stent vanwege de beperkte blootstelling aan everolimus die uit de stent is geluëerd. Daarom dient terdegerekening te worden gehouden met de mogelijkheid van zowel systemische als lokale geneesmiddeleninteracties in de arteriewand wanneer wordt besloten om de XIENCE PRO^S-stent te plaatsen bij een patiënt die een geneesmiddel gebruikt waarvan bekend is dat het met everolimus interageert, of wanneer wordt besloten om een dergelijk geneesmiddel toe te dienen aan een patiënt die recent de XIENCE PRO^S-stent heeft gekregen.

Everolimus, voorgeschreven in orale vorm, kan met de volgende geneesmiddelen of voedingsmiddelen interageren. Dit zijn onder meer:

- CYP3A4/P-glycoproteïne-isozymremmers
 - Antischimmelmiddelen (bv. fluconazol, ketoconazol, itraconazol, posaconazol en voriconazol)
 - Macrolide antibiotica (bv. erythromycine, clarithromycine en telithromycine)
 - Calciumkanaalblockers (bv. verapamil, nifedipine en diltiazem)

¹ Certican® UK SmPC, Afitor® UK SmPC, Votubia® UK SmPC, Afitor® US label en Zortress® US label. Raadpleeg www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu en www.fda.gov voor de meest recente versies van deze SmPC's/etiketten.

- o Proteaseremmers (bv. ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir en fosamprenavir)
- o Overige (bv. cyclosporine, nefazodon, cisapride, metoclopramide, bromocriptine, cimetidine, danazol, sildenafil, terfenadine, astemizol, grapefruit[sap] en digoxine)
- CYP3A4/P-glycoproteïne iso-enzyminductoren
 - o Antibiotica (bv. rifampine, rifabutin, ciprofloxacine en ofloxacine)
 - o Anti-epileptica (bv. carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne)
 - o Niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (bv. efavirenz en nevirapine)
 - o Glucocorticoiden (bv. dexamethason, prednison en prednisolon)
 - o HMGCoA-reductaseremmers (bv. simvastatine en lovastatine)
 - o Overige (bv. sint-janskruid)

Raadpleeg het meest recente geneesmiddelenetiket van everolimus voor meer informatie over geneesmiddelinteractie¹.

10.7.2 Potentiële onderdrukking van het immuunsysteem

Everolimus, het actieve bestanddeel van de XIENCE PRO[®]-stent, is een immunosuppressief middel. Onderdrukking van het immuunsysteem werd niet waargenomen in de klinische onderzoeken met de SPIRIT- en XIENCE-serie. Bij patiënten die meerdere XIENCE PRO[®]-stents tegelijk krijgen, kunnen de systemische concentraties everolimus echter tijdelijk een immunosuppressief niveau bereiken, vooral bij patiënten met leverinsufficiëntie of die geneesmiddelen gebruiken met een remmende werking op CYP3A4 of P-glycoproteïne. Daarom moet er extra aandacht zijn voor patiënten die andere immunosuppressieve middelen gebruiken of kans lopen op onderdrukking van het immuunsysteem.

10.7.3 Mogelijke verhoging van lipiden

Oraal gebruik van everolimus bij niertransplantatiepatiënten en patiënten met een gevorderd nieercarcinoom is in verband gebracht met verhoogde cholesterol- en triglycerideconcentraties in serum, waarvoor in sommige gevallen behandeling nodig was. Het effect werd waargenomen bij zowel lage als hoge doses langdurige orale therapie en was dosisgerelateerd. Bij gebruik volgens de indicaties voor gebruik wordt een aanzienlijk lagere blootstelling aan systemische concentraties everolimus uit de XIENCE PRO[®]-stent verwacht dan de blootstellingsconcentratie die gewoonlijk wordt gezien bij transplantatiepatiënten. Verhoogde cholesterol- en triglycerideconcentraties in serum werden niet waargenomen in de klinische onderzoeken met de SPIRIT- en XIENCE-serie. Orale toediening van everolimus in combinatie met cyclosporine is in verband gebracht met verhoogde cholesterol- en triglycerideconcentraties in serum.

10.7.4 Zwangerschap

Zwangerschap categorie C: Er zijn geen adequate onderzoeken met betrekking tot het gebruik van everolimus of XIENCE PRO[®]-stents bij zwangere vrouwen.

De effecten op de foetus in ontwikkeling zijn niet onderzocht². De effecten van een vergelijkbare stent, de XIENCE V, op de prenatale en postnatale ontwikkeling van ratten waren niet anders dan die van de controles (zie *paragraaf 10.8 Carcinogeniteit, genotoxiciteit en voortplantingstoxiciteit*). Bij toediening in orale doses van 0,1 mg/kg of hoger aan dieren bleef everolimus toxische effecten op de voortplanting te hebben, waaronder embryotoxiciteit en foetotoxiciteit.

Aanbevolen wordt om vóór implantatie van een XIENCE PRO[®]-stent effectieve anticonceptie te starten en deze tot een jaar na implantatie voort te zetten. Hoewel er geen contra-indicatie is, zijn de risico's en gevolgen voor de voortplanting op dit moment niet bekend³.

10.7.5 Borstvoeding

Het is onbekend of everolimus wordt gedistribueerd in moedermelk. Het farmacokinetische en veiligheidsprofiel van everolimus zijn niet vastgesteld bij baby's. Moeders moeten daarom worden geïnformeerd over potentiële ernstige bijwerkingen van everolimus bij zuigelingen. Voorafgaand aan de implantatie van een XIENCE PRO[®]-stent zal een beslissing moeten worden genomen over het al dan niet onderbreken van de borstvoeding of het uitvoeren van een alternatieve procedure.

10.8 Carcinogeniteit, genotoxiciteit en voortplantingstoxiciteit

De carcinogeniteit, genotoxiciteit en voortplantingstoxiciteit van de XIENCE PRO[®]-stent zijn niet geëvalueerd; er zijn echter wel onderzoeken uitgevoerd naar carcinogeniteit op lange termijn en teratologie met de vergelijkbare XIENCE V-stent. De testresultaten van de XIENCE V-stent, zoals hieronder beschreven, gelden tevens voor de stent van het XIENCE PRO[®] everolimus-eluerend coronair stentsysteem gezien het soortgelijk stentontwerp, de materialen van het plaatsingssysteem en identieke stentcoatingtechnologie. Een carcinogeniteitsonderzoek na 26 weken werd uitgevoerd om het mogelijke carcinogene potentieel van XIENCE V-stents na onderhuidse implantatie bij transgene muizen te evalueren. In de loop van het onderzoek waren er geen abnormale klinische waarnemingen die op een carcinogene effect van de testgroep (XIENCE V-stent) leken te wijzen. De testgroep vertoonde geen verhoogde incidentie van neoplastische laesies in vergelijking met de negatieve controlegroep. De positieve controle en de experimentele positieve controlegroepen toonden echter opmerkelijke stijgingen in de incidentie van neoplastische laesies in vergelijking met de testgroep of de negatieve controlegroep. Op basis van de resultaten van dit onderzoek lijkt de XIENCE V-stent niet carcinogeen te zijn wanneer deze gedurende 26 weken in transgene muizen wordt geïmplanterd.

Genotoxiciteitsonderzoeken werden uitgevoerd op de XIENCE V-stent in zoogdiercellen en bacteriën. Deze onderzoeken omvatten genmutaties in bacteriën (Ames-test), genmutaties in zoogdiercellen (chromosoomafwijking), test voor clastogeniteit in zoogdiercellen en erythrocyten-micronucleustest bij zoogdieren. Op basis van de resultaten van deze onderzoeken is de XIENCE V-stent niet genotoxisch.

Daarnaast werd een onderzoek naar de voortplantingstoxiciteit (teratologie) uitgevoerd bij vrouwelijke Sprague-Dawley ratten. De XIENCE V-stent had geen invloed op de vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen van vrouwelijke Sprague-Dawley ratten. Er was geen statistisch verschil tussen het testartikel (XIENCE V-stent) en het controlesysteem wat betreft de geëvalueerde parameters. Het testartikel had geen effect op de grootte van het nest en veroorzaakte geen toename van de *in utero* sterfte. Bovendien veroorzaakte de XIENCE V-stent geen voortplantingsproblemen bij de nakomelingen in dit onderzoek.

10.9 Beperkte stoffen

Een of meer onderdelen van dit product bevat(ten) de volgende als CMR 1B gedefinieerde stof in een concentratie boven 0,1% gewicht/gewicht:

Kobalt; Chemical Abstracts Service (CAS)-nr. 7440-48-4; EG-nr. 231-158-0

Huidig wetenschappelijk bewijs ondersteunt de claim dat medische hulpmiddelen die vervaardigd zijn van kobaltlegeringen en roestvrijstaal legeringen met kobalt niet leiden tot een verhoogd risico op kanker of nadelige effecten op de voortplanting.

¹ Certican[®] UK SmPC, Afinitor[®] UK SmPC, Votubia[®] UK SmP, Afinitor[®] US label en Zortress[®] US label. Raadpleeg www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu en www.fda.gov voor de meest recente versies van deze SmPC's/etiketten.

10.10 Veiligheidsinformatie over magnetic resonance imaging (MRI)

In niet-klinische onderzoeken is aangetoond dat de XIENCE PRO[®]-stent onder bepaalde voorwaarden MR-veilig is, in zowel enkelvoudige als overlappende configuraties tot een lengte van 71 mm. Bij een patiënt met deze stent kan onder de volgende voorwaarden veilig een MRI-scan worden verricht:

- Statisch magnetisch veld van 1,5 of 3 tesla
- Maximale gradiënt-slewrate van 200 T/m/s per as
- Maximaal ruimtelijk gradiëntveld van 3000 gauss/cm (30 T/m)
- Maximale, in het MR-systeem gerapporteerde, over het hele lichaam gemiddelde SAR (specifc absorption rate; specifieke absorptiegraad) van 2,0 W/kg (normale werkingsmodus).

Onder de bovengenoemde scanomstandigheden produceert de XIENCE PRO[®]-stent naar verwachting een maximale temperatuurstijging van minder dan 4,5 °C na 15 minuten continu scannen.

In niet-klinische onderzoeken strekt het door het hulpmiddel veroorzaakte beeldartefact zich uit voorbij ongeveer 6 mm van de XIENCE PRO[®]-stent bij gebruik van een gradiëntechno- of spinechopulsesequentie en een MRI-systeem van 3 tesla.

De XIENCE PRO[®]-stent hoort in deze MRI-omgeving niet te migreren. Er is geen niet-klinisch onderzoek verricht bij verdksterkten hoger dan 3 tesla ter beoordeling van stentmigratie of opwarming. Direct na de implantatie van de XIENCE PRO[®]-stent kan een MRI worden uitgevoerd bij 1,5 of 3 tesla.

11.0 MOGELIJKE COMPLICATIES

Mogelijke complicaties in verband met PCI-behandelingsprocedures en het gebruik van een stent in onbehandelde kransslagaders omvatten, maar zijn niet beperkt tot de volgende:

- Allergische reactie op of overgevoelghed voor latex, contrastmiddel, anesthesie, materialen van het hulpmiddel (kobalt, chroom, nikkel, wolfram, metacryl polymeer en fluoropolymeer) en geneesmiddelenreacties op everolimus, anticoagulantia of trombocytanaggregatieremmers
- Complicaties bij toegang tot het vat, waardoor transfusie of reparatie van het vat nodig is, inclusief:
 - o Reacties op de plaats van de katheter
 - o Bloeding (ecchymose, slijpelen, hematoom, hemorrhagie, retroperitoneale hemorrhagie)
 - o Arterioveneuze fistel, pseudoaneurysma, aneurysma, dissectie, perforatie/ruptuur
 - o Embolie (lucht, weefsel, plaque, trombusmateriaal, hulpmiddel)
 - o Perifeer zenuwletsel
 - o Perifere ischemie
- Complicaties aan de kransslagaders, waarvoor een aanvullende ingreep nodig is, zoals:
 - o Totale occlusie of acute afsluiting
 - o Arterioveneuze fistel, pseudoaneurysma, aneurysma, dissectie, perforatie/ruptuur
 - o Weefselverzakking/plaque-verschuiving
 - o Embolisatie (lucht, weefsel, plaque, trombusmateriaal of hulpmiddel)
 - o Trombose van de kransslagaders of de stent (acuut, subacuut, laat, zeer laat)
 - o Stenose of restenose
- Pericardiale complicaties waarbij mogelijk een aanvullende ingreep nodig is, zoals:
 - o Harttamponnade
 - o Pericardeffusie
 - o Pericarditis
- Hartirimestoomis (inclusief specifiek, geleidingsstroomissen, atriale en ventriculaire aritmieën)
- Cardiale ischemische aandoeningen, waaronder:
 - o Myocardischemie
 - o Myocardinfarct (inclusief acuut)
 - o Spasme van een kransslagader
 - o Instabiele of stabiele angina pectoris
- Beroerte/cerebrovasculair accident (CVA) en transiënte ischemische aanval (TIA)
- Systeemorgaanfalen:
 - o Hart-ademstilstand
 - o Hartfalen
 - o Cardiopulmonaal falen (waaronder longoedeem)
 - o Nierinsufficiënte/nierfalen
 - o Shock
- Bloeding
- Aandoeningen van de bloedcellen (zoals heparinegeïnduceerde trombocytopenie [HIT])
- Hypotensie/hypertensie
- Infectie
- Misselijkheid en braken
- Palpaties, duizeligheid en syncope
- Pijn op de borst
- Koorts
- Pijn
- Overlijden

Complicaties die in verband worden gebracht met de dagelijkse orale toediening van everolimus in doses variërend van dagelijks 1,5 mg tot 10 mg staan vermeld in de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en etiketten voor het geneesmiddel⁴. De hieronder beschreven risico's omvatten de verwachte complicaties die relevant zijn voor de hartpatiepale waarnaar in de paragrafen met contra-indicaties, waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen van de everolimus-etiketten/SmPC's wordt verwezen over de bij incidenties ≥ 10% in klinische onderzoeken met orale everolimus voor verschillende indicaties zijn waargenomen. Raadpleeg de SmPC's en etiketten van het geneesmiddel⁴ voor meer informatie en minder frequente complicaties:

- Buikpijn
- Anemie
- Angio-oedeem (verhoogd risico bij gelijktijdig gebruik van angiotensine-converterend enzym [ACE] remmers)
- Arteriële trombotische voorvallen
- Bloeding en coagulopathie (waaronder hemolytisch uremisch syndroom [HUS], trombotische trombocytopenische purpura [TTP] en trombotische microangiopathie - verhoogd risico bij gelijktijdig gebruik van ciclosporine)
- Constipatie
- Hoesten

- Diabetes mellitus
- Diarree
- Dyspneu
- Embryo-foetale toxiciteit
- Erythem
- Erythrodermie
- Hoofdpijn
- Trombose in de leverslagader (HAT)
- Leveraandoeningen (waaronder hepatitis en geelzucht)
- Overgevoelghed voor de werkzame stof van everolimus of voor andere rapamycin-derivaten
- Hypertensie
- Infectie (bacteriële, schimmel-, virus- of protozoa-infecties, waaronder infecties met opportunistische pathogenen). Bij patiënten behandeld met orale everolimus werden nefropathie veroorzaakt door het polyomavirus (PVAN), progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) veroorzaakt door het JC-virus, fatale infecties en sepsis gemeld
- Veneuze trombose en arteriële trombose in de nieren
- Veranderingen in laboratoriumwaarden (verhoging van serumcreatinine, proteïneure, hyperkalëmie, hypokalëmie; hyperglykemie, dyslipidemie waaronder hypercholesterolëmie en hypertriglyceridemie; afwijkende leverfunctietests; en verlaagde hemoglobine, lymfocyten, neutrofielen en trombocyten)
- Lymfom en huidkanker
- Onvruchtbaarheid bij de man
- Onregelmatigheden in de menstruele
- Misselijkheid
- Nefrotociteit (in combinatie met ciclosporine)
- Niet-infectieuze pneumonitis (inclusief interstitiële longziekte)
- Orale zweren
- Pijn
- Pancreatitis
- Pericardeffusie
- Perifer oedeem
- Pleurale effusie
- Pneumonie
- Pyrexie
- Uitslag
- Nierfalen
- Infectie van de bovenste luchtwegen
- Urineweginfectie
- Veneuze trombo-embolie
- Braken
- Wondgenezingscomplicaties (waaronder wondinfecties en lymfokèle)

12.0 MELDEN VAN COMPLICATIES

De gebruiker en/of patiënt dient elk ernstig incident dat zich heeft voorgedaan met betrekking tot het XIENCE PRO[™] everolimus-eluerend coronair stentsysteem te melden aan de fabrikant en de bevoegde instantie in de Europese lidstaat waar de gebruiker en/of patiënt is gevestigd.

13.0 SAMENVATTING VAN VEILIGHEIDS- EN KLINISCHE PRESTATIES

Een samenvatting van de veiligheids- en klinische prestaties (SSCP) voor dit hulpmiddel is beschikbaar op <https://ec.europa.eu/tools/euamed>. Zoek het hulpmiddel met behulp van de basis UDI-DI die in tabel 1-1 is opgenomen. Dit is de SSCP-locatie na de lancering van de European Databank on Medical Devices (EUDAMED).

14.0 SELECTIE EN BEHANDELING VAN PATIËNTEN

14.1 Individualisering van de behandeling

De risico's en voordelen zoals hierboven beschreven dienen voor elke afzonderlijke patiënt tegen elkaar te worden afgewogen voordat gebruik wordt gemaakt van een EECSS uit de XIENCE[™] -serie. Een factor die bij het selecteren van patiënten moet worden overwogen, is onder meer het beoordelen van het risico dat een behandeling met trombocytanaggregatieremmers met zich meebrengt. Bij deze afweging moet speciale aandacht worden besteed aan patiënten die recent een actieve gastritis of ulcus pepticus hebben doorgemaakt.

Het gebruik van het XIENCE EECSS moet volgens richtlijnen van de American College of Cardiology, American Heart Association en Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (ACC, AHA en SCAI) en richtlijnen van de European Society of Cardiology (ESC) worden gecombineerd met het gebruik van trombocytanaggregatieremmers. Artsen dienen de informatie van de grote hoeveelheid klinisch bewijs over XIENCE-stents te gebruiken in combinatie met de huidige literatuur over geneesmiddel-eluerende stents, de actuele richtlijnen en de specifieke behoeften van de individuele patiënten, om te bepalen welke specifieke behandeling met trombocytanaggregatieremmers/anticoagulantia moet worden toegepast voor de patiënten in hun algemene praktijk.

De actuele richtlijnen voor het staken van de behandeling met twee trombocytanaggregatieremmers (DAPT) worden aanbevolen en dienen nageleefd te worden. De beslissing om DAPT te onderbreken of te staken is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts, die daarbij de conditie van de individuele patiënt in overweging neemt. Als voorvoozien onderbreken of staken van DAPT vereist is op enig moment na verloop van een maand na implantatie van een XIENCE coronaire stent, geldt dat de gegevens over twee jaar klinische onderzoeken met coronaire XIENCE geringe aantallen stenttrombose en geen waarneembaar verhoogd risico van stenttrombose te zien geven. Bovendien heeft de XIENCE-serie stents lage percentages stenttrombose van 1–6 maanden te zien gegeven bij HBR-patiënten met een DAPT-behandeling gedurende 1 maand (minimaal 28 dagen) na PCI.

Het is van groot belang dat de patiënt voldoet aan de post-procedurele aanbevelingen voor trombocytanaggregatieremmers. Voortijdig staken van de voorgeschreven trombocytanaggregatieremmers kan leiden tot een hoger risico van trombose, myocardinfarct of overlijden. Als voorafgaand aan PCI een chirurgische of tandheelkundige ingreep wordt voorzien waarvoor de behandeling met trombocytanaggregatieremmers vroegtijdig moet worden gestaakt, moeten de arts die de ingreep uitvoert en de patiënt zorgvuldig overleggen of een geneesmiddel-eluerende stent met de bijbehorende trombocytanaggregatieremmers de juiste keus is voor deze PCI. Als na een PCI een chirurgische of tandheelkundige ingreep aanbevolen zou worden, moeten de risico's en voordelen van de procedure worden afgewogen tegen het mogelijke risico van voortijdig staken van de DAPT.

Patiënten bij wie de behandeling met trombocyteneagregatiemmers vroegtijdig moet worden gestaakt vanwege significante actieve bloeding, moeten nauwgezet worden gecontroleerd op cardiale voorvallen, en zodra ze zijn gestabiliseerd moet de DAPT zo snel mogelijk weer worden hervat, naargelang het oordeel van de behandelend arts.

15.0 INFORMATIE VOOR DE ARTS

15.1 Inspectie voorafgaand aan gebruik

1. Inspecteer de steriele verpakking zorgvuldig alvorens die te openen en controleer de steriele barrière op beschadigingen. Niet gebruiken als de integriteit van de steriele verpakking is aangetast.
2. Niet gebruiken na de 'Uiterste gebruiksdatum'.
3. Scheur de folieverpakking open en verwijder de binnenzak.
- Opmerking:** De buitenzijde van de binnenzak is NIET steriel. Open de binnenzak en breng het product met behulp van een aseptische techniek in het steriele veld of laat het hierin vallen.
4. Voordat u het XIENCE PRO™S ECSSS gebruikt, neemt u het systeem voorzichtig uit de verpakking en inspecteert u het op verbuigingen, knikken en andere schade. Verifieer dat de stent niet voorbij de radiopaque ballonmarkeringen komt. De stent niet gebruiken als er defecten worden geconstateerd. Manipuleer, hanteer of raak de stent echter niet aan met de vingers. Dit kan leiden tot schade aan de coating, besmetting of losraken van de stent van de plaatsingsballon.

Opmerking: Als de roestvrijstaal proximale schacht op enig moment tijdens het gebruik van het XIENCE PROS ECSSS verbogen of geknikt raakt, gebruik de katheter dan niet meer.

15.2 Benodigde materialen

- Geschikte arteriële huls
- Geschikte geleidekatheter(s)
- 2–3 spuitten (10–20 cc)
- 1000 u/500 cc gehepariniseerde normale zoutoplossing (HepNS)
- Draaibare hemostaseklep met juiste binnendiameter van minimaal 0,096 inch (2,44 mm)
- Voordraad van 0,014 inch (0,36 mm) x 175 cm (minimumlengte)
- Torsiehelpmiddel
- Voordraadinbrenger
- Contrastmiddel, 1:1 verdund met gehepariniseerde normale zoutoplossing
- Vulnstrument
- Angioplastiekballon van de juiste maat voor predilatatie
- Niet-compliant angioplastiekballon van de juiste maat voor postdilatatie
- Driewegstopkraan
- Geschikte trombocyteneagregatiemmers en antistollingsmiddelen

15.3 Voorbereiding

15.3.1 Verwijdering van de verpakking

Opmerking: De foliezak is geen steriele barrière. De binnenzak met etiket in de foliezak is de steriele barrière. Alleen de inhoud van de binnenzak mag als steriel worden beschouwd. De buitenzijde van de binnenzak is NIET steriel.

1. Neem het plaatsingssysteem voorzichtig uit de beschermhuis om het plaatsingssysteem voor te bereiden. Zorg er bij gebruik van een RX-systeem (Rapid Exchange, snelle verwisseling) voor dat de binnenste buis niet buigt of knikt tijdens het verwijderen.
2. Verwijder de mandrin van het product en de beschermhuis van de stent door de katheter proximaal van de stent vast te pakken (aan de proximale kant van de rand van de ballon) en met de andere hand de beschermhuis van de stent voorzichtig distaal te verwijderen. Als bij het verwijderen van de mandrin en de stenthuis ongebruikelijke weerstand wordt ervaren, mag het product niet worden gebruikt en moet het worden vervangen. Volg voor het ongebruikte hulpmiddel de procedure voor het terugsturen van producten.

15.3.2 Spoeling van het voederaadlumen

1. Spoel het voederaadlumen door met HepNS totdat er vloeistof uit de uitgangsinkeping van de voederaad komt.

Opmerking: Voorkom manipulatie van de stent tijdens het spoelen van het voederaadlumen, omdat dit de plaatsing van de stent op de ballon kan verstoren.

15.3.3 Gereedmaken van het plaatsingssysteem

1. Maak een vulnstrument/spuit met verdund contrastmiddel gereed.
2. Bevestig een vulnstrument/spuit aan de stopkraan en bevestig deze op de vulpoort van het product. Buig de binnenste slang van het product niet tijdens het aansluiten op het vulnstrument of de spuit.
3. Breng het plaatsingssysteem in een verticale positie waarbij de tip naar beneden wijst.
4. Open de stopkraan naar het plaatsingssysteem, oefen gedurende 30 seconden negatieve druk uit en breng de druk terug tot neutraal zodat het systeem zich met contrastmiddel vult.
5. Sluit de stopkraan naar het plaatsingssysteem; verwijder alle lucht uit het vulnstrument of de spuit.
6. Herhaal stap 3 t/m 5 totdat alle lucht is verwijderd. Gebruik het product niet als er toch luchtbelletjes aanwezig blijven.
7. Bij gebruik van een spuit moet een gereedgemaakt vulnstrument aan de stopkraan worden bevestigd.
8. Open de stopkraan naar het plaatsingssysteem.
9. Houd de druk neutraal.

Opmerking: Bij het inbrengen van het plaatsingssysteem in het bloedvat mag er geen negatieve druk op het plaatsingssysteem worden uitgeoefend. Dit kan ertoe leiden dat de stent van de ballon losraakt.

Opmerking: Als in de schacht nog lucht te zien is, herhaal dan stap 3 t/m 5 in paragraaf 15.3.3 Gereedmaken van het plaatsingssysteem om ongelijkmatige expansie van de stent te voorkomen.

15.4 Plaatsingsprocedure

1. Prepareer de vasculaire toegangplaats volgens de gebruikelijke methode.
2. Het besluit om de laesie al dan niet te predilateren met een ballon van de juiste grootte moet worden gebaseerd op de kenmerken van de patiënt en de laesie. In geval van predilatatie moet de predilatatieleegte door de PTCA-ballon worden beperkt om te voorkomen dat een gebied met vaatstelsel wordt gecreëerd dat zich buiten de grenzen van de XIENCE PROS-stent bevindt.
3. Voor lange laesies moet de stent worden afgemeten op de diameter van het meest distale deel van het bloedvat.

Opmerking: Bij de keuze tussen twee stentdiameters voor nauwe laesies, kies dan de kleinste diameter en vul deze. Raadpleeg het productetiket voor informatie over conformiteit.

4. Handhaaf neutrale druk op het vulnstrument dat aan het plaatsingssysteem is bevestigd. Draai de draaibare hemostaseklep zo ver mogelijk open.
5. Breng het plaatsingssysteem aan op de achterkant van het proximale gedeelte van de voederaad, terwijl de positie van de voederaad in de doellaesie gehandhaafd blijft.
6. Voer het plaatsingssysteem voorzichtig in de geleidekatheter en over de voederaad op naar de doellaesie. Zorg bij het gebruik van een RX-systeem (Rapid Exchange, snelle verwisseling) dat de binnenste slang recht blijft. Zorg ervoor dat de geleidekatheter stabiel in positie is voordat u het stentsysteem in de coronaire arterie inbrengt.
- Opmerking:** Als er ongebruikelijke weerstand wordt ervaren voordat de stent uit de geleidekatheter komt, forceer de doorvoer dan niet. Weerstand kan duiden op een probleem en het gebruik van overmatige kracht kan leiden tot schade aan of losraken van de stent. Handhaaf de positie van de voederaad door de laesie en verwijder het plaatsingssysteem en de geleidekatheter als één geheel.
7. Voer het plaatsingssysteem over de voederaad op naar de doellaesie onder directe visualisatie met fluoroscopie. Gebruik de radiopaque ballonmarkeringen om de stent in de laesie te positioneren. Bevestig de stentpositie met behulp van angiografie. Als de positie van de stent niet optimaal is, moet deze voorzichtig opnieuw in positie worden gebracht of worden verwijderd (zie paragraaf 15.6 Verwijderingsprocedure). De markeringen op de ballon geven zowel de randen van de stent als de schouders van de ballon aan. De stent mag niet worden geëxpandeerd zolang de stent zich niet op de juiste positie in de doellaesie bevindt.

Opmerking: Als een stentsysteem voorafgaand aan ontplooiing moet worden verwijderd, zorg er dan voor dat de geleidekatheter coaxiaal is geplaatst ten opzichte van het plaatsingssysteem van de stent en trek het plaatsingssysteem voorzichtig terug in de geleidekatheter. Bij ongebruikelijke weerstand op enig moment bij het terugtrekken van de stent in de geleidekatheter moeten het stentplaatsingssysteem en de geleidekatheter als één geheel worden verwijderd. Dit moet worden uitgevoerd onder directe visualisatie met fluoroscopie.

8. Draai de draaibare hemostaseklep dicht. De stent kan nu worden ontplooid.

15.5 Ontplooiingsprocedure

LET OP: Zie tabel 1-3: *In-vitro* specificaties van het hulpmiddel, voor stentdiameter, nominale druk en RBP.

1. Voorafgaand aan ontplooiing moet de correcte positie van de stent ten opzichte van de doellaesie opnieuw worden bevestigd met behulp van de radiopaque ballonmarkeringen.
2. Expandeer de stent door de druk op het plaatsingssysteem om de 5 seconden langzaam in stappen van 2 atm op te voeren, totdat de stent volledig is geëxpandeerd. Laat de stent volledig expanderen door deze te vullen tot ten minste de nominale druk. In staande praktijk wordt over het algemeen gestart met een ontplooiingsdruk die een stentbinnendiameter oplevert van 1,1 maal de diameter van het referentievat.
3. Voor lange laesies moet de stentafmeting worden afgemeten op de diameter van het meest distale deel van het bloedvat en worden geëxpandeerd tot ten minste de nominale druk. Handhaaf de druk gedurende 30 seconden. Indien nodig kan het plaatsingssysteem opnieuw onder druk worden gebracht of kan de druk worden verhoogd om zeker te zijn van volledige appositie van de stent tegen de vaatwand.
4. Handhaaf de druk gedurende 30 seconden voor volledige expansie van de stent. Expansie van de stent moet plaatsvinden onder fluoroscopische visualisatie om de optimale stentdiameter goed te kunnen beoordelen in vergelijking met de diameter van de proximale en distale onbehandelde coronaire arterie (referentievatdiameters). Voor optimale expansie van de stent en juiste appositie dient de stent volledig contact te maken met de vaatwand.

Opmerking: Zie paragraaf 15.6 Verwijderingsprocedure voor instructies voor het terugtrekken van het stentplaatsingssysteem.

5. Indien nodig kan het plaatsingssysteem opnieuw onder druk worden gebracht of kan de druk worden verhoogd om zeker te zijn van volledige appositie van de stent tegen de vaatwand.

Opmerking: De RBP van 15 atm (1621 kPa, zie etiket) mag niet worden overschreden.

6. Dek het gehele gebied van de laesie dat met de ballon wordt behandeld (inclusief dissecies) af met de XIENCE PROS-stent, zodat de stent reikt tot over gezond weefsel aan proximale en distale zijde van de laesie.
7. Leeg de ballon door 30 seconden negatieve druk op het vulnstrument uit te oefenen. Controleer of de ballon helemaal leeg is voordat u probeert het plaatsingssysteem te bewegen. Als tijdens het terugtrekken van het plaatsingssysteem van de stent ongebruikelijke weerstand wordt ondervonden, besteed dan met name aandacht aan de positie van de geleidekatheter.

Opmerking: Zie paragraaf 15.6 Verwijderingsprocedure voor instructies voor het terugtrekken van het stentplaatsingssysteem.

8. Bevestig de positie en ontplooiing van de stent met standaardangiografie. Voor optimale resultaten moet het gehele vernauwde segment van de arterie door de stent worden afgedekt. Expansie van de stent moet plaatsvinden onder fluoroscopische visualisatie om de optimaal geëxpandeerde stentdiameter goed te kunnen beoordelen in vergelijking met de diameter(s) van de proximale en distale onbehandelde coronaire arterie. Voor optimale expansie moet de stent volledig in contact zijn met de vaatwand. Het contact van de stent met de vaatwand moet worden gecontroleerd aan de hand van standaardangiografie, intravasculaire echografie (IVUS) of optische coherentietomografie (OCT).
9. Als de geëxpandeerde stent nog niet de gewenste diameter ten opzichte van de diameter van het referentievat heeft bereikt, kan een grotere ballon worden gebruikt om de stent verder te expanderen. Als het initiële angiografische beeld suboptimaal is, kan de stent verder worden geëxpandeerd met behulp van een dilatatiekatheter met een niet-compliante hogedrukballon met laag profiel. Als dit nodig is, moet het segment met de stent opnieuw voorzichtig worden gepasseerd met een voederaad in staat van prolaps om te voorkomen dat de configuratie van de stent wordt verstoord. Een ontplooiide stent mag niet in onvoldoende gedilateerde toestand worden gelaten.

LET OP: Dilateer de stent niet verder dan de volgende grenswaarden.

Nominale stentdiameter	Dilatatiegrens
2,0 mm - 3,25 mm	3,75 mm
3,5 mm - 4,0 mm	5,5 mm

10. Als er meer dan één XIENCE PROS-stent nodig is om het gebied van de laesie dat met de ballon wordt behandeld af te dekken, moeten de stents elkaar overlappen om het risico van restenose in de leerte te voorkomen. Om ervoor te zorgen dat er geen ruimtes tussen de stents ontstaan, moet de ballonmarkering van de tweede XIENCE PROS-stent worden geplaatst binnen de geëxpandeerde stent voordat expansie plaatsvindt.
11. Controleer nogmaals de positie van de stent en de resultaten van de angiografie. Herhaal de vulhandelingen totdat de stent optimaal is ontplooid.

15.6 Verwijderingsprocedure

Terugtrekken van de stentplaatsingskatheter uit de ontplooiide stent:

1. Leeg de ballon door negatieve druk uit te oefenen op het vulnstrument. Grotere en langere ballonnen hebben meer tijd nodig (tot 30 seconden) om leeg te lopen dan kleinere en kortere ballonnen. Bevestig dat de ballon leeg is met behulp van fluoroscopie en wacht nog eens 10 tot 15 seconden.
2. Breng het vulnstrument onder negatieve of neutrale druk.
3. Stabiliseer de positie van de geleidekatheter net buiten het coronaire ostium en verankert deze op zijn plaats. Handhaaf de positie van de voederaad in het segment van de stent.
4. Verwijder het stentplaatsingssysteem voorzichtig, langzaam en met constante druk.
5. Draai de draaibare hemostaseklep dicht.

Als u tijdens het terugtrekken van de stentplaatsingskatheter weerstand voelt, doorloopt u de volgende stappen om de ballon beter op te vouwen:

- Vul de ballon opnieuw tot nominale druk.
- Herhaal bovenstaande stappen 1 t/m 5.

Na terugtrekking van het plaatsingssysteem van de stent en bevestiging van stentontplooiing:

1. Bevestig de positie en ontplooiing van de stent met standaardangiografie. Voor optimale resultaten moet het gehele vernauwde segment van de arterie door de stent worden afgedekt. Expansie van de stent moet plaatsvinden onder fluoroscopische visualisatie om de optimaal geëxpandeerde stentdiameter goed te kunnen beoordelen in vergelijking met de diameter(s) van de proximale en distale onbehandelde coronaire arterie. Voor optimale expansie moet de stent volledig in contact zijn met de vaatwand. Het contact van de stent met de vaatwand moet worden gecontroleerd aan de hand van standaardangiografie, intravasculaire echografie (IVUS) of optische coherentietomografie (OCT).
2. Als er meer dan één XIENCE PROS-stent nodig is om het gebied van de laesie dat met de ballon wordt behandeld af te dekken, moeten de stents elkaar overlappen om het risico van restenose in de leerte te voorkomen.
3. Om ervoor te zorgen dat er geen ruimtes tussen de stents ontstaan, moet de ballonmarkering van de tweede XIENCE PROS-stent worden geplaatst binnen de geëxpandeerde stent voordat expansie plaatsvindt.
4. Controleer nogmaals de positie van de stent en de resultaten van angiografie om het gebied met de stent te beoordelen. Herhaal de vulhandelingen totdat de stent optimaal is ontplooid. Zorg als postdilatatie noodzakelijk is dat de uiteindelijke stentdiameter overeenkomt met de diameter van het referentievat. Zorg ervoor dat de stentwand in contact is met de vaatwand.

15.7 Dilateren van reeds ontplooiide segmenten van een stent

1. Alles moet in het werk worden gesteld om te voorkomen dat de stent onvoldoende is gedilateerd.
2. Als de grootte van de geëxpandeerde stent nog niet volstaat voor de vaatlumendiameter of als er geen volledig contact met de vaatwand tot stand is gebracht, kan een grotere ballon worden gebruikt om de stent verder te expanderen. De stent kan verder worden geëxpandeerd met behulp van een ballonkatheter die een laag profiel heeft, onder hoge druk staat en niet-compliant is. Als dit nodig is, moet het segment met de stent voorzichtig opnieuw worden gepasseerd met een voederaad in staat van prolaps om te voorkomen dat de stent losraakt. De ballon moet binnen de stent worden gecentreerd en mag niet uitsteken tot buiten het gebied met de stent.

LET OP: Dilateer de stent niet verder dan de grenzen die in paragraaf 15.5 Ontplooiingsprocedure zijn aangegeven.

15.8 Patiëntimplantatiekaart

De arts of zorginstelling moet de volgende stappen op de patiëntimplantatiekaart voltooien:

- Vul de patiëntidentificatie (voorkant van de kaart), de gegevens van de zorginstelling of de arts, het adres, het contactnummer en de implantatiedatum in op de implantatiekaart (achterkant van de kaart).
- Plak de afneembare stickers van het productetiket op de kaart.

De patiënt ontvangt voor ontslag de **volledige** patiëntimplantatiekaart.

16.0 SPIRIT- EN XIENCE-SERIE KLINISCHE ONDERZOEKEN

Het XIENCE PRO™S ECSSS is gebaseerd op de eerdere hulpmiddelen XIENCE V™ ECSSS, XIENCE PRIME™ ECSSS, XIENCE Expedition™ ECSSS en XIENCE Alpine™ ECSSS.

Het XIENCE PROS ECSSS maakt gebruik van een soortgelijk stentplatform, identieke coating met geneesmiddelgehalte en identieke materialen voor de ballon die met de stent in contact komen als het XIENCE PRIME ECSSS, XIENCE Expedition ECSSS en XIENCE Alpine ECSSS.

Het XIENCE PROS ECSSS verschilt alleen wat betreft het stentplaatsingssysteem van het XIENCE Alpine ECSSS. Het stentplaatsingssysteem van de XIENCE PROS maakt gebruik van hetzelfde werkingsmechanisme en dezelfde materialen als andere RX-stentsystemen en coronaire dilatatiekatheters van Abbott.

Vergeleken met het XIENCE V ECSSS en het XIENCE PRIME ECSSS heeft het XIENCE PROS ECSSS dezelfde stentveiligheidspecificatie, dezelfde stentplaatsing op de ballon tussen de ballonmarkeringen, een soortgelijk tipingsprofiel en een soortgelijk taperlengte voor XIENCE PROS-stents tot een lengte van 28 mm. Omdat de XIENCE PROS-stent vergelijkbaar is met de XIENCE PRIME- en XIENCE V-stents, kan voorspeld worden dat het XIENCE PROS ECSSS op soortgelijke wijze functioneert als de XIENCE V- en XIENCE PRIME-stents. Daarom worden hier de gegevens van klinische onderzoeken voor de XIENCE V- en XIENCE PRIME-stents samengevat.

16.1 Pre-market klinische onderzoeken

De belangrijkste gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van de XIENCE V-stent zijn ontleend aan een serie pre-market klinische onderzoeken. SPIRIT II RCT was het voornaamste gerandomiseerde klinische onderzoek (RCT) waarbij de non-inferioriteit werd vastgesteld van de XIENCE V-stent ten opzichte van de TAXUS® Express®-stent (TAXUS-stent). Het SPIRIT IV-onderzoek is een prospectief, gerandomiseerd, actief gecontroleerd, enkelblind, multicenter onderzoek naar de XIENCE V-stent in vergelijking met de TAXUS Express-stent (TAXUS-stent) bij de behandeling van maximaal drie de novo laesies met een lengte van ≤ 28 mm in onbehandelde coronaire artieren met RVD ≥ 2,5 mm tot ≤ 4,25 mm. Het SPIRIT IV-onderzoek heeft de superioriteit van de XIENCE V-stent in vergelijking met de TAXUS Express-stent aangetoond. Het register SPIRIT Small Vessel (SV) is een prospectief, open-label, multicenter registeronderzoek met één groep in de VS waarbij de veiligheid en effectiviteit van de XIENCE V-stent met een diameter van 2,25 mm zijn vastgesteld. SPIRIT PRIME is een prospectief, open-label, multicenter, niet-gerandomiseerd klinisch onderzoek met twee groepen met de kenmerken van de XIENCE PRIME- en XIENCE PRIME LL-stentsystemen, waarin de veiligheid en effectiviteit van de XIENCE PRIME en XIENCE PRIME LL-stents zijn vastgesteld. De tabellen 16.1-1 t/m 16.1-4 geven respectievelijk per onderzoek de onderzoeksopzet, angiografische resultaten (voor onderzoeken waarbij angiografische follow-up nodig was) en de belangrijkste klinische 1-jaarsresultaten na de procedure en van de laatste follow-up.

Tabel 16.1-1: Opzet van de SPIRIT-serie klinische onderzoeken rond XIENCE V (pre-market)					
	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	Register SPIRIT Small Vessel	Klinisch onderzoek SPIRIT PRIME	
				Register kernmaat	Register lange laesie
Onderzoekstype/-opzet	• Multicenter • Gerandomiseerd • Enkelblind • Actief gecontroleerd	• Multicenter • Gerandomiseerd • Enkelblind • Actief gecontroleerd	• Multicenter • Open-label • Eén groep	• Multicenter • Open-label • Eén groep	• Multicenter • Open-label • Eén groep
Aantal deelnemers	Totaal: 1002 XIENCE V: 668 TAXUS Express-controle: 334	Totaal: 3690 XIENCE V: 2460 TAXUS Express-controle: 1230 ¹	Totaal: 150 2,25 mm XIENCE V	Totaal: 400 XIENCE PRIME	Totaal: 100 XIENCE PRIME
Behandeling	Tot twee <i>de novo</i> laesies in verschillende epicardiale vaten	Tot drie <i>de novo</i> laesies, maximaal twee laesies per epicardiaal vat	Tot twee <i>de novo</i> laesies in verschillende epicardiale vaten	Tot twee <i>de novo</i> laesies in verschillende epicardiale vaten	Tot twee <i>de novo</i> laesies in verschillende epicardiale vaten
Grootte van laesie	RVD: ≥ 2,5 ≤ 3,75 mm Lengte: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm ² Lengte: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,25 ≤ 2,50 mm Lengte: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Lengte: ≤ 22 mm	XIENCE PRIME CS: RVD: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Lengte: ≤ 22 mm XIENCE PRIME LL: RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm Lengte: > 22 mm en ≤ 32 mm
Primair eindpunt	In-segment laat verlies bij 240 dagen	Door ischemie veroorzaakt falen in doellaesie na 1 jaar (samengesteld uit hartdood, doelvat MI of TLR vanwege ischemie)	TLF (falen doellaesie) bij 1 jaar	TLF (falen doellaesie) bij 1 jaar	TLF (falen doellaesie) bij 1 jaar
Co-primair eindpunt	TVF bij 270 dagen	Geen	Geen	Geen	Geen
Klinische follow-up	30, 180, 240, 270 dagen, 1 tot 5 jaar	30, 180, 270 dagen, 1 tot 3 jaar	30, 240 dagen, 1 tot 3 jaar	30, 180 dagen, 1 tot 3 jaar	30, 180 dagen, 1 tot 3 jaar
Angiografische follow-up	240 dagen (N = 564)	Geen	240 dagen (N = 69)	Geen	Geen

¹ De groep met de TAXUS-stent omvatte 1 patiënt die 1 TAXUS[®] Liberté[®]-stent kreeg.
² RVD ≥ 2,5 mm tot ≤ 3,75 mm en stentmaten tot 3,5 mm tot het moment dat TAXUS 4,0 mm commercieel verkrijgbaar is.

Angiografische resultaten	SPIRIT III RCT 240 dagen		SPIRIT Small Vessel 2,25 mm 240 dagen
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	2,25 mm XIENCE V (N = 69) (M = 69)
In-stent laat verlies (mm)	0,16 ± 0,41 (342)	0,30 ± 0,53 (158)	0,20 ± 0,40 (52)
In-segment laat verlies (mm)	0,14 ± 0,39 (343)	0,26 ± 0,46 (158)	0,16 ± 0,41 (52)
In-stent binaire restenose	2,3% (8/343)	5,7% (9/158)	3,8% (2/52)
In-segment binaire restenose	4,7% (16/344)	8,9% (14/158)	9,6% (5/52)

Opmerkingen:
- Gegevens zijn gemiddelde waarden (mm) ± SD of % (n/N).
- N is het totale aantal patiënten. M is het totale aantal laesies.
- SPIRIT III en SV 240 dagen omvatten een follow-upperiode (240 + 28 dagen).

Tabel 16.1-3: Belangrijkste klinische 1-jaarsresultaten van de SPIRIT-serie klinische onderzoeken (pre-market)							
	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT Small Vessel	Klinisch onderzoek SPIRIT PRIME	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Register kernmaat (N = 401)	Register lange laesie (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.V.T.	N.V.T.
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)
Alle sterfgevallen	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)
Hartdood	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)
Hartdood of 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)
Door ischemie veroorzaakte 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)
Door ischemie veroorzaakte TVR, niet-doellaesie	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)
Stenttrombose							
ARC (zeker/waarschijnlijk)	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 (zeker)	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)

Opmerkingen:
- Alle aantallen in deze tabel zijn aantallen proefpersonen. De proefpersonen worden slechts eenmaal meegeteld voor elk voorval per periode.
- 1 jaar is inclusief de follow-up (365 + 28 dagen) voor alle onderzoeken.
- TLF omvat hartdood, MI toegeschreven aan doelvat en door ischemie veroorzaakte TLR. Voor SPIRIT SV en PRIME werd de definitie klinisch geïndiceerde TLR gebruikt, in plaats van door ischemie veroorzaakte TLR.
- TVF omvat hartdood, MI, TLR en TVR vanwege ischemie, niet-doellaesie. SPIRIT SV en PRIME maakten gebruik van de klinisch-geïndiceerde definitie van TLR en TVR in plaats van door ischemie veroorzaakte TLR en TVR, zoals gebruikt voor SPIRIT II, SPIRIT III en SPIRIT IV.
- MACE omvat hartdood, MI en TLR vanwege ischemie.

Tabel 16.1-4: Belangrijkste recente klinische follow-upresultaten van de SPIRIT-serie klinische onderzoeken (pre-market)

	SPIRIT IV 3 jaar		SPIRIT III RCT 5 jaar		SPIRIT Small Vessel 2 jaar	Klinisch onderzoek SPIRIT PRIME 1 jaar	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Register kernmaat (N = 401)	Register lange laesie (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.V.T.	N.V.T.
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)
Alle sterfgevallen	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)
Hartdood	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)
Hartdood of 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)
Door ischemie veroorzaakte 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)
Door ischemie veroorzaakte TVR, niet-doellaesie	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)
Stenttrombose							
ARC (zeker/waarschijnlijk)	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 (zeker)	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)

- Opmerkingen:**
- Alle aantallen in deze tabel zijn aantallen proefpersonen. De proefpersonen worden slechts eenmaal meegeteld voor elk voorval per periode.
 - Gegevens inclusief follow-up van + 28 dagen voor alle onderzoeken.
 - TLF omvat hartdood, MI toegeschreven aan doelvat en door ischemie veroorzaakte TLR. Voor SPIRIT SV en PRIME werd de definitie klinisch geïndiceerde TLR gebruikt, in plaats van door ischemie veroorzaakte TLR.
 - TVF omvat hartdood, MI, TLR en TVR vanwege ischemie, niet-doellaesie.
 - MACE omvat hartdood, MI en door ischemie veroorzaakte TLR.

16.2 Post-market klinische onderzoeken

XIENCE V USA is een prospectief, multicenter, door de FDA verplicht gesteld post-market onderzoek waarin de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn werden geëvalueerd van het XIENCE V EECSS onder alledaagse omstandigheden nadat de stent in de VS op de markt was gebracht en tevens ter ondersteuning van het FDA DAPT-initiatief. Het doel van de SPIRIT V Single Arm Study (SAS, onderzoek met één groep) was de verdere evaluatie van de werking van het XIENCE V EECSS bij de behandeling van patiënten met *de novo* coronaire laesies. XIENCE V India is een prospectief, open-label, multicenter, observationeel register met één groep waarin de veiligheid en effectiviteit van het XIENCE V EECSS op lange termijn worden geëvalueerd tijdens commercieel gebruik onder alledaagse omstandigheden in India. Tabellen 16.2-1 t/m 16.2-2 bevatten de opzet van de klinische onderzoeken en de belangrijkste klinische resultaten, respectievelijk van 1 jaar na de procedure en van de laatste follow-up.

De resultaten van deze post-market klinische onderzoeken tonen de veiligheid en effectiviteit van het XIENCE V EECSS onder praktijkomstandigheden aan. Bovendien leidde het XIENCE V EECSS tot verbeteringen in de door de patiënt gerapporteerde resultaten (met inbegrip van een betere kwaliteit van leven, lagere incidentie van angina, stabielere angina en minder lichamelijke beperkingen) na 6 maanden en de verbeteringen bleven 1 jaar in stand bij patiënten met coronaire hartziekte.

Tabel 16.2-1: Opzet van de SPIRIT- en XIENCE V-serie klinische onderzoeken (post-market)

	XIENCE V USA Fase I cohort	XIENCE V USA Langetermijn-follow-up cohort	XIENCE V USA AV-DAPT cohort	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India
Onderzoekstype/- opzet	• Multicenter • Prospectief • Eén groep	• Multicenter • Prospectief • Eén groep	• Multicenter • Gerandomiseerd • Dubbelblind • Placebogecontroleerd	• Multicenter • Prospectief • Eén groep	• Multicenter • Prospectief • Eén groep
Aantal deelnemers	8040	4663	868	2663	977
Behandeling	Standaardzorg van de locatie	Standaardzorg van de locatie	Patiënten werden gerandomiseerd en kregen hetzij thienopyridine dan wel een placebo voor nog eens 18 maanden in combinatie met aspirine	Maximaal één <i>de novo</i> , onbehandelde doellaesie per belangrijkste epicardiale vat of zijtak (geen eerder stentimplantaat, geen eerdere brachytherapie), maximaal 4 geplande EES	Standaardzorg van de locatie
Grootte van laesie	Geen angiografische beperkingen			RVD = ≥ 2,25 ≤ 4,0 mm Lengte ≤ 28 mm, visuele schatting	Geen angiografische beperkingen
Primair eindpunt	ARC zeker en waarschijnlijk stenttrombose tot 1 jaar	ARC zeker en waarschijnlijk stenttrombose van jaar 1 tot 5	MACE (combinatie van alle sterfgevallen, MI en beroerte) 12–33 maanden	Samengesteld percentage van alle sterfgevallen, MI en TVR bij 30 dagen	ARC ST (zeker/waarschijnlijk) 1 jaar en jaarlijks gedurende 3 jaar
Co-primair eindpunt	Hartdood of MI bij 1 jaar	Hartdood of MI van jaar 1 tot 5	ARC, zekere en waarschijnlijke ST na 12–33 maanden	Geen	Hartdood en MI bij 1 jaar
Klinische follow-up	14, 30, 180 dagen en 1 jaar	2, 3 en 4 jaar	15, 24, 30 en 33 maanden	30 dagen en 1 en 2 jaar	14, 30, 180 dagen en 1, 2 en 3 jaar
Angiografische follow-up	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen

Tabel 16.2-2: Belangrijkste klinische resultaten van de SPIRIT- en XIENCE V-serie onderzoeken (post-market)					
	XIENCE V USA Fase I 1 jaar	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V India	
	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.V.T.	N.V.T.	N.V.T.	N.V.T.
Alle sterfgevallen, MI (ARC) en TVR	N.V.T.	7,04% (185/2627)	10,34% (265/2562)	N.V.T.	N.V.T.
Hartdood of MI (ARC)	7,2% (545/7522)	4,23% (111/2627)	5,74% (147/2562)	1,9% (19/986)	2,8% (26/942)
Hartdood of MI	3,3% (249/7505)	N.V.T.	N.V.T.	N.V.T.	N.V.T.
TLR	4,6% (349/7522)	1,90% (50/2627)	3,04% (78/2562)	1,2% (12/986)	1,5% (14/942)
TVR, niet-TLR	2,3% (176/7522)	1,45% (38/2627)	2,26% (58/2562)	0,1% (1/986)	0,1% (1/942)
Alle sterfgevallen	2,6% (194/7522)	1,71% (45/2627)	2,97% (76/2562)	0,9% (9/986)	1,7% (16/942)
Hartdood	1,4% (108/7522)	1,10% (29/2627)	1,87% (48/2562)	0,9% (9/986)	1,7% (16/942)
Alle MI (ARC)	6,3% (475/7522)	3,54% (93/2627)	4,45% (114/2562)	1,3% (13/986)	1,6% (15/942)
Alle MI	2,2% (162/7505)	N.V.T.	N.V.T.	N.V.T.	N.V.T.
Stenttrombose					
ARC (zeker/waarschijnlijk)	0,81% (60/7380)	0,65% (17/2607)	0,79% (20/2523)	0,51% (5/986)	0,53% (5/939)
ARC (zeker)	0,54% (40/7380)	N.V.T.	N.V.T.	0,41% (4/986)	0,43% (4/939)

Opmerkingen:

- Alle aantallen in deze tabel zijn aantallen proefpersonen. De proefpersonen worden slechts eenmaal meegeteld voor elk voorval per periode.
- Gegevens van XIENCE V USA over 1 jaar inclusief periode van 42 dagen of t/m randomisatiedatum indien eerder dan 407 dagen voor de tweede registratiefase. Gegevens XIENCE V India over 1 jaar inclusief periode van 47 dagen. Gegevens SPIRIT V over 1 jaar inclusief periode van 28 dagen.
- Gegevens SPIRIT V over 2 jaar inclusief periode van 28 dagen. Gegevens XIENCE V India over 2 jaar inclusief periode van 47 dagen.
- TLF (ARC) omvat hartdood, MI dat wordt toegeschreven aan doelvat (volgens ARC-definitie), klinisch geïndiceerde TLR. TLF omvat hartdood, MI dat wordt toegeschreven aan doelvat (volgens protocoldefinitie), klinisch geïndiceerde TLR.

16.3 Indicatie voor één maand (slechts 28 dagen) DAPT

De veiligheid van de XIENCE-stent bij patiënten met een hoog bloedingsrisico (HBR) die gedurende 1 maand (minimaal 28 dagen) werden behandeld met twee trombocytenaggregatiemmers (DAPT) na PCI werd vastgesteld in het XIENCE 28-onderzoek.

Het XIENCE 28-onderzoek is een prospectief, multicenter, niet-gerandomiseerd, open label-onderzoek met één groep om de veiligheid te evalueren van 1 maand (minimaal 28 dagen) behandeling met twee trombocytenaggregatiemmers (DAPT) bij patiënten met een hoog bloedingsrisico (HBR) die PCI ondergaan met de XIENCE-stent. Patiënten kwamen in aanmerking voor inclusie in XIENCE 28 als zij voldeden aan klinische criteria die zezen or HBR en als, naar de mening van de verwijzende arts, het risico van grote bloedingen met langer dan 1 maand DAPT zwaarder woog dan het antitrombotische voordeel. Om als patiënt met HBR te worden beschouwd, moest aan ten minste één van de volgende criteria worden voldaan: a) leeftijd ≥ 75 jaar; b) klinische indicatie voor chronische (ten minste 6 maanden) antistollingstherapie; c) voorgeschiedenis van ernstige bloeding waarvoor medische verzorging vereist is binnen 12 maanden na de indexprocedure; d) voorgeschiedenis van beroerte (ischemisch of hemorragisch); e) nierinsufficiëntie (creatinine ≥ 2,0 mg/dl) of nierinsufficiëntie (afhankelijk van dialyse); f) systemische aandoeningen die in verband worden gebracht met een verhoogd bloedingsrisico (bv. hematologische stoornissen, inclusief een voorgeschiedenis van huidige trombocytopenie gedefinieerd als een trombocyten telling < 100.000/mm³, of een bekende stollingsstoornis die in verband wordt gebracht met een verhoogd bloedingsrisico); g) anemie met hemoglobine < 11 g/dl. De XIENCE-stent werd geïmplanterd volgens de standaardprocedure van de locatie. Er gold geen angiografische beperking voor de lengte van de laesie, maar de langste XIENCE-stent die in het onderzoek werd toegestaan, was 38 mm. klinische follow-up vindt plaats na 1 maand, 3 maanden, 6 maanden en 12 maanden.

Het XIENCE 28-onderzoek omvatte 58 locaties in de Verenigde Staten en Canada (XIENCE 28 USA) en 52 locaties buiten de VS (XIENCE 28 Global met locaties in Europa en Azië). In totaal ondergingen 1605 HBR-patiënten een PCI met de XIENCE-stent en een behandeling met DAPT (aspirine + P2Y12-receptorremmer) gedurende de eerste maand (minimaal 28 dagen) na de indexprocedure. Patiënten werden beoordeeld als '1 maand vrij van voorvallen' en kwamen in aanmerking om P2Y12 na 1 maand te staken en aspirine monotherapie te blijven gebruiken tot het einde van het onderzoek indien zij 'vrij van voorvallen' bleven (geen myocardiinfarct, herhaalde coronaire revascularisatie, beroerte of zekere/waarschijnlijke stenttrombose) en zich hielden aan de DAPT (gedefinieerd als geen onderbreking > 7 opeenvolgende dagen) gedurende de eerste maand na de procedure.

Het doel van het onderzoek was de niet-inferioriteit aan te tonen van het primaire eindpunt van alle sterfgevallen of alle myocardiinfarcten (MI; gemodificeerde ARC) 1 tot 6 maanden na implantatie van de XIENCE-stent bij HBR-patiënten die gedurende 1 maand werden behandeld met DAPT, in vergelijking met een historische controle waarbij patiënten werden behandeld met DAPT gedurende maximaal 12 maanden, na stratificatie op basis van de propensity-score (PS). De PS-stratificatiemethode werd gebruikt om een eerlijke vergelijking te maken tussen XIENCE 28 en de historische controle XIENCE V USA (XV USA). Patiënten uit XIENCE 28 en XV USA werden onderverdeeld in vijf strata op basis van de PS die werd berekend aan de hand van de baselijnemerken. Patiënten met een vergelijkbare PS werden in hetzelfde stratum ingedeeld. Vervolgens werden voor elk stratum de incidentie-percentages berekend. Het belangrijkste secundaire eindpunt was het aantonen van superioriteit van 1-maand DAPT voor ernstige bloedingen (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] type 2–5) 1 tot 6 maanden na de implantatie van de XIENCE-stent bij HBR-patiënten, vergeleken met de historische controle van XV USA na stratificatie op basis van de PS.

Baselijnemerken van patiënt en laesie in XIENCE 28-populatie 1 maand vrij van voorvallen

Van de 1392 patiënten die 1 maand vrij van voorvallen waren, was 32,5% vrouw en was de gemiddelde leeftijd 76 jaar. Wat betreft de HBR-criteria was 68,2% 75 jaar of ouder, had 47,4% nierinsufficiëntie, gebruikte 44,4% orale anticoagulantia, had 10,4% een voorgeschiedenis van beroerte, had 3,3% een voorgeschiedenis van ernstige bloedingen, had 14,5% anemie en had 2,3% trombocytopenie. Risicofactoren met een hoge prevalentie waren onder meer hypertensie (84,7%) en dyslipidemie (67,5%). Wat betreft de hartstatus had 34,1% van de patiënten acuut coronair syndroom (ACS) (myocardiinfarct zonder ST-elevatie [NSTEMI] of instabiele angina pectoris) en 65,9% chronisch coronair syndroom. Bij de meerderheid van de patiënten (80,3%) werd een enkele laesie behandeld; de gemiddelde totale stentlengte per patiënt bedroeg 27,2 mm ± 14,4 mm.

Analyse primair eindpunt

Het primaire eindpunt werd gehaald, wat aantoonde dat de XIENCE-stent veilig is bij HBR-patiënten die worden behandeld met DAPT gedurende 1 maand (minimaal 28 dagen) na PCI. Op basis van het aantal patiënten en de waargenomen percentages in elk stratum tonen de resultaten een p-waarde voor niet-inferioriteit van 0,0005, waarmee wordt voldaan aan het vooraf gespecificeerde significantieniveau van 0,025. Het voor 1–6 maanden PS-gestratificeerde gemiddelde percentage voor alle sterfgevallen/alle MI bij patiënten die 1 maand vrij waren van voorvallen bedroeg 3,5% bij XIENCE 28 versus 4,3% bij de historische controle XV USA (tabel 16.3-1). Hieruit bleek dat het over 1–6 maanden samengestelde percentage van alle sterfgevallen/alle MI voor de DAPT-behandeling gedurende 1 maand niet inferieur is aan de aanbevolen 12 maanden durende DAPT-behandeling in de historische controle.

Analyse belangrijkste secundaire eindpunt

De PS-gebaseerde stratificatiemethode werd ook gebruikt om het XIENCE 28-onderzoek met één groep te vergelijken met de historische controle voor het eindpunt van BARC 2–5-bloeding. Op basis van het aantal patiënten en de waargenomen percentages in elk stratum tonen de resultaten een p-waarde voor superioriteit van 0,1888, waarmee niet wordt voldaan aan het vooraf gespecificeerde significantieniveau van 0,025. Hoewel niet aan het significantieniveau werd voldaan, was het voor 1–6 maanden PS-gestratificeerde gemiddelde percentage van BARC 2–5-bloedingen bij patiënten die 1 maand geen voorvallen ondervonden numeriek lager in XIENCE 28 dan in de historische controle (4,9% tegenover 5,9%; tabel 16.3-1).

Tabel 16.3-1: Resultaten primaire en versterkte secundaire eindpunten – Alle sterfgevallen/alle MI en BARC 2–5-bloeding na 1–6 maanden bij patiënten die 1 maand vrij waren van voorvallen			
	XIENCE 28 Patiënten 1 maand vrij van voorvallen (N = 1392)	XIENCE V USA Patiënten 1 maand vrij van voorvallen (N = 1411)	p-waarde
Alle sterfgevallen/ alle MI	3,5%	4,3%	0,0005*
BARC 2–5-bloeding	4,9%	5,9%	0,1888**

- * P-waarde niet-inferioriteit; niet-inferioriteitsmarge en eenzijdig significantieniveau zijn respectievelijk 2,5% en 0,025.
- ** P-waarde superioriteit; significantieniveau superioriteit is 0,025.

Andere secundaire eindpunten

Andere secundaire eindpunten die in XIENCE 28 werden geanalyseerd, waren onder meer BARC 3–5-bloeding en stenttrombose na 1–6 maanden bij patiënten die 1 maand vrij waren van voorvallen.

Hoewel niet vooraf gespecificeerd, werd de op PS gebaseerde stratificatiemethode gebruikt om een eerlijke vergelijking te maken van de BARC 3–5-bloedingspercentages tussen XIENCE 28 en de historische controle van XV USA. Deze analyse wijst op betere bloedingsresultaten bij DAPT gedurende 1 maand, in vergelijking met DAPT gedurende 12 maanden. Het voor 1–6 maanden PS-gestratificeerde gemiddelde percentage van BARC 3–5-bloedingen bij patiënten die 1 maand vrij waren van voorvallen, was significant lager in XIENCE 28 dan in de historische controle (2,2% tegenover 4,5%; tabel 16.3-2).

Tabel 16.3-2: PS-gestratificeerde analyse van BARC 3–5-bloeding na 1–6 maanden bij patiënten die 1 maand vrij waren van voorvallen			
	XIENCE 28 Patiënten 1 maand vrij van voorvallen (N = 1392)	XIENCE V USA Patiënten 1 maand vrij van voorvallen (N = 1411)	p-waarde*
BARC 3–5-bloeding (PS gestratificeerd gemiddeld percentage)	2,2%	4,5%	0,0156

- * P-waarde superioriteit, significantieniveau superioriteit is 0,025. Ad-hoc analyse.

Het niet-PS-gestratificeerde percentage zekere/waarschijnlijke stenttrombose na 1–6 maanden bij patiënten die 1 maand vrij waren van voorvallen, was 0,3% in zowel de XIENCE 28- als de historische controlegroep (tabel 16.3-3).

Tabel 16.3-3: Stenttrombose na 1–6 maanden bij patiënten die 1 maand vrij waren van voorvallen (niet-PS-gestratificeerd)		
	XIENCE 28 Patiënten 1 maand vrij van voorvallen (N = 1392)	XIENCE V USA Patiënten 1 maand vrij van voorvallen (N = 1411)
ARC zeker/waarschijnlijk stenttrombose	0,3%	0,3%

17.0 WIJZE VAN LEVERING

Steriel - Dit hulpmiddel is gesteriliseerd met ethyleenoxide. Niet-pyrogeen. Gebruik het product niet als de verpakking geopend of beschadigd is. Dit hulpmiddel voor eenmalig gebruik kan niet worden hergebruikt bij een andere patiënt, aangezien de beoogde prestaties na het eerste gebruik niet kunnen worden gegarandeerd. Veranderingen in mechanische, fysieke en/of chemische eigenschappen door herhaald gebruik, reiniging en/of hersterilisatie kunnen de ongeschonden toestand van het ontwerp en/of de materialen aantasten waardoor via smalle openingen en/of ruimten contaminatie kan optreden en de veiligheid en/of de werking van het hulpmiddel achteruit kan gaan. Door het ontbreken van de oorspronkelijke etiketten wordt onjuist gebruik in de hand gewerkt en kan het hulpmiddel niet worden getraceerd. De afwezigheid van de oorspronkelijke verpakking kan leiden tot schade aan het hulpmiddel, verlies van steriliteit en risico van letsel bij de patiënt en/of gebruiker.

Inhoud - Eén (1) XIENCE PRO™ S everolimus-eluerend coronair stentsysteem.

Opslag - Bewaren op een droge, donkere en koele plaats. Beschermen tegen licht. Pas uit de doos nemen als u klaar bent om het te gaan gebruiken. Bewaren bij 25 °C (77 °F); schommelingen tussen 15–30 °C (59–86 °F) toegestaan.

XIENCE PRO™S

Everolimus eluerende koronarstentsystem

VEJLEDNING FOR ORDINERENDE LÆGER

Indholdsfortegnelse

1.0

BESKRIVELSE AF UDYSTYRET

Tabel 1-1: Produktnavn og størrelser

Tabel 1-2: Sammensætning af stent og belægning for XIENCE PRO[®]S Everolimus eluerende koronarstents

Tabel 1-3: *In vitro*-udstyrsspecifikationer

2.0

INDIKATIONER

3.0

TILSIGTET ANVENDELSE

4.0

TILSIGTET BRUGER OG BRUGERUDDANNELSE

5.0

TILSIGTET KLINISK FORDEL

6.0

KONTRAINDIKATIONER

7.0

ENHEDENS FORVENTEDE LEVETID

8.0

ADVARSLER

9.0

BEGRÆNSNINGER

10.0

FORSIGTIGHEDSREGLER

10.1

Stenthåndtering

10.2

Stentanlægelse

10.3

Anvendelse i forbindelse med andre indgreb

10.4

Stent-/systemfjernelse

10.5

Efter implantation

10.6

Anvendelse i særlige populationer

10.6.1

Graviditet

10.6.2

Amning

10.6.3

Pædiatrisk anvendelse

10.7

Lægemiddelinteraktioner

10.7.1

Interaktioner med lægemidler eller andre stoffer

10.7.2

Mulig immunsuppression

10.7.3

Mulig lipidforhøjelse

10.7.4

Graviditet

10.7.5

Amning

10.8

Karcinogenicitet, genotoksicitet og reproduktionstoksicitet

10.9

Stoffer, der er underlagt begrænsninger

10.10

Oplysninger vedrørende sikkerheden i forbindelse med MR-scanning (magnetisk resonansbilledannelse)

11.0

MULIGE KOMPLIKATIONER

12.0

INDBERETNING AF KOMPLIKATIONER

13.0

SAMMENFATNING AF SIKKERHED OG KLINISK YDEEVNE

14.0

PATIENTUDVÆLGELSE OG -BEHANDLING

14.1

Individualisering af behandlingen

15.0

INFORMATION TIL KLINIKEREN

15.1

Eftersyn for anvendelse

15.2

Påkrævede materialer

15.3

Klargøring

15.3.1

Fjernelse af emballagen

15.3.2

Skyllning af guidewirelumen

15.3.3

Klargøring af fremføringsystemet

15.4

Fremførselsprocedure

15.5

Anlæggelsesprocedure

15.6

Fjernelsesprocedure

15.7

Dilatation af stentsegmenter efter anlæggelsen

15.8

Patientimplantatkort

16.0

SPIRIT- OG XIENCE-FAMILIEN AF KLINISKE UNDERSØGELSER

16.1

Kliniske undersøgelser før markedsføring

Tabel 16.1-1: SPIRIT-familien af XIENCE V kliniske undersøgelsesdesign (før markedsføring)

Tabel 16.1-2: SPIRIT-familien i kliniske undersøgelser med angiografiske resultater (før markedsføring)

Tabel 16.1-3: SPIRIT-familien i kliniske undersøgelser med de vigtigste kliniske resultater efter 1 år (før markedsføring)

Tabel 16.1-4: SPIRIT-familien af kliniske undersøgelser Vigtigste kliniske resultater fra seneste opfølgning (før markedsføring)

16.2

Kliniske undersøgelser efter markedsføring

Tabel 16.2-1: SPIRIT- og XIENCE V-familien, kliniske undersøgelsesdesign (efter markedsføring)

Tabel 16.2-2: SPIRIT og XIENCE V-familien i undersøgelser, vigtigste kliniske resultater (efter markedsføring)

16.3

En måned (ned til 28 dage) DAPT-indikation

Tabel 16.3-1: Primære og effektdrevne sekundære endepunktsresultater - alle dødsfald/alle MI og BARC-blødninger type 2-5 fra 1-6 måneder hos patienter, der var hændelsesfri i 1 måned

Tabel 16.3-2: PS-stratificeret analyse af BARC-blødninger type 3-5 fra 1-6 måneder hos patienter, der var hændelsesfri i 1 måned

Tabel 16.3-3: Stenttrombose fra 1-6 måneder hos patienter, der var hændelsesfri i 1 måned (ikke-PS-stratificeret)

17.0

LEVERING

1.0 BESKRIVELSE AF UDYSTYRET

XIENCE PRO™S Everolimus eluerende koronarstentsystem (EECSS) er et medicinsk produkt, som omfatter:

En præmonteret XIENCE PRO[®]S stent af L-605 koboltkromlegering (CoCr), der er belagt med to lag, et primerlag og et lægemiddelmatrixlag. Primerlaget er sammensat af poly n-butylmethacrylat (PBMA), som er en inaktiv polymer, der er beregnet til at forbedre adhæsionen mellem stenten og lægemiddelmatrixlaget. Lægemiddelmatrixlaget er sammensat af en copolymer poly vinylidenfluorid-co-hexafluorpropen (PVDF-HFP) blandet med det antiproliferative lægemiddel everolimus.

Produktfamilien består af:

Tabel 1-1: Produktnavn og størrelser

Produktnavn	Grundlæggende UDI-DI	Stentdiameter (mm)	Stentlængde (mm)
XIENCE PRO [®] S	8717648DS0001TC	2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

Stentmassen af L-605 koboltkromlegering (CoCr), den tilgængelige dosis af everolimus og PVDF-HFP- og PBMA-indholdet på stenten varierer afhængigt af størrelsen som følger:

Tabel 1-2: Sammensætning af stent og belægning for XIENCE PRO[®]S Everolimus eluerende koronarstents

Stentdiameter (mm)	Stentlængde (mm)	Stentmasse af L-605 koboltkromlegering (mg)	Lægemiddeldosis (µg)	PVDF-HFP (µg)	PBMA (µg)
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	8	7,8	39	189	42
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	12	11,4	58	286	64
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	15	13,8	72	350	79
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	18	16,2	85	415	93
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	23	21,0	111	543	122
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	28	24,6	131	640	144
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	33	29,4	157	769	173
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	38	33,0	177	866	194
3,5, 4,0	8	11,1	53	261	59
3,5, 4,0	12	15,4	72	351	79
3,5, 4,0	15	20,6	99	485	109
3,5, 4,0	18	24,0	117	575	129
3,5, 4,0	23	29,2	145	709	159
3,5, 4,0	28	36,2	181	888	199
3,5, 4,0	33	41,3	209	1023	230
3,5, 4,0	38	46,5	236	1157	260

- To røntgenfaste markører, placeret under ballonen, markerer fluoroskopisk ballonens arbejds længde og den ekspanderede stentlængde.
- To proximale skafthmarkører på fremføringsystemet (95 cm og 105 cm proximalt for den distale spids) angiver fremførings systemets relative position i forhold til enden af det brachiale eller femorale guidingkateter. Katetrets arbejds længde er 145 cm.
- Et farveskift på skaffet angiver guidewirens udgangsfure.

Tabel 1-3: *In vitro*-udstyrsspecifikationer

Stentdiameter (mm)	Stentlængde (mm)	* Minimum guidingkateter-kompatibilitet (ID)	** Nominelt stenttryk <i>in vitro</i>		Nominelt sprængningstryk (RBP)		Stentfrit område (%)
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	84
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86

* Se den enkelte producents specifikationer for tilsvarende French-mål.

** Sørg for fuld anlæggelse af stenten (se afsnit 15.5 *Anlæggelsesprocedure*). Anlæggelsestrykkene skal baseres på læsionens karakteristika.

2.0 INDIKATIONER

XIENCE PRO™S Everolimus eluerende koronarstentsystem er indiceret til forbedring af koronararteriernes lumendiameter i følgende tilfælde:

- Hos patienter med symptomatisk iskæmisk hjertesygdom grundet velafgrænsede *de novo* native koronararterielæsioner.
- Til gendannelse af koronart flow hos patienter med akut myokardieinfarkt, som indfinder sig inden for 12 timer efter symptomdebut.
- Til behandling af patienter med samtidig diabetes, akut koronarsyndrom, dobbelte karlæsioner (to læsioner i to forskellige epikardielle kar), læsioner i små koronarkar; læsioner, hvor behandlingen resulterer i blokering af sidegrene (læsioner med en sidegren <2 mm i diameter eller en ostial stenose <50 %; til behandling af ældre patienter (≥65 år) og til behandling af både mænd og kvinder.
- Til behandling af patienter med høj blodningsrisiko (HBR), som er i dobbelt antitrombocytbehandling (DAPT) i ned til 28 dage.
- Til behandling af patienter med restenose i stenten i koronararterielæsioner, kronisk totalt okkluderede koronararterielæsioner (defineret som koronararterielæsioner med TIMI-flow på 0 og værende længere end 3 måneder) samt læsioner i en koronararteriebfurkation.

I alle tilfælde skal den behandlede læsion være mindre end den nominelle stentlængde (8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm, 33 mm eller 38 mm) med en referencekardiameter på ≥2,00 mm og ≤4,25 mm.

3.0 TILSIGTET ANVENDELSE

XIENCE PRO™S Everolimus eluerende koronarstentsystem er beregnet til at forbedre koronararteriernes lumendiameter.

4.0 TILSIGTET BRUGER OG BRUGERUDDANNELSE

Dette udstyr er beregnet til at blive anvendt af en interventionel kardiolog/interventionel radiolog/kirurg eller en anden læge, der er uddannet i kardiovaskulære interventionelle teknikker på et hjertekateriseringslaboratorium eller en operationsstue ved anvendelse af billedannelsessudstyr, perkutane metoder eller kirurgisk bortskaering i forbindelse med behandling af aterosklerotisk indsnævring af koronararterierne.

5.0 TILSIGTET KLINISK FORDEL

Følgende er de tilsigtede kliniske fordele ved XIENCE PRO™S Everolimus eluerende koronarstentsystem ved koronare indikationer:

- Forbedrede resultater ved revaskularisering sammenlignet med medicinsk behandling
- Forbedrede resultater med den nye generation af lægemiddelleuerende stenter sammenlignet med andre perkutan koronar intervention (PCI)-enheder
- Ingen øget iskæmisk risiko og nedsat risiko for større blødninger (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] 3-5) med kortere DAPT-behandling for HBR-populationen

6.0 KONTRAINDIKATIONER

XIENCE PRO™S Everolimus eluerende koronarstentsystem er kontraindiceret til brug hos:

- Patienter med overfølsomhed over for eller kontraindikation for everolimus eller strukturelt relaterede forbindelser eller med kendt overfølsomhed over for stentkomponenter (kobolt, krom, nikkel, wolfram, methacryl/polymer og fluoropolymer) eller med kontrastfølsomhed.
- Patienter, der ikke kan tåle, herunder er allergiske eller overfølsomme over for, antikoagulationen anvendt under indgrebet eller det antitrombocytregimen, der anvendes efter indgrebet.

7.0 ENHEDENS FORVENTEDE LEVETID

XIENCE PRO™ S Everolimus eluerende koronarstentsystemet er et medicinsk produkt, der implanteres til forbedring af koronararterierenes lumen diameter i delvist eller fuldstændigt okkluderede stenoserende koronarkar (*de novo* læsioner eller restenoserende kar).

Den forventede levetid for XIENCE PRO S Everolimus eluerende koronarstentsystem er mindst 10 år.

XIENCE PRO S Everolimus eluerende koronarstents er ikke beregnet til at blive fjernet efter implantation.

8.0 ADVARSLER

- XIENCE PRO™ S Everolimus eluerende koronarstenten og fremføringsssystemet er kun til engangsbrug. Må ikke genbruges, genbehandles eller resteriliseres. Bemærk produktets "anvendes inden"-dato, der er angivet på pakningen. Genbrug, genbehandling eller resterilisering kan kompromittere den strukturelle integritet af udstyret og/eller fremføringsssystemet og/eller føre til fejl i udstyret, hvilket kan resultere i patientskade, sygdom eller dødsfald. Genbrug, genbehandling eller resterilisering kan også udgøre en risiko for kontaminering af udstyret og/eller forårsage patientinfektion eller krydsinfektion, herunder, men ikke begrænset til, overførsel af smitsomme sygdomme fra en patient til en anden. Kontaminering af udstyret og/eller fremføringsssystemet kan føre til personskade, sygdom eller patients død.
- Der skal administreres antitrombocytbehandling efter indgrebet (se *afsnit 14.1 Indlægsanvisning af behandlingen*).
- Dette produkt må ikke anvendes til patienter, som sandsynligvis ikke kan gennemføre den anbefalede antitrombocytbehandling.
- Patienterne skal vælges med omhu, eftersom anvendelse af denne enhed indebærer risiko for stenttrombose, vaskulære komplikationer og/eller blødningshændelser.
- Det anbefales ikke at behandle patienter, der har en læsion, der forhindrer komplet udvidelse af en angioplastikballon.
- XIENCE PRO S Everolimus eluerende koronarstent er belagt med en everolimus- og polymerbelægning i hele stentimplantatets længde.
- De distale og mellemiggende dele af enheden, spidsen og ballonens konusser er belagt med HYDROCOAT™ hydrofil belægning.
- Se *afsnittet 15.3 Klargøring* for at få yderligere oplysninger om, hvordan disse udstyr klargøres og anvendes, for at sikre, at det fungerer efter hensigten. Manglende overholdelse af advarslerne i denne mærkning kan resultere i beskadigelse af produktets belægning, hvilket kan kræve intervention eller resultere i alvorlige komplikationer.

9.0 BEGRÆNSNINGER

Implantation af stenten må kun udføres af læger, som har modtaget passende oplæring.

10.0 FORSIGTIGHEDSREGLER

10.1 Stenthåndtering

- Stentanlæggelsen skal udføres på centre, der er i stand til at udføre akut koronar bypasskirurgi (CABG).
- Folieposen er ikke en steril barriere.** Den indvendige pose i folieposen er den sterile barriere. **Kun indholdet af den indvendige pose må betragtes som steril.** Den indvendige poses yderside er IKKE steril.
- For at bekræfte at steriliteten er bevaret, skal det kontrolleres, at emballagens indvendige sterile barriere ikke er åbnet eller beskadiget inden brug.
- Der skal udvises forsigtighed med at styre guidingkatetrets spids under stentfremføring, stentanlæggelse og tilbagetrækning af ballonen. Før stentfremføringsystemet trækkes tilbage, skal fuldstændig ballondeflation bekræftes visuelt ved hjælp af fluoroskopi for at undgå at guidingkatetret bevæges ind i karret med arteriel skade til følge.
- Der skal udvises særlig omhu med ikke at håndtere eller på nogen måde løsrive stenten på ballonen. Dette er især vigtigt under udpakning af katetret, placering over guidewiren samt ved indføring gennem den roterende hæmostatiske ventiladapter og guidingkatetrets muffe.
- Stenten må ikke manipuleres, berøres eller håndteres**, da dette kan medføre beskadigelse af belægningen, kontaminering eller løsrivelse af stenten fra fremføringsballonen.
- Undgå at aførre udstyret med tør gaze, og undgå overdreven af tørring af udstyret, da det kan beskadige udstyrets belægning.
- Undgå at anvende alkohol, antiseptiske opløsninger eller andre opløsningsmidler til klargøring af enheden, da dette kan forårsage uforudsigelige ændringer i belægningen, som kan påvirke enhedens sikkerhed og ydeevne.
- Undgå nedskanring af XIENCE PRO™ S Everolimus eluerende koronarstent. Se anvisningerne i *afsnit 15.3.2 Skyning af guidewirelumen*.
- Der må kun anvendes egnede midler til at oppumpe ballonen. Der må ikke anvendes luft og gasarter til at oppumpe ballonen, da dette kan medføre uansetart ekspansion og vaskulærelidelse ved anlæggelse af stenten. Hvis der anvendes en gasart og ballonen brister, kan dette forårsage lufteemboli og/eller karskade.
- Efter anvendelse skal denne enhed, tilbehøret og emballagen klassificeres korrekt med henblik på bortskaffelse (f.eks. biologisk fare, skarpt, ikke-farligt affald osv.) og bortskaffes omhyggeligt i overensstemmelse med stedets procedurer og de gældende love og bestemmelser.

10.2 Stentanlæggelse

- Anvend guidingkatetre med lumenstørrelser, som har tilstrækkelig plads til stentfremføringsystemet.
- Fremføringsystemet må ikke klargøres eller prædilateres før stentanlæggelsen på andre måder end som beskrevet. Anvend teknikken til tømming af ballonen, som er beskrevet i *afsnit 15.3.3 Klargøring af fremføringsystemet*.
- Når der udføres prædilatation, skal der anvendes en passende ballonestørrelse. Undladelse heraf kan gøre det vanskeligere at anlægge stenten og forårsage procedurerelaterede komplikationer.
- Beslutningen om at prædilaterer læsionen med en ballon af passende størrelse skal baseres på patient- og læsionskarakteristika. Direkte stentning i mindre komplekse koronar læsioner med tidligere udstyr har vist sig at være lige så effektiv og sikker som stentning med prædilatation for enhedslængder på op til 28 mm ved anvendelse i praksis. Hvis der udføres prædilatation, skal længden af prædilatation med PTCa-ballonen begrænses for at undgå at skabe et område med karskade, der er uden for grænserne for den implanterede stent.

- Når fremføringsssystemet indføres i karret, må der ikke påføres undertryk på fremføringsystemet. Dette kan medføre, at stenten løsrives fra ballonen.
- Drej ikke katetret mere end én (1) hel omgang.
- Implantation af en stent kan medføre dissektion af karret distalt og/eller proksimalt for stenten, hvilket kan forårsage pludselig tilklingning/fuldstændig okklusion af karret, hvilket kræver yderligere indgreb (CABG-kirurgi), yderligere dilatation, anlæggelse af flere stenter eller andet).
- En ikke-ekspanderet stent må kun trækkes tilbage i guidingkatetret én gang. En ikke-ekspanderet stent må ikke genindføres i arterien, når den først er blevet trukket tilbage i guidingkatetret. Efterfølgende bevægelse ind og ud gennem guidingkatetrets distale ende må ikke foretages, da stenten kan blive beskadiget eller løsrivet, når den trækkes tilbage ind i guidingkatetret.
- Hvis der på noget tidspunkt under fjernelsen af et ikke-anlagt koronarstentsystem mærkes modstand, henvises der til trinene i *afsnit 10.4 Stent-/systemfjernelse*.
- Stenten må ikke udvides, hvis den ikke er korrekt placeret i karret (se *afsnit 10.4 Stent-/systemfjernelse*).
- Den oppumpede ballondiameter for det system, der anvendes til at anlægge stenten, skal være omtrent den samme som karrets diameter. En for stor stent kan medføre sprængning af karret. Ballonen skal oppumpes til mindst det nominelle tryk for at sikre, at stenten ekspanderes helt.
- Det nominelle sprængningstryk (BBP), der er angivet på produktmærken på ikke overskrides. Ballontrykket skal overvåges under oppumpning. Anvendelse af højere tryk end dem, der er anført på mærket, kan medføre at ballonen brister med risiko for beskadigelse og dissektion af intima til følge.
- Selvom stentfremføringsystemets ballon er stærk nok til at ekspandere stenten uden at bryde, kan en perifer revne i ballonen distalt for stenten og fundet for fuldstændig stentekspansion medføre at ballonen sætter sig fast i stenten, hvilket kræver kirurgisk fjernelse. I tilfælde af at ballonen brister skal den trækkes tilbage, og om nødvendigt udfiskes med et nyt dilationskateter over guidewiren for at gennemføre ekspansionen af stenten.
- Stenten må ikke ekspanderes ud over de grænser, der er angivet i *afsnit 15.5 Anlæggelsesprocedure*.
- Når postdilatation udføres, skal dette ske ved højt tryk med en ikke-eftergivende ballon.
- Underekspansion af stenten kan resultere i at stenten bevæger sig. Vær omhyggelig med at vælge den rette stentstørrelse for at sikre, at stenten er i fuld kontakt med arterievæggen, når ballonen tømmes. Der skal træffes alle rimelige foranstaltninger for at sikre, at stenten ikke er underekspanderet. Se *afsnit 15.0 Information til klinikerne*.
- Stentanlæggelse indebærer risiko for at kompromittere sidesgrens åbnehed.
- Metoder til udtagning af stenten (anvendelse af supplerende wirc, løkker og/eller tænger) kan medføre yderligere traume i koronarvaskulaturen og/eller det vaskulære adgangssted. Komplikationer kan omfatte blødning, hæmatom eller pseudoaneurisme.
- Ved behandling af flere læsioner i det samme kar anlægges stenten i den distale læsion, inden den anlægges i den proksimale læsion. Behandling i denne rækkefølge udelukker behovet for at krydse den proksimale stent under anbringelse af den distale stent og mindsker risikoen for beskadigelse eller løsrivelse af den proksimale stent.
- Sørg for, at det stenosede område dækker hele læsions-/dissektionsstedet, og at der ikke er mellemrum mellem stentene.
- Når der er behov for flere lægemiddelleuerende stenter, må der udelukkende anvendes stentmaterialer med samme sammensætning (f.eks. XIENCE™ Everolimus eluerende koronarstentsystemer med identisk koboltkrom-stentsubstrat og identisk lægemiddelleuerende polymerbelægning). Potentielt interaktion med andre lægemiddelleuerende stenter eller belagte stenter er ikke blevet evalueret og bør undgås. Anlæggelse af flere stenter af forskellige metaller, som har kontakt med hinanden, kan øge risikoen for korrosion *in vivo*, selvom det i *in vitro*-korrosionstests med en stent af L-605 CoCr-legering i kombination med en stent af en 316L rustfri stållegering ikke lod til at øge korrosionen.
- Omfanget af patientens eksposering for lægemiddel og polymer er direkte relateret til antallet af implanterede stenter. En patient kan modtage op til fire XIENCE PRO S-stents eller andre everolimus-eluerende koronarstents fra XIENCE-stentfamilien (dvs. XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Expedition™, XIENCE Alpine™, XIENCE Sierra™ og XIENCE Skypoint™) ≤38 mm afhængig af antallet af behandlede kar og læsionens længde. Patienter, der får foretaget bailout-stenting, får implanteret yderligere stenter fra XIENCE-stentfamilien. Anvendelse af flere stenter fra XIENCE-stentfamilien vil medføre, at patienten modtager større mængder lægemiddel og polymer.
- Sikkerheden og effektiviteten af XIENCE PRO S-stenten hos patienter med tidligere brachyterapi i fokallæsionen eller brug af brachyterapi til behandling af restenose et sted, der er blevet behandlet med XIENCE PRO S-stenten, er ikke blevet fastlagt. Både vaskulær brachyterapi og den implanterede XIENCE PRO S-stent ændrer arteriel remodelering, Disse to behandlings mulige kombinerede effekt på arteriel remodelering kendes ikke.

10.3 Anvendelse i forbindelse med andre indgreb

- Mens klargøring af kar i komplekse læsioner kan omfatte brugen af forskellige mekaniske aterektomi enheder, er sikkerheden og effektiviteten af XIENCE PRO S-stents ikke blevet fastslået i kliniske forsøg ved brug af enten mekaniske aterektomi enheder (retningsbestemte aterektomikatetre, roterende aterektomikatetre) eller laserkatetre til angioplastik.

10.4 Stent-/systemfjernelse

Fjernelse af stentfremføringsystemet inden stentanlæggelse:

- Hvis stentsystemet skal fjernes før anlæggelse, skal det sikres, at guidingkatetret er koaksialt placeret i forhold til stentfremføringsystemet, hvorefter stentfremføringsystemet forsigtigt trækkes tilbage ind i guidingkatetret. Hvis der mærkes uventet modstand på noget tidspunkt, når stenten trækkes tilbage i guidingkatetret, skal stentfremføringsystemet og guidingkatetret fjernes som en enkelt enhed. Dette skal udføres under direkte visualisering med fluoroskopi.
- Tilbagetrækning af stentfremføringsystemet/postdilatationsballonen fra den anlagte stent:**
 - Tøm ballonen ved at skabe undertryk i deflektoren. Det vil tage længere tid at tømme større og længere balloner (op til 30 sekunder) end mindre og kortere balloner. Kontroller under fluoroskopi, at ballonen er tømt, og vent i yderligere 10-15 sekunder.

- Sæt deflektoren på "undertryk" eller "neutralt tryk".
- Stabiliser guidingkatetrets position, og fastgør det. Fasthold guidewirens placering over stentsegmentet.
- Fjern forsigtigt stentfremføringsystemet/postdilatationsballonen med langsomt og stabilt tryk.
- Strøm den roterende hæmostatiske venti.

Bemærkninger:

- Hvis der mærkes modstand under tilbagetrækning af katetret fra den anlagte stent, anvendes de følgende trin til at forbedre ballonens genfoldning:
 - Udspil ballonen igen til det nominelle tryk, tøm den, og indstil trykket til neutralt.
 - Gentag trin 1 til 5 ovenfor.
- Hvis der efter vellykket tilbagetrækning af ballonen fra den anlagte stent mærkes modstand på noget tidspunkt, når stentfremføringsystemet eller postdilatationsballonen trækkes tilbage i guidingkatetret, skal hele systemet fjernes som en enkelt enhed.
- Manglende overholdelse af disse trin og/eller anvendelse af overdreven kraft på fremføringsystemet kan potentielt medføre tab eller beskadigelse af stenten og/eller fremføringssystemets komponenter.
- Hvis det er nødvendigt at fastholde guidewirens position med henblik på efterfølgende adgang til arterien/læsionen, skal guidewiren forblive på plads, mens de øvrige systemkomponenter fjernes.

10.5 Efter implantation

- Hvis det er nødvendigt at krydse en nyligt anlagt stent med en guidewire, en ballon, et fremføringsystem eller billedbehandlingskatetre, skal der udvises forsigtighed for at undgå at beskadige stentens form.
- Efterfølgende restenose kan kræve gentagen dilatation af det arteriesegment, som stenten er anlagt i. Langtidseffekten efter gentagen dilatation af stenter kendes ikke på nuværende tidspunkt.
- Hvis patienten har brug for scanning, henvises der til *afsnit 10.10 Oplysninger vedrørende sikkerheden i forbindelse med MR-scanning (magnetisk resonansbilleddannelse)*.

10.6 Anvendelse i særlige populationer

10.6.1 Graviditet

Graviditetskategori C: Se *afsnit 10.7.4 Graviditet*. Der forefindes ingen fyldestørende undersøgelser af gravide kvinder i relation til everolimus eller XIENCE PRO S-stenten. Virkningerne på et foster under udvikling er ikke blevet undersøgt¹.

Dette produkt er ikke blevet testet på gravide kvinder eller mænd, der har til hensigt at få børn. XIENCE PRO S-stenten må udelukkende anvendes til gravide kvinder, hvis de mulige fordele ved stenten opvejer de mulige risici.

10.6.2 Amning

Se *afsnit 10.7.5 Amning*. Det vides ikke, om everolimus udskilles i modermælk. Det skal besluttes, om amning skal stoppes før stentimplantation, idet det tages i betragtning, hvor vigtig stenten er for moderen.

10.6.3 Pædiatrisk anvendelse

Sikkerheden og effektiviteten af XIENCE PRO S Everolimus eluerende koronarstenten er ikke blevet fastslået hos pædiatriske patienter.

10.7 Lægemiddelinteraktioner

10.7.1 Interaktioner med lægemidler eller andre stoffer

Everolimus bliver i stor udstrækning metaboliseret af cytochrom P4503A4 (CYP3A4) i leveren og i en vis grad i tarmvæggen, og det er et substrat for modtransportøren P-glycoprotein (Pgp). Absorption og efterfølgende eliminering af everolimus kan derfor påvirkes af lægemidler, som også påvirker CYP3A4- og Pgp-mekanismerne. Der er flere lægemidler, der er kendt for at påvirke metabolismen af everolimus, og der kan også forekomme andre lægemiddelinteraktioner.

Der er ikke udført formelle lægemiddelinteraktionsundersøgelser med XIENCE PRO S-stenten på grund af begrænset eksposering for everolimus elueret fra stenten. Derfor bør muligheden for både systemiske og lokale lægemiddelinteraktioner i karvæggen tages i betragtning, når der tages en beslutning om at anlægge XIENCE PRO S-stenten hos en patient, der tager et lægemiddel med kendt interaktion med everolimus, eller når det besluttet at påbegynde behandling med et sådant lægemiddel hos en patient, der for nylig har fået implanteret en XIENCE PRO S-stent.

Everolimus kan, når det ordineres som et peroralt lægemiddel, interagere med en række lægemidler eller fødevarer, herunder, men ikke begrænset til:

- CYP3A4/P-glycoprotein isozym-hæmmere
 - Antimykotika (f.eks. fluconazol, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol)
 - Makrolidantibiotika (f.eks. erythromycin, clarithromycin, telithromycin)
 - Calciumkanalblokkere (f.eks. verapamil, nifedipin, diltiazem)
 - Proteasehæmmere (f.eks. ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir)
 - Andre (f.eks. cyclosporin, nefazodon, cisaprid, metoclopramid, bromocriptin, cimetidin, danazol, sildenafil, terfenadin, astemizol, grapefrugt/grapefrugtjuice, digoxin)
- CYP3A4/P-glycoprotein isozym-induktorer
 - Antibiotika (f.eks. rifampin, rifabutin, ciprofloxacin, ofloxacin)
 - Antiepileptika (f.eks. carbamazepin, phenobarbital, phenytoin)
 - Non-nukleosid reverse transkriptase-hæmmere (f.eks. efavirenz, nevirapin)
 - Glukokortikoider (f.eks. dexamethason, prednison, prednisolon)
 - HMGCoA-reduktasehæmmere (f.eks. simvastatin, lovastatin)
 - Andre (f.eks. perikon)

For mere detaljerede oplysninger om lægemiddelinteraktioner henvises til den nyeste everolimus-mærkning¹.

¹ Certican® UK-produktresumé, Afinitor® UK-produktresumé, Votubia® UK-produktresumé, Afinitor® USA-mærkning, og Zortress® USA-mærkning. Der henvises til www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu og www.fda.gov for de seneste versioner af disse produktresuméer/mærkninger.

10.7.2 Mulig immunsuppression

Everolimus, den aktive ingrediens i XIENCE PRO^S-stenten, er et immunsuppressivt stof. Immunsuppression blev ikke observeret i kliniske forsøg med SPIRIT- og XIENCE-serien. Det er dog muligt, at systemiske koncentrationer af everolimus hos patienter, som får planteret flere XIENCE PRO^S stents samtidigt, midlertidigt kan nå immunsuppressive niveauer, særligt hos patienter, som også lider af leverinsufficiens, eller som tager lægemidler, der hæmmer CYP3A4 eller P-glycoprotein. Derfor skal der tages hensyn til patienter, der tager andre immunsuppressive stoffer, eller som er i fare for immunsuppression.

10.7.3 Mulig lipidforhøjelse

Peroral everolimus anvendt til patienter med nyretransplantation og fremskredne nyreclerikarion blev forbundet med forhøjede serumkolesterol- og serumtriglyceridniveauer, som i visse tilfælde krævede behandling. Der blev set en dosisrelateret effekt ved både lav og høj dosis forlænget peroral behandling. Når det anvendes i overensstemmelse med indikationerne, forventes eksponeringen for systemiske everolimuskoncentrationer fra XIENCE PRO^S-stenten at være væsentligt lavere end den eksponeringskoncentration, der sædvanligvis ses hos patienter med transplantater. Der blev ikke observeret forhøjede serumkolesterol- og serumtriglyceridniveauer i SPIRIT- og XIENCE-familien af kliniske undersøgelser. Peroral administration af everolimus anvendt i kombination med cyclosporin er blevet forbundet med forhøjede serumkolesterol- og serumtriglyceridniveauer.

10.7.4 Graviditet

Graviditetskategori C: Der forefindes ingen fyldestgørende undersøgelser af gravide kvinder i relation til everolimus eller XIENCE PRO^S-stenten.

Virkningerne på et foster under udvikling er ikke blevet undersøgt¹. Effekterne af en tilsvarende stent, XIENCE V, på prænatal og postnatal røtted udvikling var ikke anderledes end kontrollerne (se afsnit 10.8 *Karcinogenicitet, genotoksicitet og reproduktionstoksicitet*). Det er påvist, at everolimus har reproduktive toksicitetsvirkninger, herunder embryotoksicitet og fostertoksicitet, ved administration som peroral dosis på 0,1 mg/kg eller derover til dyr. Det anbefales, at effektiv prævention påbegyndes før implantation af en XIENCE PRO^S-stent, og at præventionen fortsat anvendes i et år efter implantationen. Skønt der ikke er nogen kontraindikation, er risici og virkninger forbundet med reproduktion ukendte på nuværende tidspunkt¹.

10.7.5 Anning

Det vides ikke, om everolimus udskilles i modermælk. Den farmakokinetiske profil og sikkerhedsprofilen for everolimus er ikke blevet fastslået hos spædbørn. Derfor skal mødre oplyses om mulige alvorlige bivirkninger forårsaget af everolimus hos spædbørn, der ammes. Før implantation af XIENCE PRO^S-stenten skal det besluttes, om anning skal stoppes, eller om der skal udføres et alternativt indgreb.

10.8 Karcinogenicitet, genotoksicitet og reproduktionstoksicitet

Karcinogenicitet, genotoksicitet og reproduktionstoksicitet for XIENCE PRO^S stenten er ikke blevet evalueret. Der er dog gennemført langtidsundersøgelser af de kræftfremkaldende egenskaber og teratologi med den tilsvarende XIENCE V-stent. Testresultaterne fra XIENCE V-stenten, som er beskrevet nedenfor, gælder for stenten i XIENCE PRO^S Everolimus eluerende koronarstentsystem på grund af det tilsvarende stentdesign, fremføringssystemets materialer og identisk stentbelægningsteknologi.

Der blev udført en 26-ugers karcinogenicitetsundersøgelse for at evaluere det kræftfremkaldende potentiale af XIENCE V stenter efter subkutan implantation i transgene mus. I løbet af undersøgelsen var der ingen unormale kliniske observationer, der antydede en kræftfremkaldende virkning i testgruppen (XIENCE V-stent). Testgruppen udviste ikke en øget forekomst af neoplastiske læsioner sammenlignet med den negative kontrolgruppe. Imidlertid udviste den positive kontrol og de eksperimentelle positive kontrolgrupper signifikante stigninger i forekomsten af neoplastiske læsioner sammenlignet med enten testgruppen eller den negative kontrolgruppe. Baseret på resultaterne af denne undersøgelse lader det ikke til, at XIENCE V-stenten er kræftfremkaldende ved implantation i transgene mus i 26 uger.

Genotoksicitetsundersøgelser blev udført med XIENCE V-stenten i pattedyrceller og bakterier. Disse undersøgelser omfattede genmutationer i bakterier (Ames' test), genmutationer i pattedyrceller (kromosomafvigelse), test for clastogenicitet i pattedyrceller og erytrocyt-mikronukleustest hos pattedyr. Baseret på resultaterne af disse undersøgelser er XIENCE V-stenten ikke genotoksisk.

Derudover blev der gennemført en reproduktionstoksicitetsundersøgelse (teratologi) hos Sprague-Dawley-hunnetter. XIENCE V-stenten påvirkede ikke fertiliteten eller reproduktionsevnen hos Sprague-Dawley-hunnetter. Der var ingen statistisk forskel mellem testartiller (XIENCE V-stenten) og kontrolsystemet med hensyn til nogen af de evaluerede parametre. Testartillerne havde ingen indflydelse på kuld størrelsen og forårsagede ingen stigning af dødeligheden *in utero*. Derudover forårsagede XIENCE V-stenten ingen reproduktionstoksicitet hos afkommet i denne undersøgelse.

10.9 Stoffer, der er underlagt begrænsninger

En eller flere af komponenterne i dette produkt indeholder følgende stof, der er defineret som CMR 1B, i en koncentration på mere end 0,1 % vægt/vægt:

Kobolt, Chemical Abstracts Service-nr. (CAS) 7440-48-4, EF-nr. 231-158-0

I henhold til aktuel videnskabelig evidens forårsager medicinske produkter, der er fremstillet af koboltlegeringer eller rustfri stållegeringer med kobolt, ikke en øget risiko for cancer eller en negativ påvirkning af reproduktionsevnen.

10.10 Oplysninger vedrørende sikkerheden i forbindelse med MR-scanning (magnetisk resonansbilledannelse)

Ikke-klinisk testning har påvist, at XIENCE PRO^S-stenten i enkelt- og overlappingskonfigurationer op til 71 mm i længden er MR-betings. En patient med denne enhed kan scannes uden risiko i et MR-system under følgende betingelser:

- Statisk magnetfelt på 1,5 eller 3 Tesla
- Maksimal gradient-slew rate på 200 T/m/s pr. akse
- Maksimalt rumligt gradientfelt på 3000 gauss/cm (30 T/m)
- Maksimal MR-systemrapporteret specifik energioptionsabsorptionsenhed (SAR) som gennemsnit for hele kroppen på 2,0 W/kg (normal driftsfunktion)

Under de ovennævnte scanningsforhold forventes XIENCE PRO^S-stenten at producere en maksimal temperaturstigning på under 4,5 °C efter 15 minutters kontinuerlig scanning. Ved ikke-klinisk testning strækker billedetæthedsforløb for enheden sig ca. 6 mm fra XIENCE PRO^S-stenten, når der scannes ved brug af en gradientekko- eller spinøkkupulsskvens og et MR-system på 3 Tesla.

¹ Certican[®] UK-produktresumé, Afinitor[®] UK-produktresumé, Votobia[®] UK-produktresumé, Afinitor[®] USA-mærkning, og Zortress[®] USA-mærkning. Der henvises til www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu og www.fda.gov for de seneste versioner af disse produktresuméer/mærkninger.

XIENCE PRO^S-stenten forventes ikke at migrere i dette MR-miljø. Ikke-klinisk testning ved feltstyrker over 3 Tesla er ikke blevet udført for at evaluere migrering eller opvarmning af stenten. MR-scanning ved 1,5 eller 3 Tesla kan foretages umiddelbart efter implantation af XIENCE PRO^S-stenten.

11.0 MULIGE KOMPLIKATIONER

Komplikationer, der kan være forbundet med PCI-behandlingsprocedurer og anvendelse af en stent i native koronararterier, omfatter, men er ikke begrænset til:

- Allergisk reaktion eller overfølsomhed over for latex, kontraststoffer, anæstesi, produktmaterialer (kobolt, krom, nikkel, wolfram, methakrylpolymere og fluorpolymere), samt lægemiddelreaktioner over for antikoagulantia eller antitrombocytmidler
 - Komplikationer i forbindelse med vaskulær adgang, der kan kræve transfusion eller reparation af karret, herunder:
 - Reaktionen ved katetersted
 - Blødning (ekchymose, udsvining, hæmatom, hæmoragi, retroperitoneal blødning)
 - Arteriovenøs fistel, pseudoaneurisme, aneurisme, dissektion, perforation/ruptur
 - Emboli (luft, væv, plaque, trombematerialer eller enhed)
 - Beskadigelse af perifer nerve
 - Perifer iskæmi
 - Koronararteriekomplikationer, der kan kræve yderligere indgreb, herunder:
 - Total okklusion eller pludselig tillukning
 - Arteriovenøs fistel, pseudoaneurisme, aneurisme, dissektion, perforation/ruptur
 - Vævsprolaps/plaqueforstyrrelse
 - Emboli (luft, væv, plaque, trombematerialer eller enhed)
 - Koronar- eller stenttrombose (akut, subakut, sen, meget sen)
 - Stenose eller restenose
 - Perikardiale komplikationer, der kan kræve yderligere indgreb, herunder:
 - Hjertetamponade
 - Perikardieksudat
 - Pericarditis
 - Hjertearytmier (herunder uspecifikke, ledningsforstyrrelser, atrielle og ventrikulære arytmier)
 - Iskæmiske hjertesygdomme, herunder:
 - Myokardieiskæmi
 - Myokardieinfarkt (herunder akut)
 - Koronararteriespasme
 - Ustabil eller stabil angina pectoris
 - Slagtilfælde/hjerneblødning (CVA) og transitorisk iskæmisk anfald (TIA)
 - Systemorgansvigt:
 - Hjerter/respirationsstop
 - Hjertesvigt
 - Hjerterlungesvigt (herunder lungeødem)
 - Nyreinsufficiens/-svigt
 - Chok
 - Blødning
 - Blodcellesygdomme (herunder heparininduceret trombocytopeni [HIT])
 - Hypotension/hypertension
 - Infektion
 - Kvalme og opkastning
 - Palpitationer, svimmelhed og besvimelse
 - Brystmærter
 - Feber
 - Smerte
 - Dødsfald
- Komplikationer forbundet med daglig peroral administration af everolimus i doser, der varierer fra 1,5 mg til 10 mg dagligt, findes i produktresuméet (SmPC) og lægemidlets mærkning¹. Risiciene, der er beskrevet nedenfor, omfatter de forventede komplikationer, der er relevante for den hjertepopulation, der henvises til i afsnittene om kontraindikationer, advarsler og forsigtighedsregler på everolimus-mærkninger/-produktresuméer (SmPC'er), og/eller som er observeret ved forekomst $\geq 10\%$ i kliniske forsøg med peroral everolimus til forskellige indikationer. Der henvises til lægemidlets produktresumé (SmPC) og mærkning¹ vedrørende mere detaljerede oplysninger og mindre hyppige komplikationer:
- Abdominalsmærter
 - Anæmi
 - Angiødem (øget risiko ved samtidig anvendelse af ACE-hæmmer [angiotensininkonverterende enzym])
 - Arterielle trombosehændelser
 - Blødning og koagulopati (herunder hæmolytisk-uræmisk syndrom [HUS], trombotisk trombocytopenisk purpura [TTP] og trombotisk mikroangiopati – øget risiko ved samtidig brug af cyclosporin)
 - Forstoppelse
 - Hoste
 - Diabetes mellitus
 - Diarré
 - Dyspnø
 - Embryo-føtal toksicitet
 - Erytem
 - Erythrodermi
 - Hovedpine
 - Hepatisk arterietrombose (HAT)
 - Hepatiske lidelser (herunder hepatitis og gulsot)
 - Hypersensibilitet over for det aktive stof everolimus eller over for andre rapamycinderivater
 - Hypertension
 - Infektion (bakterielle, svampe-, virus- eller protozoainfektioner, herunder infektioner med opportunistiske patogener). Polyomavirus nefropati (PVAN), JC-virusforbundet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), ubehandlede infektioner og sepsis er blevet rapporteret hos patienter behandlet med peroral everolimus.
 - Nyrearterie- og -venetrombose

- Ændrede laboratorietestresultater (øgede niveauer af serumkreatinin, proteinuri, hypokaliæmi, hyperkaliæmi; hyperglykæmi, dyslipidæmi markeret hyperkolesterolemæmi og hypertriglyceridæmi; leverfunktion tester anormalt; nedsatte niveauer af hæmoglobin, lymfocytter, neutrofiler og trombocytter)
- Lymfom og hudkræft
- Infertilitet hos mænd
- Menstruelle uregelmæssigheder
- Kvalme
- Nefrotoksicitet (i kombination med cyclosporin)
- Ikke-infektøs pneumonitis (herunder interstitiel lungesygdom)
- Orale ulcerationer
- Smerte
- Pancreatitis
- Perikardieksudat
- Periferit ødem
- Pleuraeksdudat
- Pneumoni
- Pyreksi
- Udslet
- Nyrsvigt
- Infektion af de øvre luftveje
- Urinvejsinfektion
- Venøs tromboemboli
- Opkastning
- Sårhelingskomplikationer (herunder sårinfektion og lymfocele)

12.0 INDBERETNING AF KOMPLIKATIONER

Brugeren og/eller patienten skal indberette enhver hændelse, der er opstået i forbindelse med XIENCE PRO^{™S} Everolimus eluerende koronarstentsystemet, til producenten og den kompetente myndighed i den EU-medlemsstat, hvor brugeren og/eller patienten er bosat.

13.0 SAMMENFATNING AF SIKKERHED OG KLINISK YDEEVNE

En sammenfatning af sikkerheden og den kliniske ydeevne (SSCP) for denne enhed er tilgængelig på <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Søg efter udstyret ved hjælp af det grundlæggende UDI-DI, der er anført i tabel 1-1. Dette er SSCP-placeringen efter lanceringen af den europæiske database for medicinsk udstyr (EUDAMED).

14.0 PATIENTUDVÆLGELSE OG -BEHANDLING

14.1 Individualisering af behandlingen

De risici og fordele, der er beskrevet ovenfor, skal tages i betragtning for hver patient inden anvendelse af en enhed fra XIENCE[™] EECSS-familien. De faktorer, der skal overvejes i forbindelse med patientudvælgelsen, skal omfatte en vurdering af risikoen ved antitrombotisk behandling. Der skal udvises særlig opmærksomhed overfor patienter, der for nylig har haft akut gastritis eller mavesår.

Antitromboticagmidler skal anvendes i kombination med XIENCE EECSS i henhold til retningslinjerne fra American College of Cardiology, American Heart Association og Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (ACC/AHA/SCAI) samt European Society of Cardiology (ESC). Lægerne bør anvende oplysningerne fra den omfattede mængde af klinisk evidens for XIENCE-stents, sammen med den aktuelle litteratur om lægemiddelleuerende stents, aktuelle retningslinjer og individuelle patienters specifikke behov, for at bestemme det specifikke antitromboty-/antikoagulationsregimen, der skal anvendes til disse patienter i almen praksis.

De aktuelle retningslinjer for seponering af dobbelt antitrombotiskbehandling (DAPT, Dual Anti-Platelet Therapy) anbefales og skal følges. Beslutningen om at afbryde eller seponere DAPT er den behandlede læges ansvar. Der skal tages hensyn til den enkelte patients tilstand. Hvis en uventet afbrydelse eller seponering af den DAPT er nødvendig når som helst senere end en måned efter implantation af XIENCE-koronarstenten, viser to-års-data fra de kliniske XIENCE-koronarforsøg lave rater af stenttrombose og ingen observeret øget risiko for stenttrombose. Derudover har XIENCE-stentserien udvist lave stenttromboseforekomster fra 1-6 måneder hos patienter med høj blødningsrisiko, som fik DAPT i 1 måned (ned til 28 dage) efter PCI.

Det er meget vigtigt, at patienten overholder anbefalingerne for antitrombotiskbehandling efter indgrebet. Præmatr seponering af ordineret antitromboty-/medicinering kan medføre højere risiko for trombose, myokardieinfarkt eller dødsfald. Forud for PCI, og hvis der forventes at opstå behov for et kirurgisk eller dentalt indgreb, der kræver tidlig seponering af antitrombotiskbehandling, skal den, der foretager interventionen, og patienten omhyggeligt overveje, om en lægemiddelleuerende stent og dens dermed forbundne anbefalede antitrombotiskbehandling er det rette PCI-valg. Hvis der opstår behov for et kirurgisk eller dentalt indgreb efter PCI, skal risici og fordele ved indgrebet opvejes mod den mulige risiko, der er forbundet med præmatr seponering af antitrombotiskbehandling.

Patienter, der kræver præmatr seponering af antitrombotiskbehandlingen sekundært til signifikant akut blødning, skal overvejes omhyggeligt for hjerte-hændelser, og når de er stabiliserede, skal deres antitrombotiskbehandling genstartes så snart som muligt efter den behandlede læges scan.

15.0 INFORMATION TIL KLINIKEREN

15.1 Eftersyn før anvendelse

1. Inspicer omhyggeligt den sterile pakning, før den åbnes, og kontroller, om den sterile barriere er beskadiget. Enheden må ikke anvendes, hvis den sterile paknings integritet er blevet kompromitteret.
2. Må ikke anvendes efter sidste anvendelsesdato.
3. Riv folieposen op, og tag den indvendige pose ud.
- Bemærk:** Den indvendige poses yderside er IKKE steril. Åbn den indvendige pose, og aflever eller placer produktet i det sterile felt med anvendelse af aseptisk teknik.
4. Inden anvendelsen af XIENCE PRO^{™S} EECSS skal systemet forsigtigt tages ud af pakken og inspiceres for bøjninger, knæk og anden beskadigelse. Kontroller, at stenten ikke går ud over de rentgenfaste ballonmærker. Produktet må ikke anvendes, hvis der konstateres defekter. Stenten må dog ikke manipuleres, berøres eller håndteres, da dette kan medføre beskadigelse af belægningen, kontamination eller løsrivelse af stenten fra fremføringsballonen.

Bemærk: Hvis det proksimale skaft af rustfrit stål er blevet øjeblik eller knækket på noget tidspunkt under anvendelsen af XIENCE PRO^S EECSS, skal anvendelsen af kateteret afbrydes.

15.2 Påkrævede materialer

- Passende arteriel sheath
- Passende guidningkateter/-katetre

- 2-3 sprøjter (10-20 cc)
- 1000 u/500 cc hepariniseret, fysiologisk saltvandsopløsning (HepNS)
- Roterende hæmostatisk ventil med passende indvendig minimumsdiameter (2,44 mm [0,096"])
- Guidewire på 0,36 mm (0,014 tommer) x 175 cm (minimumslængde)
- Torque device
- Guidewireintroducer
- Kontrastmiddel fortyndet 1:1 med hepariniseret fysiologisk saltvandsopløsning
- Indeflator
- Prædilationsangioplastikballon af passende størrelse
- Ikke-eftergivende postdilationsangioplastikballon af passende størrelse
- Trevejstophane
- Passende antiokagulations- og antitrombocytægemidler

15.3 Klargøring

15.3.1 Fjernelse af emballagen

Bemærk: Folieposen er ikke en steril barriere. Den indvendige pose i folieposen er den sterile barriere. Kun indholdet af den indvendige pose skal betragtes som steril. Den indvendige poses yderside er IKKE steril.

 - Fjern forsigtigt fremføringsssystemet fra beskyttelsesslangen for at klargøre fremføringsssystemet. Når der anvendes et RX-system (til hurtig udskiftning), må hyposlangen ikke bøjes eller knækkes under fjernelsen.
 - Fjern produktspindlen og den beskyttende stentsheath ved at tage fat om katetret lige proksimalt for stenten (ved det proksimale ballongrænsested). Tag fat i stentskylteren med den anden hånd, og fjern den forsigtigt distalt. Hvis der mærkes usædvanlig modstand under fjernelse af produktspindlen og stentsheath, skal anvendelsen afbrydes og produktet udskiftes med et andet. Følg proceduren for returnering af produkter for den brugte enhed.

15.3.2 Skyning af guidewirelumen

 - Skykl guidewirelumenen med hepariniseret saltvandsopløsning, indtil der kommer væske ud af guidewirens udgangsture.

Bemærk: Undgå manipulation af stenten, mens guidewirelumenen skylles, da dette kan påvirke placeringen af stenten på ballonen.

15.3.3 Klargøring af fremføringsssystemet

 - Klargør en indeflator/sprøjte med fortyndet kontrastmiddel.
 - Sæt en indeflator/sprøjte på stophanen; sæt den på produktets opumpningsport. Produktets hyposlange må ikke bøjes under tilslutningen til indeflatoren/sprøjten.
 - Sørg for at fremføringsssystemet er orienteret lodret med spidsen nedad.
 - Åbn stophanen til fremføringsssystemet. Skab undertryk i 30 sekunder, og sæt den derefter i neutral position for at påfylde kontraststof.
 - Luk stophanen til fremføringsssystemet, og tøm indeflatoren/sprøjten for al luft.
 - Gentag trin 3 til 5, indtil al luft er fjernet. Hvis der stadig er bobler, må produktet ikke anvendes.
 - Hvis der blev benyttet en sprøjte, fastgøres en klargjort indeflator til stophanen.
 - Åbn stophanen til fremføringsssystemet.
 - Lad den forblive i neutral position.

Bemærk: Når fremføringsssystemet indføres i karret, må der ikke påføres undertryk på fremføringsssystemet. Dette kan medføre, at stenten løsner sig fra ballonen.

Bemærk: Hvis der konstateres luft i skaffet, gentages trin 3 til 5 i afsnit 15.3.3 Klargøring af fremføringsssystemet, for at forhindre uensartet stentekspansion.

15.4 Fremføringsprocedure

 - Det vaskulære adgangssted klargøres i henhold til standardpraksis.
 - Beslutningen om at prædilatorer læsionen med en ballon af passende størrelse skal baseres på patient- og læsionskarakteristika. **Hvis der udføres prædilataion**, skal længden af prædilataion med PTCA-ballonen begrænses for at undgå at skabe et område med karbeskadigelse, der er uden for grænserne for XIENCE PRO[®]-stenten.
 - I forbindelse med lange læsioner skal stentens størrelse tilpasses diameteren af den mest distale del af karret.

Bemærk: Vælg stenten med den mindste diameter, og udspil den, hvis valget står mellem to stentdiametre til smalle læsioner. Se produktmærken for oplysninger om kompatibilitet.

 - Opbehold neutralt tryk på indeflatoren, der er fastgjort på fremføringsssystemet. Åbn den roterende hæmostatiske ventil så meget som muligt.
 - Påsat fremføringsssystemet bagfra på den proksimale del af guidewiren, mens guidewirens placering over mållæsionen opretholdes.
 - Før forsigtigt fremføringsssystemet ind i guidingskatetret og over guidewiren til mållæsionen. Sørg for, at hyposlangen holdes lige, når der anvendes et RX-system (hurtig udskiftning). Sørg for, at guidingskatetret er stabilt, inden stentsystemet føres frem ind i koronararterien.

Bemærk: Hvis der mærkes usædvanlig modstand, inden stenten kommer ud af guidingskatetret, må passagen ikke forceres. Modstand kan indikere et problem, og anvendelse af overdreven kraft kan resultere i beskadigelse eller løsrivelse af stenten. Fasthold guidewirens placering over læsionen, og fjern fremføringsssystemet og guidingskatetret som en enhed.

 - Før fremføringsssystemet frem over guidewiren til mållæsionen under direkte fluoroskopisk visualisering. Benyt de røntgenfaste ballonmarkører til at placere stenten over læsionen. Udfør angiografi for at bekræfte stentens position. Hvis stentens position ikke er optimal, bør den omhyggeligt repositioneres eller fjernes (se afsnit 15.6 Fjernelsesprocedure). Ballonmarkørerne angiver både stentens karter og ballonskuldrene. Ekspansion af stenten må ikke foretages, hvis stenten ikke er korrekt placeret i mållæsionen.

Bemærk: Hvis stentsystemet skal fjernes for anlæggelse, skal det sikres, at guidingskatetret er koaksialt placeret i forhold til stentfremføringsssystemet, hvorefter stentfremføringsssystemet forsigtigt trækkes tilbage ind i guidingskatetret. Hvis der mærkes usædvanlig modstand på noget tidspunkt, når stenten trækkes tilbage i guidingskatetret, skal stentfremføringsssystemet og guidingskatetret fjernes som en enhed. Dette skal udføres under direkte visualisering med fluoroskopi.

 - Stram den roterende hæmostatiske ventil. Stenten er nu klar til anlæggelse.

15.5 Anlæggelsesprocedure

FORSIGTIG: Se tabel 1-3: *In vitro*-udstyrsspecifikationer for stentdiameter, nominelt tryk og RBP.

 - Forud for anlæggelse bekræftes den korrekte position af stenten i forhold til fokuslæsionen igen ved hjælp af de røntgenfaste ballonmarkører.

 - Anlæg stenten ved langsomt at sætte fremføringsssystemet under tryk ved intervaller på 2 atm hvert 5. sekund, indtil stenten er fuldstændig ekspanderet. Ekspander stenten fuldstændigt ved at oppumpe til mindst det nominelle tryk. Accepteret praksis siger almindeligvis efter et indledende anlæggelsestryk, der vil give stenten en indvendig diameter på omkring 1,1 gange diameteren på referencekarret.
 - I forbindelse med lange læsioner skal stentens størrelse tilpasses diameteren af den mest distale del af karret, og stenten ekspanderes til mindst det nominelle tryk. Opbehold trykket i 30 sekunder. Hvis det er nødvendigt, kan fremføringsssystemet sættes under tryk igen eller under yderligere tryk for at sikre fuldstændig apposition af stenten til arterievæggen.
 - Opbehold trykket i 30 sekunder for at ekspandere stenten fuldt ud. Der skal anvendes fluoroskopisk visualisering under stentekspansionen for at muliggøre en korrekt bedømmelse af den optimale stentdiameter sammenlignet med de proksimale og distale native koronararteriediametre (diameter på referencekar). Optimal stentekspansion og korrekt apposition kræver, at stenten er i fuld kontakt med arterievæggen.

Bemærk: Se afsnit 15.6 Fjernelsesprocedure for vejledning i tilbagetrækning af stentfremføringsssystemet.

 - Hvis det er nødvendigt, kan fremføringsssystemet sættes under tryk igen eller under yderligere tryk for at sikre fuldstændig apposition af stenten til arterievæggen.

Bemærk: Overskrid ikke den angivne RBP-værdi på 16 atm (1621 kPa).

 - Dæk hele læsionen og det ballonbehandlede område (inklusive dissektioner) fuldstændigt med XIENCE PRO[®]-stenten, hvilket giver mulighed for tilstrækkelig stentdækning ind i sundt væv proksimalt og distalt for læsionen.
 - Tøm ballonen ved at skabe undertryk i indeflatoren i 30 sekunder. Kontrollér, at stenten er helt tørt, før der gøres forsøg på at flytte fremføringsssystemet. Hvis der mærkes usædvanlig modstand under tilbagetrækning af stentfremføringsssystemet, skal der rettes særlig opmærksomhed mod guidingskatetrets position.

Bemærk: Se afsnit 15.6 Fjernelsesprocedure for at få anvisninger i tilbagetrækning af stentfremføringsssystemet.

 - Kontroller stentens position og anlæggelse ved brug af angiografiske standardteknikker. For at opnå optimale resultater skal hele det stenoserede arteriesegment være dækket af stenten. Der skal anvendes fluoroskopisk visualisering under stentekspansionen for at muliggøre en korrekt bedømmelse af den optimale ekspanderede stentdiameter sammenlignet med de proksimale og distale koronararteriediametre. Optimal ekspansion kræver, at stenten er i fuld kontakt med arterievæggen. Stentens kontakt med karvæggen bør verificeres ved rutinemæssig angiografi, intravaskulær ultralyd (IVUS) eller optisk kohærenstomografi (OCT).
 - Hvis størrelsen på den anlagte stent stadig er utilstrækkelig i forhold til diameteren på referencekarret, kan en større ballon anvendes til at ekspandere stenten yderligere. Hvis det indledende angiografiske udsende er suboptimalt, kan stenten ekspanderes yderligere ved hjælp af et lavprofil-, højtryks- og ikke-eftergivende ballonkateter. Hvis dette er påkrævet, skal det stentede segment omhyggeligt krydses igen med en fremfalden guidewire for at ændre stentgeometrien. Anlagte stenter må ikke efterlades udeksperanderede.

FORSIGTIG: Dilater ikke stenten ud over nedenstående grænser.

Nominel stentdiameter	Dilatationsgrænse
2,0 mm – 3,25 mm	3,75 mm
3,5 mm – 4,0 mm	5,5 mm

 - Hvis der er behov for mere end én XIENCE PRO[®]-stent til at dække læsionen og det ballonbehandlede område, foreslås det at lade stentene overlappe tilstrækkeligt for at undgå eventuel restenose af mellemrummet. For at sikre at der ikke er mellemrum mellem stents, bør ballonens mærkebånd på den anden XIENCE PRO[®]-stent være placeret inde i den anlagte stent forud for ekspansion.
 - Kontroller stentens position og de angiografiske resultater igen. Gentag opumpning, indtil der er opnået optimal stentanlæggelse.

15.6 Fjernelsesprocedure

Tilbagetrækning af stentfremføringskatetret fra den anlagte stent:

 - Tøm ballonen ved at skabe undertryk i indeflatoren. Det vil tage længere tid at tømme større og længere balloner (op til 30 sekunder) end mindre og kortere balloner. Bekræft under fluoroskopi, at ballonen er tømt, og vent i yderligere 10 til 15 sekunder.
 - Stil indeflatoren på "undertryk" eller "neutralt tryk".
 - Stabiliser guidingskatetrets position lige uden for det koronare ostium, og fastgør det. Fasthold guidewirens placering over stentsegmentet.
 - Fjern forsigtigt stentfremføringsssystemet med et langsomt og stabilt tryk.
 - Stram den roterende hæmostatiske ventil.

Hvis der mødes modstand under tilbagetrækning af stentfremføringskatetret, skal følgende trin gennemføres for at forberede ballonens sammenfoldning:

- Udspil igen ballonen til det nominelle tryk.
- Gentag trin 1 til 5 ovenfor.

Tilbagetrækning af fremføringsssystemet efter stentning; bekræftelse af stentanlæggelse:

 - Kontroller stentens position og anlæggelse ved brug af angiografiske standardteknikker. For at opnå optimale resultater skal hele det stenoserede arteriesegment være dækket af stenten. Der skal anvendes fluoroskopisk visualisering under stentekspansionen for at muliggøre en korrekt bedømmelse af den optimale ekspanderede stentdiameter sammenlignet med de proksimale og distale koronararteriediametre. Optimal ekspansion kræver, at stenten er i fuld kontakt med arterievæggen. Stentens kontakt med karvæggen bør verificeres ved rutinemæssig angiografi, intravaskulær ultralyd (IVUS) eller optisk kohærenstomografi (OCT).
 - Hvis der er behov for mere end én XIENCE PRO[®]-stent til at dække læsionen og det ballonbehandlede område, foreslås det at lade stentene overlappe tilstrækkeligt for at undgå eventuel restenose af mellemrummet.
 - For at sikre at der ikke er mellemrum mellem stents, bør ballonens mærkebånd på den anden XIENCE PRO[®]-stent være placeret inde i den anlagte stent forud for ekspansion.
 - Genbekræft stentens position og de angiografiske resultater for at vurdere det stentede område. Gentag opumpning, indtil der er opnået optimal stentanlæggelse. Hvis postdilataion er nødvendig, skal det sikres, at den endelige stentdiameter passer til diameteren på referencekarret. Kontroller, at stentvæggen er i kontakt med arterievæggen.

15.7 Dilatation af stentsegmenter efter anlæggelsen

 - Der skal træffes alle rimelige foranstaltninger for at sikre, at stenten ikke er underdilateret.

 - Hvis størrelsen på den anlagte stent stadig er utilstrækkelig i forhold til kardiemateren, eller hvis der ikke er opnået fuld kontakt med karvæggen, kan en større ballon anvendes til at ekspandere stenten yderligere. Stenten kan ekspanderes yderligere ved hjælp af et lavprofil-, højtryks- og ikke-eftergivende ballonkateter. Hvis dette er påkrævet, skal det stentede segment omhyggeligt krydses igen med en fremfalden guidewire for at undgå stenten løsnes. Ballonen skal være centreret inde i stenten og bør ikke strække sig uden for det stentede område.

FORSIGTIG: Stenten må ikke ekspanderes ud over de grænser, der er angivet i *afsnit 15.5 Anlæggelsesprocedure*.

15.8 Patientimplantatkort

Lægen eller sundhedspersonalet skal gennemføre følgende trin i forbindelse med patientimplantatkortet:

- Udfyld patientidentifikationen (forsiden af kortet), oplysninger om behandlingssted eller læge, adresse og kontaktnummer samt implantatdato på implantatkortet (bagsiden af kortet).
- Sæt de aftagelige klistermærker fra produktetiketten på kortet.

Det færdige patientimplantatkort skal udleveres til patienten, før denne udskrives.

16.0 SPIRIT™ OG XIENCE-FAMILIEN AF KLINISKE UNDERSØGELSER

XIENCE PRO™ ECSS er baseret på det tidligere udstyr XIENCE V™ ECSS, XIENCE PRIME™ ECSS, XIENCE Xpedition™ ECSS og XIENCE Alpine™ ECSS. XIENCE PRO ECSS anvender en lignende stentplatform, en identisk formulering af lægemiddelløsning, en identisk lægemiddeldrimer, et lignende samlet nominelt lægemiddeldihold samt identiske stent-bærende ballonmaterialer, som der anvendes til XIENCE PRIME ECSS, XIENCE Xpedition ECSS og XIENCE Alpine ECSS.

XIENCE PRO[®] ECSS afviger kun fra XIENCE Alpine ECSS med hensyn til stentfremføringsssystemet. XIENCE PRO[®]-stentfremføringsssystemet benytter det samme funktionsprincip og de samme materialer som andre Abbott RX-stentsystemer (til hurtig udskiftning) og koronare dilationskatetre.

Sammenlignet med XIENCE V ECSS og XIENCE PRIME ECSS har XIENCE PRO[®] ECSS samme stentsikkerhedsspecifikation, samme stentplacering på ballonen mellem ballonmarkørerne, en lignende indgængsprofil i spidsen samt en lignende konuslængde for XIENCE PRO[®]-stentstørrelser op til 28 mm længde. Eftersom XIENCE PRO[®]-stenten har en høj grad af lighed med XIENCE PRIME og XIENCE V-stenterne, kan det forudsiges, at ydeevnen for XIENCE PRO[®] ECSS er på samme niveau som ydeevnen for XIENCE V og XIENCE PRIME-stenterne. De kliniske undersøgelsesdata for XIENCE V og XIENCE PRIME-stenterne er derfor opsummeret i dette afsnit.

16.1 Kliniske undersøgelser for stentsfaring

Den primære sikkerhed og effektivitet af XIENCE V-stenten er blevet fastlagt på grundlag af en række kliniske undersøgelser for markedsføring. Den pivotalt randomiserede kliniske undersøgelse var SPIRIT III RCT (Randomized Clinical Trial, RCT), der fastslog non-inferioritet af XIENCE V-stenten til TAXUS® Express®-stenten (TAXUS-stenten). SPIRIT IV-forsøget var en prospektiv, randomiseret, aktivt kontrolleret, enkeltblindet, multicenterevalueret af XIENCE V-stenten sammenlignet med TAXUS Express-stenten (TAXUS-stenten) ved behandling af op til tre de *novo*-læsioner ≤28 mm i længden i native koronararterier med RVD (referencerkardiameter) ≥2,5 mm til ≤4,25 mm SPIRIT IV-forsøget fastslog superioriteten for XIENCE V-stenten sammenlignet med TAXUS Express-stenten. SPIRIT Small Vessel (SV) Registry var en prospektiv, enkeltarmet, åben amerikansk multicenterregisterundersøgelse, der fastslog sikkerheden og effektiviteten af XIENCE V-stenten med en diameter på 2,25 mm. SPIRIT PRIME er en prospektiv, åben, ikke-randomiseret klinisk multicenterundersøgelse med to undersøgelsesarme, der anvendte XIENCE PRIME og XIENCE PRIME LL stentsystemets kernestørrelse, og som fastslog sikkerheden og effektiviteten af XIENCE PRIME og XIENCE PRIME LL-stenterne. Tabel 16.1-1 til og med 16.1-4 viser undersøgelsesernes design, angiografiske resultater (for undersøgelser, der krævede angiografisk opfølgning) og væsentlige kliniske resultater henholdsvis efter 1 år og fra seneste opfølgning.

Tabel 16.1-1: SPIRIT-familien af XIENCE V kliniske undersøgelsesdesign (før markedsføring)					
	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	SPIRIT Small Vessel-register	SPIRIT PRIME klinisk undersøgelse	
				Kernestørrelsesregister	Register for lange læsioner
Undersøgelsestype/-design	• Multicenter • Randomiseret • Enkeltblindet • Aktivt kontrolleret	• Multicenter • Randomiseret • Enkeltblindet • Aktivt kontrolleret	• Multicenter • Åbent • Enkeltarmet	• Multicenter • Åbent • Enkeltarmet	• Multicenter • Åbent • Enkeltarmet
Antal inkluderede forsøgspersoner	I alt: 1002 XIENCE V: 668 TAXUS Express kontrol: 334	I alt: 3690 XIENCE V: 2460 TAXUS Express kontrol: 1230 ¹	I alt: 150 2,25 mm XIENCE V	I alt: 400 XIENCE PRIME	I alt: 100 XIENCE PRIME
Behandling	Op til to <i>de novo</i> -læsioner i forskellige epikardiale kar	Op til tre <i>de novo</i> -læsioner, maksimalt to læsioner pr. epikardialt kar	Op til to <i>de novo</i> -læsioner i forskellige epikardiale kar	Op til to <i>de novo</i> -læsioner i forskellige epikardiale kar	Op til to <i>de novo</i> -læsioner i forskellige epikardiale kar
Læsionsstørrelse	RVD: ≥2,5 ≤3,75 mm Længde: ≤28 mm	RVD: ≥2,5 ≤4,25 mm ² Længde: ≤28 mm	RVD: ≥2,25 <2,50 mm Længde: ≤28 mm	RVD: ≥2,25 ≤4,25 mm Længde: ≤22 mm	XIENCE PRIME CS: RVD: ≥2,25 ≤4,25 mm Længde: ≤22 mm XIENCE PRIME LL: RVD: ≥2,5 ≤4,25 mm Længde: >22 mm og ≤32 mm
Primært endepunkt	Sent tab i segment efter 240 dage	Iskæmidrevet svigt af fokuslæsion efter 1 år (sammensat af hjertedød, fokuskar MI eller iskæmidrevet TLR)	TLF (target lesion failure) efter 1 år	TLF (target lesion failure) efter 1 år	TLF (target lesion failure) efter 1 år
Co-primært endepunkt	TVF efter 270 dage	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen
Klinisk opfølgning	30, 180, 240, 270 dage, 1 til 5 år	30, 180, 270 dage, 1 til 3 år	30, 240 dage, 1 til 3 år	30, 180 dage, 1 til 3 år	30, 180 dage, 1 til 3 år
Angiografisk opfølgning	240 dage (N = 564)	Ingen	240 dage (N = 69)	Ingen	Ingen

¹ I TAXUS stentarmen var der 1 forsøgsperson, der fik implanteret 1 TAXUS[®] Liberté[®] stent.
² RVD ≥2,5 mm til ≤3,75 mm og stentstørrelser op til 3,5 - 4,0 mm TAXUS er kommercielt tilgængelige.

Tabel 16.1-2: SPIRIT-familien i kliniske undersøgelser med angiografiske resultater (før markedsføring)			
Angiografiske resultater	SPIRIT III RCT 240 dage		SPIRIT Small Vessel 240 dage
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	2,25 mm XIENCE V (N = 69) (M = 69)
Sent tab i stent (mm)	0,16 ± 0,41 (342)	0,30 ± 0,53 (158)	0,20 ± 0,40 (52)
Sent tab i segment (mm)	0,14 ± 0,39 (343)	0,26 ± 0,46 (158)	0,16 ± 0,41 (52)
Binær restenose i stent	2,3 % (8/343)	5,7 % (9/158)	3,8 % (2/52)
Binær restenose i segment	4,7 % (16/344)	8,9 % (14/158)	9,6 % (5/52)

Bemærkninger:
– Data er middelværdier (mm) ±SD eller % (n/N).
– N er det samlede antal patienter, M er det samlede antal læsioner.
– SPIRIT III og SV 240 dage omfatter opfølgningsvinduet (240 + 28 dage).

Tabel 16.1-3: SPIRIT-familien i kliniske undersøgelser med de vigtigste kliniske resultater efter 1 år (før markedsføring)							
	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT Small Vessel	SPIRIT PRIME klinisk undersøgelse	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Kernestørrelsesregister (N = 401)	Register for lange læsioner (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)
Alle dødsfald	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)
Hjertedød	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)
Hjertedød eller 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)
Iskæmidrevet 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)
Iskæmidrevet 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)
Stenttrombose							
ARC (bestemt/sandsynlig)	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 (bestemt)	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)

Bemærkninger:
– Alle tal vist i denne tabel er antal af forsøgspersoner. Forsøgspersonerne er kun talt én gang for hver hændelse for hver tidsperiode.
– 1 år inkluderer opfølgningsvinduet (365 + 28 dage) for alle undersøgelser.
– TLF omfatter hjertedød, MI tilskrevet målkaret og iskæmidrevet TLR Definitionen klinisk indikeret TLR blev anvendt frem for iskæmidrevet TLR i SPIRIT SV og PRIME.
– TVF omfatter hjertedød, MI, iskæmisk drevet TLR og TVR, ikke-fokuslæsion. Definitionen klinisk indikeret TLR og TVR blev anvendt i SPIRIT SV og i PRIME fremfor iskæmidrevet TLR og TVR, som blev anvendt i SPIRIT II, SPIRIT III og SPIRIT IV.
– MACE omfatter hjertedød, MI og iskæmidrevet TLR.

Tabel 16.1-4: SPIRIT-familien af kliniske undersøgelser Vigtigste kliniske resultater fra seneste opfølgning (før markedsføring)

	SPIRIT IV 3 år		SPIRIT III RCT 5 år		SPIRIT Small Vessel 2 år	SPIRIT PRIME klinisk undersøgelse 1 år	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Kernestørrelsesregister (N = 401)	Register for lange læsioner (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)
Alle dødsfald	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)
Hjertedød	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)
Hjertedød eller 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)
Iskæmidrevet 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)
Iskæmidrevet 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)
Stenttrombose							
ARC (bestemt/sandsynlig)	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 (bestemt)	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)

- Bemærkninger:**
- Alle tal vist i denne tabel er antal af forsøgspersoner. Forsøgspersonerne er kun talt én gang for hver hændelse for hver tidsperiode.
 - Data inkluderer opfølgningsvinduet på +28 dage for alle forsøg.
 - TLF omfatter hjertedød, MI tilskrevet målkaret og iskæmidrevet TLR Definitionen klinisk indikeret TLR blev anvendt frem for iskæmidrevet TLR i SPIRIT SV og PRIME.
 - TVF omfatter hjertedød, MI, iskæmisk drevet TLR og TVR, ikke-fokuslæsion.
 - MACE omfatter hjertedød, MI og iskæmidrevet TLR.

16.2 Kliniske undersøgelser efter markedsføring

XIENCE V USA undersøgelsen er en prospektiv, FDA-pålagt multicenterundersøgelse efter markedsføring til evaluering af den fortsatte sikkerhed og effektivitet af XIENCE V EECSS ved anvendelse i praksis, og efter denne var kommet på markedet i USA. Undersøgelsens formål var endvidere at understøtte initiativet fra FDA om dobbelt antitrombocytbehandling (DAPT). Formålet med SPIRIT V Single Arm Study (SAS) var at fortsætte vurderingen af ydeevnen for XIENCE V EECSS ved behandlingen af patienter med *de novo*-koronararterielæsioner. XIENCE V India er en prospektiv, åben, observerende, enkeltarmet, multicenter registerundersøgelse til evaluering af den fortsatte sikkerhed og effektivitet af XIENCE V EECSS under kommerciel anvendelse praksis i Indien. Tabel 16.2-1 til og med 16.2-2 viser design for de kliniske undersøgelser, væsentlige kliniske resultater efter henholdsvis 1 år og fra seneste opfølgning. Resultaterne fra disse kliniske forsøg efter markedsføring bekræfter, at XIENCE V EECSS er effektiv og sikker ved anvendelse i praksis. Desuden forbedrede XIENCE V EECSS de patientrapporterede resultater (inklusive bedre livskvalitet, reduceret hyppighed af angina, forbedret stabilitet af angina og færre fysiske begrænsninger) efter 6 måneder, og forbedringerne blev opretholdt 1 år hos patienter med koronararteriesygdom.

Tabel 16.2-1: SPIRIT- og XIENCE V-familien, kliniske undersøgelsesdesign (efter markedsføring)

	XIENCE V USA fase I kohorte	XIENCE V USA langsigtet opfølgningskohorte	XIENCE V USA AV-DAPT kohorte	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India
Undersøgelsestype/- design	• Multicenter • Prospektivt • Enkeltarmet	• Multicenter • Prospektivt • Enkeltarmet	• Multicenter • Randomiseret • Dobbeltblindet • Placebokontrolleret	• Multicenter • Prospektivt • Enkeltarmet	• Multicenter • Prospektivt • Enkeltarmet
Antal inkluderede forsøgspersoner	8040	4663	868	2663	977
Behandling	Centrets standardbehandling	Centrets standardbehandling	Patienterne blev randomiseret til enten at modtage thienopyridin- eller placebobehandling i yderligere 18 måneder sammen med acetylsalicylsyre	Maksimalt én <i>de novo</i> nativ fokuslæsion pr. større epikardialt kar eller sidegren (intet tidligere stentimplantat, ingen tidligere brachyterapi) maksimalt 4 planlagte EES	Centrets standardbehandling
Læsiionsstørrelse	Ingen angiografiske restriktioner			RVD = ≥2,25 ≤4,0 mm Længde ≤28 mm ved visuelt skøn	Ingen angiografiske restriktioner
Primært endepunkt	ARC bestemt og sandsynlig stenttrombose op til 1 år	ARC bestemt og sandsynlig stenttrombose fra år 1 til 5	MACE (sammensat af alle dødsfald, MI og slagtilfælde) 12-33 måneder	Sammensat rate af alle dødsfald, MI, TVR efter 30 dage	ARC ST (bestemt/sandsynlig) 1 år og årligt derefter til og med 3 år
Co-primært endepunkt	Hjertedød eller ethvert MI efter 1 år	Hjertedød eller ethvert MI fra år 1 til 5	ARC bestemt og sandsynligt ST 12-33 måneder	Ingen	Hjertedød og ethvert MI efter 1 år
Klinisk opfølgning	14, 30, 180 dage og 1 år	2, 3 og 4 år	15, 24, 30 og 33 måneder	30 dage og 1 og 2 år	14, 30, 180 dage og 1, 2 og 3 år
Angiografisk opfølgning	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen

Tabel 16.2-2: SPIRIT og XIENCE V-familien i undersøgelser, vigtigste kliniske resultater (efter markedsføring)					
	XIENCE V USA fase I 1 år	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V India	
	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
Alle dødsfald, MI (ARC) og TVR	N/A	7,04 % (185/2627)	10,34 % (265/2562)	N/A	N/A
Hjertedød eller MI (ARC)	7,2 % (545/7522)	4,23 % (111/2627)	5,74 % (147/2562)	1,9 % (19/986)	2,8 % (26/942)
Hjertedød eller 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, ikke-TLR	2,3 % (176/7522)	1,45 % (38/2627)	2,26 % (58/2562)	0,1 % (1/986)	0,1 % (1/942)
Alle dødsfald	2,6 % (194/7522)	1,71 % (45/2627)	2,97 % (76/2562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Hjertedød	1,4 % (108/7522)	1,10 % (29/2627)	1,87 % (48/2562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Alle MI (ARC)	6,3 % (475/7522)	3,54 % (93/2627)	4,45 % (114/2562)	1,3 % (13/986)	1,6 % (15/942)
Alle MI	2,2 % (162/7505)	N/A	N/A	N/A	N/A
Stenttrombose					
ARC (bestemt/sandsynlig)	0,81 % (60/7380)	0,65 % (17/2607)	0,79 % (20/2523)	0,51 % (5/986)	0,53 % (5/939)
ARC (bestemt)	0,54 % (40/7380)	N/A	N/A	0,41 % (4/986)	0,43 % (4/939)

Bemærkninger:

- Alle tal vist i denne tabel er antal af forsøgspersoner. Forsøgspersonerne er kun talt én gang for hver hændelse for hver tidsperiode.
- 1-årsdata for XIENCE V USA omfatter et vindue på 42 dage eller indtil randomiseringsdatoen, hvis den forekom tidligere end 407 dage for den anden inklusionsfase. XIENCE V India 1 års data inkluderer opfølgningsvinduet på 47 dage. 1-års data for SPIRIT V inkluderer opfølgningsvinduet på 28 dage.
- 2-års data for SPIRIT V inkluderer opfølgningsvinduet på 28 dage. 2-årsdata for XIENCE V India inkluderer opfølgningsvinduet på 47 dage.
- TLF (ARC) omfatter hjertedød, MI tilskrevet målkarret (i henhold til ARC-definitionen), klinisk indikeret TLR. TLF omfatter hjertedød, MI tilskrevet målar (ifølge protokoldefinition), klinisk indikeret TLR.

16.3 En måned (ned til 28 dage) DAPT-indikation

Sikkerheden ved XIENCE-stenten hos patienter med høj blødningsrisiko (HBR), som blev behandlet med dobbelt antitrombocytbehandling (DAPT) i 1 måned (ned til 28 dage) efter PCI, blev fastslået i XIENCE 28-forsøget.

XIENCE 28-forsøget er et prospektivt, enkeltarmet, åbent, ikke-randomiseret multicenterforsøg til evaluering af sikkerheden ved 1 måneds (ned til 28 dage) dobbelt antitrombocytbehandling (DAPT) hos patienter med høj blødningsrisiko (HBR), der har fået foretaget PCI med XIENCE-stenten. Patienterne var egnede til at blive inkluderet i XIENCE 28, hvis de opfyldte kliniske kriterier, der indikerer HBR, og hvis risikoen for større blødning efter mere end 1 måned på DAPT efter den henvisende læges mening opvejede den antitrombotiske fordel. For at blive betragtet som HBR skulle patienterne opfylde mindst et af følgende kriterier: a) alder >75 år, b) klinisk indikation for kronisk (mindst 6 måneder) antikoagulationsbehandling, c) anamnese med større blødninger, der kræver lægehjælp inden for 12 måneder efter indkapsproceduren, d) anamnese med slagtilfælde (enten iskæmisk eller hæmorragisk), e) nyreinsufficiens (kreatinin ≥2,0 mg/dl) eller nyrsvigt (dialyseafhængig), f) systemiske tilstande forbundet med en øget blødningsrisiko (f.eks. hæmatologiske lidelser, herunder anamnese med eller aktuel trombocytopeni) defineret som trombocytalt <100.000/mm³ eller enhver kendt koagulationsforstyrrelse forbundet med øget blødningsrisiko), g) anæmi med hæmoglobin <11 g/dl. XIENCE-stenten blev implanteret i henhold til centerets standardbehandling. Der var ingen angiografisk restriktion for læsionens længde, men den længste tilladte XIENCE-stent i undersøgelsen var 38 mm. Klinisk opfølgning blev udført efter 1 måned, 3 måneder, 6 måneder og 12 måneder.

XIENCE 28-forsøget omfattede 58 centre i USA og Canada (XIENCE 28 USA) og 52 centre uden for USA (XIENCE 28 Global inkluderede centre i Europa og Asien). I alt 1605 patienter med HBR fik foretaget PCI med XIENCE-stenten og fik DAPT (aspirin + P2Y12-receptorinhibitor) i den første måned (ned til 28 dage) efter indkapsproceduren. Patienterne blev vurderet som "hændelsesi i 1 måned" og var egnede til seponering af P2Y12 efter 1 måned og fortsættelse med aspirin-monoterapi indtil undersøgelsens afslutning, hvis de var hændelsesi (fri for myokardieinfarkt, recidiverende koronar revaskularisering, slagtilfælde eller bestemt/sandsynlig stenttrombose) og overholdt DAPT-behandlingens (defineret som ingen afbrydelse >7 dage i træk) i løbet af den første måned efter proceduren.

Målet med forsøget var at vise non-inferioritet til det primære endepunkt, som var alle dødsfald eller alle myokardieinfarkter (MI, modificeret ARC) fra 1 til 6 måneder efter implantation af XIENCE-stenten hos patienter med HBR, der blev behandlet med DAPT i 1 måned, sammenlignet med en historisk kontrol, som blev behandlet med DAPT i op til 12 måneder, efter stratificering ved anvendelse af tilføjelighedsscore. PS-stratificeringsmetoden blev anvendt til at give en rimelig sammenligning mellem XIENCE 28 og den historiske kontrol XIENCE V USA (XV USA). Patienterne fra XIENCE 28 og XV USA blev opdelt i fem grupper baseret på PS, som var beregnet ud fra deres baseline-karakteristika. Patienter med lignende PS blev tildelt samme gruppe. Der blev derefter beregnet hændelsesserater for hver gruppe. Det vigtigste sekundære endepunkt var at vise superioritet til 1 måneds DAPT ved større blødninger (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] type 2-5) fra 1 til 6 måneder efter implantation af XIENCE-stenten hos patienter med HBR, sammenlignet med den historiske kontrol XV USA efter PS-stratificering.

Patient- og læsionskarakteristika ved baseline hos XIENCE 28-populationen, der var hændelsesi i 1 måned

Af de 1392 patienter, der var hændelsesi i 1 måned, var 32,5 % kvinder, og gennemsnitsalderen var 76 år. Med hensyn til HBR-kriterier var 68,2 % 75 år eller ældre, 47,4 % havde nyreinsufficiens, 44,4 % var i behandling med orale antikoagulantia, 10,4 % havde slagtilfælde i anamnesen, 3,3 % havde større blødning i anamnesen, 14,5 % havde anæmi og 2,3 % havde trombocytopeni. Risikofaktorer med høj prævalens inkluderede hypertension (84,7 %) og dyslipidæmi (67,5 %). Hvad angår hjertestatus, havde 34,1 % af patienterne akut koronarsyndrom (ACS) (myokardieinfarkt uden ST-segmentelevation [NSTEMI] eller ustabil angina), og 65,9 % havde kronisk koronarsyndrom. Et flertal af patienterne (80,3 %) fik en enkelt læsion behandlet, og middeelværdier for samlet stentlængde pr. patient var 27,2 ± 14,4 mm.

Analyse af primært endepunkt

Det primære endepunkt blev opfyldt, hvilket påviste, at XIENCE-stenten er sikker hos HBR-patienter, som behandles med DAPT i 1 måned (ned til 28 dage) efter PCI. Baseret på antallet af patienter og observerede hyppigheder i hver gruppe viser resultaterne en p-værdi for non-inferioritet på 0,0005, hvilket opfylder det på forhånd specificerede signifikansniveau på 0,025. Den PS-stratificerede middeelværdi efter 1–6 måneder for alle dødsfald/alle MI hos patienter, der var hændelsesi i 1 måned, var 3,5 % for XIENCE 28 sammenlignet med 4,3 % for den historiske kontrol XV USA (tabel 16.3-1). Dette viste, at den sammensatte forekomst efter 1-6 måneder af alle dødsfald/alle MI for 1-månedes DAPT-regimet er non-inferior i forhold til det anbefalede 12-månedes DAPT-regime i den historiske kontrol.

Analyse af vigtigste sekundære endepunkter

PS-stratifikationsmetoden blev også anvendt til at sammenligne XIENCE 28-forsøgssammen med den historiske kontrol for endepunktet BARC-blødninger type 2-5. Baseret på antallet af patienter og observerede hyppigheder i hver gruppe viser resultaterne en p-værdi for superioritet på 0,1888, hvilket ikke opfyldte det på forhånd specificerede signifikansniveau på 0,025. Selvom signifikansniveauet ikke blev opfyldt, var den PS-stratificerede middeelværdi efter 1-6 måneder for BARC-blødninger type 2-5 hos patienter, der var hændelsesi i 1 måned, numerisk set lavere i XIENCE 28 sammenlignet med den historiske kontrol (4,9 % vs. 5,9 %, tabel 16.3-1).

Tabel 16.3-1: Primære og effekt-drevne sekundære endepunktsresultater - alle dødsfald/alle MI og BARC-blødninger type 2-5 fra 1-6 måneder hos patienter, der var hændelsesi i 1 måned

	XIENCE 28 1 måneds hændelsesi patienter (N = 1392)	XIENCE V USA 1 måneds hændelsesi patienter (N = 1411)	p-værdi
Alle dødsfald/alle MI	3,5 %	4,3 %	0,0005*
BARC 2-5-blødning	4,9 %	5,9 %	0,1888**

* p-værdi for non-inferioritet – margin for non-inferioritet og ensidigt signifikansniveau er henholdsvis 2,5 % og 0,025.

** p-værdi for superioritet – signifikansniveau for superioritet er 0,025.

Andre sekundære endepunkter

Andre sekundære endepunkter, som blev analyseret i XIENCE 28, inkluderede BARC-blødning type 3-5 og stenttrombose fra 1-6 måneder hos patienter, der var hændelsesi i 1 måned. Selvom det ikke var specificeret på forhånd, blev PS-stratificeringsmetoden anvendt til at give en rimelig sammenligning af hyppigheden af BARC-blødning type 3-5 for XIENCE 28 og den historiske kontrol XV USA. Denne analyse tyder på bedre blødningsresultater i forbindelse med 1 måneds DAPT sammenlignet med 12 måneders DAPT. Den PS-stratificerede gennemsnitsværdi efter 1-6 måneder for BARC-blødninger type 3-5 hos patienter, der var hændelsesi i 1 måned, var signifikant lavere for XIENCE 28 sammenlignet med den historiske kontrol (2,2 % vs. 4,5 %, tabel 16.3-2).

Tabel 16.3-2: PS-stratificeret analyse af BARC-blødning type 3-5 fra 1-6 måneder hos patienter, der var hændelsesi i 1 måned			
	XIENCE 28 1 måneds hændelsesi patienter (N = 1392)	XIENCE V USA 1 måneds hændelsesi patienter (N = 1411)	p-værdi*
BARC 3-5 blødning (PS-stratificeret middeelværdi)	2,2 %	4,5 %	0,0156

* p-værdi for superioritet - signifikansniveau for superioritet er 0,025. Ad hoc-analyse.

Den ikke-PS-stratificerede rate for bestemt/sandsynlig stenttrombose fra 1-6 måneder hos patienter, der var hændelsesi i 1 måned, var 0,3 % for både XIENCE 28 og de historiske kontrolgrupper (tabel 16.3-3).

Tabel 16.3-3: Stenttrombose fra 1-6 måneder hos patienter, der var hændelsesi i 1 måned (ikke-PS-stratificeret)			
	XIENCE 28 1 måneds hændelsesi patienter (N = 1392)	XIENCE V USA 1 måneds hændelsesi patienter (N = 1411)	
ARC bestemt/sandsynlig stenttrombose	0,3 %	0,3 %	

17.0 LEVERING

Steril – Denne enhed er steriliseret med ethylenoxidgas. Non-pyrogen. Produktet må ikke anvendes, hvis pakningen er åben eller beskadiget.

Dette produkt til engangsbrug må ikke genbruges på en anden patient, da det ikke er beregnet til at fungere efter hensigten efter den første anvendelse. Ændringer i mekaniske, fysiske og/eller kemiske karakteristika introduceret under forhold, der opstår ved gentagen anvendelse, rengøring og/eller resterilisering, kan kompromittere designets og/eller materielles integritet, hvilket kan føre til kontaminering grundet småle sprækker og/eller mellemrum og nedsat sikkerhed og/eller ydeevne for produktet. Fraver af den originale mærkning kan føre til forkert anvendelse og eliminere sporbarhed. Fraver af den originale emballage kan føre til beskadigelse af produktet, tab af sterilitet og risiko for patient- og/eller brugerskade.

Indhold – Et (1) XIENCE PRO[®] 5 Everolimus eluerende koronarstentsystem.

Opbevaring – Opbevares tørt, mørkt og køligt. Skål beskyttes mod lys. Enheden må ikke fjernes fra æsken, før den er klar til anvendelse. Opbevares ved 25 °C (77 °F); udsving tilladt mellem 15-30 °C (59-86 °F).

XIENCE PRO™ S

Σύστημα στεφανιαίου στεντ με απελευθέρωση Everolimus

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΟΥΝΤΕΣ

Πίνακας περιεχομένων

- 1.0 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ
- Πίνακας 1-1: Όνομα και μεγέθη του προϊόντος
- Πίνακας 1-2: Στεντ και σύνθεση επικάλυψής των στεφανιαίων στεντ με απελευθέρωση Everolimus XIENCE PRO^S
- Πίνακας 1-3: *In vitro* προδιαγραφές της συσκευής
- 2.0 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ
- 3.0 ΠΡΟΟΡΙΖΟΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ
- 4.0 ΠΡΟΒΛΕΠΟΜΕΝΟΣ ΧΡΗΣΤΗΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ ΧΡΗΣΤΗ
- 5.0 ΕΠΙΔΙΟΚΟΜΕΝΟ ΚΛΙΝΙΚΟ ΟΦΕΛΟΣ
- 6.0 ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ
- 7.0 ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΖΩΗΣ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ
- 8.0 ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ
- 9.0 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
- 10.0 ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ
- 10.1 Χειρισμός στεντ
- 10.2 Τοποθέτηση στεντ
- 10.3 Χρήση σε συνδυασμό με άλλες διαδικασίες
- 10.4 Αφαίρεση στεντ/αυστημάτων
- 10.5 Μετά την εμφύτευση
- 10.6 Χρήση σε ειδικούς πληθυσμούς
- 10.6.1 Κύηση
- 10.6.2 Γαλουχία
- 10.6.3 Παιδιατρική χρήση
- 10.7 Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων
- 10.7.1 Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα ή άλλες ουσίες
- 10.7.2 Δυναμικό ανοσοκαταστολής
- 10.7.3 Δυναμικό αύξησης λιπιδίων
- 10.7.4 Κύηση
- 10.7.5 Γαλουχία
- 10.8 Καρκινογένεση, γονοτοξικότητα και τοξικότητα στην αναπαραγωγή
- 10.9 Ουσίες με περιορισμό χρήσης
- 10.10 Πληροφορίες ασφάλειας για απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας (MRI)
- 11.0 ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ
- 12.0 ΑΝΑΦΟΡΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ
- 13.0 ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΠΟΔΟΣΗΣ
- 14.0 ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
- 14.1 Εξαστοίκευση της θεραπείας
- 15.0 ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΛΙΝΙΚΟ ΓΙΑΤΡΟ
- 15.1 Έλεγχοι πριν από τη χρήση
- 15.2 Απαιτούμενα υλικά
- 15.3 Προετοιμασία
- 15.3.1 Αφαίρεση συσκευασίας
- 15.3.2 Έκπλυση του αυλού συμπίπτου οδηγού
- 15.3.3 Προετοιμασία του συστήματος χορήγησης
- 15.4 Διαδικασία χορήγησης
- 15.5 Διαδικασία έκπτυξης
- 15.6 Διαδικασία αφαίρεσης
- 15.7 Διοστολή των τμημάτων του στεντ μετά την έκπτυξη
- 15.8 Κάρτα εμφυτεύματος ασθενούς
- 16.0 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕΙΡΩΝ SPIRIT ΚΑΙ XIENCE
- 16.1 Κλινικές δοκιμές πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά
- Πίνακας 16.1-1: Σχεδίαση της σειράς κλινικών δοκιμών SPIRIT για XIENCE V (Πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά)
- Πίνακας 16.1-2: Αγγειογραφικά αποτελέσματα της σειράς κλινικών δοκιμών SPIRIT (Πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά)
- Πίνακας 16.1-3: Κύριες κλινικές εκβάσεις 1 έτους της σειράς κλινικών δοκιμών SPIRIT (Πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά)
- Πίνακας 16.1-4: Κύριες κλινικές εκβάσεις της σειράς κλινικών δοκιμών SPIRIT μετά την τελευταία παρακολούθηση (Πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά)
- 16.2 Κλινικές μελέτες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά
- Πίνακας 16.2-1: Σχεδίαση της σειράς κλινικών δοκιμών SPIRIT και XIENCE V (Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά)
- Πίνακας 16.2-2: Κύριες κλινικές εκβάσεις των κλινικών δοκιμών των σειρών SPIRIT και XIENCE V (Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά)
- 16.3 Ενδειξη DAPT ενός μηνός (έως και 28 ημέρες)
- Πίνακας 16.3-1: Αποτελέσματα κύριων και ισχυρών δευτερευόντων καταληκτικών σημείων – Κάθε θάνατος/Κάθε ΕΜ και αμφορραγία BARC 2–5 από 1–6 μήνες σε καθαρούς ασθενείς 1 μηνός
- Πίνακας 16.3-2: Ανάλυση στραματοποιημένης PS αμφορραγίας BARC 3–5 από 1–6 μήνες σε καθαρούς ασθενείς 1 μηνός
- Πίνακας 16.3-3: Θρόμβωση στεντ από 1–6 μήνες σε καθαρούς ασθενείς 1 μηνός (χωρίς στρωματοποιημένη PS)
- 17.0 ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

1.0 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ

Το Σύστημα στεφανιαίου στεντ με απελευθέρωση Everolimus (EECSS) XIENCE PRO™^S είναι μια ιατρική συσκευή που περιλαμβάνει:

Ένα προτοπονημένο στεντ XIENCE PRO^S από κράμα κοβαλτίου χρωμίου (CoCr) L-605 που είναι επικαλυμμένο με δύο στρώματα, ένα στρώμα εκκινητή και ένα στρώμα μήτρας φαρμάκου. Το στρώμα εκκινητή αποτελείται από πολυμεθακρυλικό η-βουτύλιο (PBMA), το οποίο είναι ένα ανενεργό πολυμερές για τη βελτίωση της προσκόλλησης μεταξύ του στεντ και του στρώματος μήτρας φαρμάκου. Το στρώμα μήτρας φαρμάκου αποτελείται από ένα συμπολυμερές πολυβινυλιδιόνη φθορίου/συν-εξοφθοροπροπένιου (PVDF-HFP) αναμεμιγμένο με το ανασταλτικό φάρμακο everolimus.

Η σειρά των προϊόντων περιλαμβάνει:

Πίνακας 1-1: Όνομα και μεγέθη προϊόντος

Όνομα προϊόντος	Βασικό UDI-DI	Διάμετρος του στεντ (mm)	Μήκος του στεντ (mm)
XIENCE PRO ^S	8717648DES0001TC	2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

Η μάζα του κράματος κοβαλτίου χρωμίου (CoCr) L-605 στο στεντ, η διαθέσιμη δόση everolimus και η περιεκτικότητα σε PVDF-HFP και PBMA στο στεντ ποικίλλει ανάλογα με το μέγεθος ως εξής:

Πίνακας 1-2: Στεντ και σύνθεση επικάλυψής των στεφανιαίων στεντ με απελευθέρωση Everolimus XIENCE PRO^S

Διάμετρος του στεντ (mm)	Μήκος του στεντ (mm)	Μάζα κράματος κοβαλτίου χρωμίου L-605 του στεντ (mg)	Δόση φαρμάκου (µg)	PVDF-HFP (µg)	PBMA (µg)
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	8	7,8	39	189	42
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	12	11,4	58	286	64
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	15	13,8	72	350	79
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	18	16,2	85	415	93
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	23	21,0	111	543	122
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	28	24,6	131	640	144
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	33	29,4	157	769	173
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	38	33,0	177	866	194
3,5, 4,0	8	11,1	53	261	59
3,5, 4,0	12	15,4	72	351	79
3,5, 4,0	15	20,6	99	485	109
3,5, 4,0	18	24,0	117	575	129
3,5, 4,0	23	29,2	145	709	159
3,5, 4,0	28	36,2	181	888	199
3,5, 4,0	33	41,3	209	1.023	230
3,5, 4,0	38	46,5	236	1.157	260

- Δύο ακτινοσκοπικοί δείκτες, που βρίσκονται κάτω από το μπαλόνι, σημειώνουν ακτινοσκοπικά το μήκος εργασίας του μπαλονιού και το μήκος του διασταλμένου στεντ.
- Δύο εγγύς δείκτες άξονα συστήματος χορήγησης (95 cm και 105 cm εγγύς προς το περιφερικό άκρο) υποδεικνύουν τη σχετική θέση του συστήματος χορήγησης στο τέλος του βροχίου/της ημιαίου οδηγού καθετήρα. Το μήκος εργασίας του καθετήρα είναι 145 cm.
- Η αλλαγή χρώματος στον άξονα υποδεικνύει την εγκυπτή εξόδου του συμπίπτου οδηγού.

Πίνακας 1-3: *In vitro* προδιαγραφές της συσκευής

Διάμετρος του στεντ (mm)	Μήκος του στεντ (mm)	* Ελάχιστη συμβατότητα οδηγού καθετήρα (ID)	** <i>In vitro</i> ονομαστική πίεση του στεντ		Μέγιστη πίεση ρήξης (RBP)		Περιοχή χωρίς στεντ (%)
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1.621	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1.621	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1.621	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1.216	16	1.621	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1.216	16	1.621	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1.216	16	1.621	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1.216	16	1.621	84
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1.216	16	1.621	86

* Δείτε τις προδιαγραφές του συγκεκριμένου κατασκευαστή για την αντιστοιχία σε (F).

** Βεβαιωθείτε ότι το στεντ έχει έκπτυξη πλήρως (δείτε την Ενότητα 15.5 Διαδικασία Έκπτυξης). Οι πιέσεις έκπτυξης πρέπει να βασίζονται στα χαρακτηριστικά της βλάβης.

2.0 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Το σύστημα στεφανιαίου στεντ με απελευθέρωση Everolimus XIENCE PRO™^S, ενδείκνυται για τη βελτίωση της διαμέτρου του αυλού των στεφανιαίων αρτηριών στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Ασθενείς με συμπτωματική ισχαιμική καρδιοπάθεια λόγω διακριτών *de novo* βλαβών γηγενών στεφανιαίων αρτηριών.
- Για την αποκατάσταση της στεφανιαίας ροής σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου που το παρουσιάζουν εντός 12 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων.
- Για τη θεραπεία ασθενών με συνυπάρχοντα διαβήτη, οξύ στεφανιοαίο σύνδρομο, διπλές βλάβες σε αγγεία (δύο βλάβες σε δύο διαφορετικά επικαρδιακά αγγεία), βλάβες εντός μικρών στεφανιαίων αγγείων, βλάβες όπου η θεραπεία έχει ως αποτέλεσμα την παγίδευση πλευρικών κλάδων (βλάβες με πλευρικό κλάδο διαμέτρου <2 mm ή στένωση στο στόμιο <50%), για τη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών (ηλικίας ≥65) και για τη θεραπεία ανδρών και γυναικών.
- Για τη θεραπεία ασθενών με υψηλό κίνδυνο αμφορραγίας (HBR) με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (DAPT) έως και 28 ημέρες.
- Για τη θεραπεία ασθενών που παρουσιάζουν επαναστένωση εντός του στεντ σε βλάβες στεφανιαίας αρτηρίας, βλάβες σε χρόνια ολικά αποφραγμένα στεφανιαία αγγεία (που ορίζονται ως βλάβες στεφανιαίας αρτηρίας με ροή TIMI 0 και οι οποίες διαρκούν περισσότερο από 3 μήνες) και βλάβες διαχασμού στεφανιαίας αρτηρίας.

Σε όλες τις περιπτώσεις, το μήκος της υπό θεραπεία βλάβης πρέπει να είναι μικρότερο από το ονομαστικό μήκος του στεντ (8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm, 33 mm ή 38 mm) με διάμετρο αγγείου αναφοράς ≥2,00 mm και ≤4,25 mm.

3.0 ΠΡΟΟΡΙΖΟΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ

Το σύστημα στεφανιαίου στεντ με απελευθέρωση Everolimus XIENCE PRO™^S, προορίζεται για τη βελτίωση της διαμέτρου του αυλού της στεφανιαίας αρτηρίας.

4.0 ΠΡΟΒΛΕΠΟΜΕΝΟΣ ΧΡΗΣΤΗΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ ΧΡΗΣΤΗ

Αυτή η συσκευή έχει σχεδιαστεί για χρήση από έναν επεμβατικό καρδιολόγο/επεμβατικό ακτινολόγο/αγγειοχειρουργό ή από άλλον ιατρό που έχει εκπαιδευτεί σε καρδιαγγειακές επεμβατικές τεχνικές, σε εργαστήριο καρδιακού καθετήριασμού ή σε χειρουργική σουίτα, χρησιμοποιώντας εξοπλισμό απεικόνισης, μέσω διαθερμικών τεχνικών ή χειρουργική μείωση για τη θεραπεία της αθηροσκληρωτικής στένωσης στις στεφανιαίες αρτηρίες.

5.0 ΕΠΙΔΙΟΚΟΜΕΝΟ ΚΛΙΝΙΚΟ ΟΦΕΛΟΣ

Τα ακόλουθα είναι τα επιδιωκόμενα κλινικά οφέλη του συστήματος στεφανιαίου στεντ με απελευθέρωση Everolimus XIENCE PRO™^S σε στεφανιαίες ενδείξεις:

- Βελτιωμένες εκβάσεις με επαναγγείωση έναντι φαρμακευτικής θεραπείας
- Βελτιωμένες εκβάσεις με στεντ απελευθέρωσης φαρμάκου νέας γενιάς σε σχέση με άλλες συσκευές διαθερμικής στεφανιαίας παρέμβασης (PCI)
- Χωρίς αυξημένο ισχαιμικό κίνδυνο και μειωμένο κίνδυνο μείζονος αμφορραγίας (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] 3–5) με μικρότερης διάρκειας DAPT για πληθυσμούς HBR

6.0 ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Το σύστημα στεφανιαίου στεντ με απελευθέρωση Everolimus, XIENCE PRO™S αντενδείκνυται για χρήση σε:

- Ασθενείς με υπερευαισθησία ή αντένδειξη στο everolimus ή σε δομικά σχετικές ενώσεις ή γνωστή υπερευαισθησία σε συστατικά στεντ (κοβάλτιο, χρώμιο, νικέλιο, βολφράμιο, μεθακρυλικό πολυμερές και φθοριοπολυμερές), ή με υπερευαισθησία στο σκιαγραφικό.
- Ασθενείς με δυσανεξία, αλλεργία ή υπερευαισθησία στην αντιπηκτική αγωγή της επείμβασης ή την μεταχειρουργική αντιαιμοπηκτική αγωγή.

7.0 ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΖΩΗΣ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ

Το σύστημα στεφανιαίου στεντ με απελευθέρωση Everolimus XIENCE PRO™S είναι μια ιατρική συσκευή που εμψυτεύεται για να βελτιώσει τη διάρκεια του αιαιού της στεφανιαίας αρτηρίας σε μερικούς ή πλήρως αποφραγμένα στενωμένα στεφανιαία αγγεία (βλάβες *de novo* ή επαναστενωμένα αγγεία).

Η αναμενόμενη διάρκεια ζωής του συστήματος στεφανιαίου στεντ με απελευθέρωση Everolimus XIENCE PRO[®]S είναι τουλάχιστον 10 χρόνια.

Τα στεφανιαία στεντ με απελευθέρωση Everolimus XIENCE PRO[®]S δεν προορίζονται για να αφαιρεθούν μετά την εμφύτευση.

8.0 ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

- Το στεφανιαίο στεντ με απελευθέρωση Everolimus XIENCE PRO™S και το σύστημα χορήγησης είναι μιας χρήσης μόνο. Μην το επαναχρησιμοποιείτε, επανεισπεξεργάζεστε ή επαναποστεραίνετε. Σημειώστε την ημερομηνία «Χρήση έως», που αναγράφεται στη συσκευασία. Η επαναχρησιμοποίηση, η επανεισπεξεργασία ή η επαναποστείρωση μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τη δομική ακεραιότητα της συσκευής ή/και του συστήματος χορήγησης ή/και να οδηγήσει σε αστοχία της συσκευής, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε τραυματισμό, ασθένεια ή θάνατο του ασθενούς. Η επαναχρησιμοποίηση, η επανεισπεξεργασία ή η επαναποστείρωση μπορεί επίσης να δημιουργήσει κίνδυνο μόλυνσης της συσκευής ή/και να προκαλέσει μόλυνση ή διασταυρούμενη μόλυνση του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένης, ενδεκτικά, της μετάδοσης μολυσματικών ασθενειών από έναν ασθενή στον άλλο. Η μόλυνση της συσκευής ή/και του συστήματος χορήγησης μπορεί να οδηγήσει σε τραυματισμό, ασθένεια ή θάνατο του ασθενούς.
- Μετά την επεξεργασία θα πρέπει να χορηγείται αντιαιμοπηκτική αγωγή (δείτε την *Ενότητα 14.1 Εξαρτώσιμη της Θεραπείας*).
- Αυτό το προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς οι οποίοι κατά πάσα πιθανότητα δεν θα τήρησουν τη συνιστώμενη αντιαιμοπηκτική αγωγή.
- Η επιλογή των ασθενών πρέπει να γίνεται με προσοχή, επειδή η χρήση αυτού του προϊόντος ενέχει τον σχετιζόμενο κίνδυνο εμφάνισης βρομώσεως του στεντ, αγγειακών επιπλοκών ή/και αμορραγικών επεισοδίων.
- Δεν συνιστάται η θεραπεία σε ασθενείς που έχουν βλάβη ή οποία εμποδίζει το πλήρες φύσημα του μπαλονιού αγγειοπλαστικής.
- Το στεφανιαίο στεντ με απελευθέρωση Everolimus XIENCE PRO[®]S επικαλύπτεται με everolimus και επικάλυψη πολυμερούς σε ολόκληρο το μήκος του εμψυεμένου στεντ. Τα περιφερικά και ενδιάμεσα τμήματα της συσκευής, το άκρο και οι κώνοι του μπαλονιού επικαλύπτονται με υδροφίλη επικάλυψη HYDROCOAT™. Ανατρέξτε στην *Ενότητα 15.3 Προετοιμασία* για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο προετοιμασίας και χρήσης αυτής της συσκευής ώστε να λειτουργήσει όπως ενδείκνυται. Η μη τήρηση των προειδοποιήσεων σε αυτήν την επίστημη οδηγία μπορεί να προκαλέσει ζημία στην επικάλυψη της συσκευής, η οποία μπορεί να απαιτήσει παρέμβαση ή να οδηγήσει σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

9.0 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Η εμφύτευση του στεντ πρέπει να εκτελείται μόνον από κατάλληλα εκπαιδευμένους ιατρούς.

10.0 ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

10.1 Χειρισμός στεντ

- Η υποθέτηση του στεντ πρέπει να εκτελείται μόνο σε νοσοκομεία όπου δύναται να εκτελεστεί άμεσα επείμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με σύστημα (CABG).
- Το αλομυμένο ακουλάκι δεν αποτελεί στείρο φάρμακο.** Ο στείρος φραγμός είναι η εσωτερική κύρια ακουλά (ακουλάκι) μέσα στο αλομυμένο ακουλάκι. **Μόνο το περιεχόμενο της εσωτερικής ακουλάδας πρέπει να θεωρείται στείρο.** Η εξωτερική επιφάνεια της εσωτερικής ακουλάδας **ΔΕΝ είναι στείρα**.
- Για να επιβεβαιώσετε τη διατήρηση της στεριότητας, βεβαιωθείτε ότι ο στείρος φραγμός της εσωτερικής συσκευασίας δεν έχει ανοιχθεί ή υποστεί ζημιά πριν από τη χρήση.
- Απαιτείται προσοχή στον έλεγχο του άκρου του οδηγού καθετήρα κατά τη διάρκεια της χορήγησης και έκτιψης του στεντ και της απόσυρσης του μπαλονιού. Πριν την απόσυρση του συστήματος χορήγησης του στεντ, επιβεβαιώστε οπτικά ότι το μπαλόνι έχει ξεφορτωθεί πλήρως με ακτινοσκόπηση ή να αποφευχθεί η κίνηση του οδηγού καθετήρα μέσα στο αγγείο και επακόλουθη αρτηριακή βλάβη.
- Πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή ώστε να μην ακουμπήσετε το στεντ ή να διαρραγείτε με οποιονδήποτε τρόπο τη θέση του στεντ επάνω στο μπαλόνι. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό κατά την αφαίρεση του καθετήρα από τη συσκευασία, την τοποθέτηση επάνω από τον συμπίετο οδηγό και την προώθηση μέσω του προσαρμογέα της περιστρεφόμενης αμοσστατικής βελίδας και του σφαιαλού του οδηγού καθετήρα.
- Μη χειρίζεστε, μην αγγίζετε και μην πίνετε το στεντ**, διότι κάτι τέτοιο πιθανόν να προκαλέσει ζημία στην επικάλυψη, μόλυνση ή αποκόλληση του στεντ από το μπαλόνι χορήγησης.
- Αποφύγετε να ακουμπάτε τη συσκευή με στεγνή γαλά, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει ζημία στην επίστρωση της συσκευής.
- Αποφύγετε τη χρήση αλκοόλης, αντιπηκτικών διαλυμάτων ή άλλων διαλυτών για την προεπεξεργασία της συσκευής, διότι αυτό μπορεί να προκαλέσει απορρίπτες μεταβολές στην επικάλυψη που θα μπορούσαν να επηρεάσουν αρνητικά την ασφάλεια και την απόδοση της συσκευής.
- Αποφύγετε το μούλιασμα του στεφανιαίου στεντ με απελευθέρωση Everolimus XIENCE PRO™S. Δείτε τις οδηγίες στην *Ενότητα 15.3.2 Έκτιψη αιαιού συμπίετο οδηγού*.

- Χρησιμοποιήστε μόνο το κατάλληλο μέσο φυσικού αέρα του μπαλονιού. Μη χρησιμοποιείτε αέρα ή άλλο αέριο μέσο για να φυσώσετε το μπαλόνι, διότι αυτό μπορεί να προκαλέσει αναομοίωση διαστολή και δυσκολία στην έκτιψη του στεντ. Εάν χρησιμοποιείται αέριο μέσα και συμβεί ρήξη του μπαλονιού, υπάρχει πιθανότητα να προκληθεί εμβολή αέρα ή/και τραυματισμός του αγγείου.
- Μετά τη χρήση, αυτή η συσκευή, τα παρελκόμενα και η συσκευασία της πρέπει να ταξινομηθούν κατάλληλα για απόρριψη, π.χ. βιολογικών κινδύνων, αχρηρ αντικείμενα, μη επικινδύνων απόβλητα κ.λπ. και να απορριφθούν προσεκτικά σύμφωνα με τις διαδικασίες της εγκατάστασης και τους ισχύοντες νόμους και κανονισμούς.

10.2 Τοποθέτηση στεντ

- Χρησιμοποιείτε οδηγούς καθετήρες με μέγεθος αιαιού που είναι κατάλληλο για την τοποθέτηση του συστήματος χορήγησης του στεντ.
- Προετοιμάζετε και προφουσκώνετε το σύστημα χορήγησης πριν από την έκτιψη του στεντ μόνο σύμφωνα με τις οδηγίες. Χρησιμοποιήστε την τεχνική ξεφουσκώματος του μπαλονιού που περιγράφεται στην *Ενότητα 15.3.3 Προετοιμασία του συστήματος χορήγησης*.
- Κατά τη διεξαγωγή της προδιαστολής, πρέπει να χρησιμοποιείται το κατάλληλο μέγεθος μπαλονιού. Εάν δεν το κάνετε αυτό, μπορεί να αυξηθεί η δυσκολία τοποθέτησης του στεντ και να προκληθούν επιπλοκές στη διαδικασία.
- Η απόφαση για την προδιαστολή της βλάβης με μπαλόνι μεγέθους πρέπει να βασίζεται στα χαρακτηριστικά του ασθενούς και της βλάβης. Η άμεση τοποθέτηση του στεντ σε λιγότερο περιπλοκές βλάβες των στεφανιαίων έχει αποδειχτεί εξίσου αποτελεσματική και ασφαλής με την τοποθέτηση στεντ με προδιαστολή για συσκευές με μήκη έως 28 mm σε πραγματικές συνθήκες. Εάν εκτελεστεί προδιαστολή, περιορίστε το μήκος της προδιαστολής με το μπαλόνι PTCa για να αποφευχθεί η δημιουργία περιοχής τραυματισμού του αγγείου που βρίσκεται εκτός των ορίων του εμψυεμένου στεντ.
- Όταν εισάγετε το σύστημα χορήγησης στο αγγείο, μην προκαλείτε αρνητική πίεση στο σύστημα χορήγησης. Κάτι τέτοιο μπορεί να προκαλέσει τη μετατόπιση του στεντ από το μπαλόνι.
- Μην περιστρέψετε τον καθετήρα περισσότερο από μία (1) πλήρη στροφή.
- Η εμψύευσή ενός στεντ μπορεί να οδηγήσει σε διαχωρισμό του αγγείου περιφερικά ή/και εγγύς του στεντ και μπορεί να προκαλέσει αποτομή σύγκληση/πλήξη απόφραξη του αγγείου, που θα απαιτήσει πρόσθετη παρέμβαση (χειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με σύστημα (CABG), περαιτέρω διαστολή, τοποθέτηση πρόσθετων στεντ ή άλλη παρέμβαση).
- Ενα μη εκπιπνόμενο στεντ μπορεί να αποσυρθεί εντός του οδηγού καθετήρα μία φορά μόνο. Ενα μη εκπιπνόμενο στεντ δεν πρέπει να εισάγεται ξανά στην αρτηρία εφόσον έχει αποσυρθεί εντός του οδηγού καθετήρα. Δεν πρέπει να πραγματοποιούνται κινήσεις μέσα και έξω από το περιφερικό άκρο του οδηγού καθετήρα, διότι κατά την απόσυρση εντός του οδηγού καθετήρα μπορεί να προκληθεί ζημία ή εκτόπιση του στεντ.
- Αν συναντήσετε αντίσταση οπισθοπίεσης στιγμή κατά την αφαίρεση του μη εκπιπνόμενου συστήματος στεφανιαίου στεντ, ανατρέξτε στα βήματα στην *Ενότητα 10.4 Αφαίρεση στεντ/συστήματος*.
- Το στεντ δεν πρέπει να διατελέσει εάν δεν έχει τοποθετηθεί σωστά στο αγγείο (δείτε την *Ενότητα 10.4 Αφαίρεση στεντ/συστήματος*).
- Η διάμετρος του φυσωμένου μπαλονιού του συστήματος που χρησιμοποιείται για την έκτιψη του στεντ πρέπει να προσεγγίζει τη διάμετρο του αγγείου. Η χρήση στεντ μεγαλύτερου μεγέθους μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη διαρρήξη του αγγείου. Για να διασφαλιστεί η πλήρης επέκταση του στεντ, το μπαλόνι πρέπει να φυσωθεί τουλάχιστον στην ονομαστική πίεση.
- Μην υπερβείτε τη μέγιστη πίεση ρήξης (RBP) που υποδεικνύεται στην ετικέτα του προϊόντος. Παρακολουθείτε τις πιέσεις μπαλονιού κατά το φυσώμα. Η χρήση υψηλότερων πιέσεων από τις υποδεικνυόμενες στην ετικέτα του προϊόντος μπορεί να προκαλέσει τη ρήξη του μπαλονιού με πιθανή βλάβη και διαχωρισμό του έσω χιτώνα.
- Παρόλο που το μπαλόνι του συστήματος χορήγησης στεντ είναι αρκετά ισχυρό ώστε να επεκτείνει το στεντ χωρίς ρήξη, ένα περιφερειακό σχίσμα μπαλονιού περιφερικά του στεντ και πριν από την πλήρη επέκταση του στεντ θα μπορούσε να προκαλέσει προεκκρόπηση του μπαλονιού στο στεντ, απαιτώντας χειρουργική αφαίρεση. Σε περίπτωση ρήξης του μπαλονιού, θα πρέπει να αποσυρθεί και, εάν είναι απαραίτητο, να τοποθετηθεί ένας νέος καθετήρας διαστολής πάνω από τον συμπίετο οδηγό για να ολοκληρωθεί η επέκταση του στεντ.
- Μην διατελέσει το στεντ πέρα από τα όρια που αναφέρονται στην *Ενότητα 15.5 Διαδικασία έκτιψης*.
- Όταν εκτελείται η μεταδιαστολή πρέπει να εκτελείται σε υψηλή πίεση με μη ενδοτικό μπαλόνι.
- Όταν η επέκταση του στεντ είναι μικρότερη της δέουσας μπορεί να οδηγήσει σε μετακίνηση του στεντ. Απαιτείται να δοθεί προσοχή στη σωστή διαστολολόγηση του στεντ για να εξασφαλιστεί ότι το στεντ παραμένει σε πλήρη επαφή με το αρτηριακό τοίχωμα κατά το ξεφοσκώμα του μπαλονιού. Πρέπει να μεταβληθεί κάθε προσπάθεια για να εξασφαλιστεί ότι το στεντ δεν παρουσιάζει μειωμένη διαστολή. Ανατρέξτε στην *Ενότητα 15.0 Πληροφορίες χρήσης για τον κλινικό γιατρό*.
- Η τοποθέτηση του στεντ μπορεί να υποβαθμίσει τη βατότητα του πλευρικού κλάδου.
- Οι μέθοδοι ανακίνησης του στεντ (χρήση πρόσθετων συμπίετο οδηγών, βρόγων ή/και λαβίδων) μπορεί να οδηγήσουν σε πρόσθετο τραυματισμό στο στεφανιαίο αγγειακό σύστημα ή/και στην περιοχή πρόσβασης στο αγγειακό σύστημα. Στις επιπλοκές μπορεί να περιλαμβάνεται αμορραγία, αμύτωμα ή ψευδονευρυσμα.
- Κατά τη θεραπεία πολλαπλών βλαβών εντός του ίδιου αγγείου, τοποθετήστε στεντ στην περιφερική βλάβη προτού τοποθετήσετε στεντ στην εγγύς βλάβη. Όταν η τοποθέτηση του στεντ γίνεται με αυτή τη σειρά, δεν είναι απαραίτητη η διέλευση από το εγγύς στεντ κατά την τοποθέτηση του περιφερικού στεντ και μειώνονται οι πιθανότητες πρόκλησης βλάβης ή μετατόπισης του εγγύς στεντ.
- Βεβαιωθείτε ότι η περιοχή με στεντ καλύπτει ολόκληρο το σημείο βλάβης/διαχωρισμού και ότι δεν υπάρχουν κενά μεταξύ των στεντ.
- Όταν απαιτούνται πολλαπλά στεντ με απελευθέρωση φαρμάκου, πρέπει να χρησιμοποιούνται υλικά στεντ μόνο με παρόμοια σύνθεση (π.χ. συστήματα στεφανιαίου στεντ με απελευθέρωση Everolimus, XIENCE™, που έχουν ίδια επικάλυψη βάσης από κοβάλτιο-χρώμιο και ίδια επικάλυψη από πολυμερές με απελευθέρωση φαρμάκου). Η πιθανή αλληλεπίδραση με άλλα στεντ που απελευθερώνουν φάρμακο ή επικαλύμματα στεντ δεν έχει αξιολογηθεί και πρέπει να αποφευχθεί. Η τοποθέτηση πολλαπλών στεντ από διαφορετικά μέταλλα που έρχονται μεταξύ τους σε επαφή ενδέχεται να αυξήσει την πιθανότητα διάβρωσης

in vivo, αν και οι δοκιμές διάβρωσης *in vitro* με χρήση ενός στεντ από κράμα CoCr L-605 σε συνδυασμό με ένα στεντ από κράμα ανοξείδωτο χάλυβα 316L δεν έδειξαν αύξηση της διάβρωσης.

- Ο βαθμός έκθεσης του ασθενούς σε φάρμακα και πολυμερή έχει άμεση σχέση με τον αριθμό των εμψυεμένων στεντ. Ένας ασθενής μπορεί να λάβει έως και τέσσερα στεντ XIENCE PRO[®]S ή άλλα στεφανιαία στεντ με απελευθέρωση everolimus από τη σειρά XIENCE (δηλαδή XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Xpedition™, XIENCE Alpine™, XIENCE Sierra™ και XIENCE Skyport™) <38 mm ανάλογα με τον αριθμό των αγγείων που θεραπεύονται και το μήκος της βλάβης. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε τοποθέτηση στεντ για σκοπούς διάσωσης θα λάβουν συμπληρωματικά στεντ της σειράς XIENCE. Η χρήση πολλαπλών στεντ της οικογένειας XIENCE θα έχει ως αποτέλεσμα να λάβει ο ασθενής μεγαλύτερες ποσότητες φαρμάκου και πολυμερούς.
- Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των στεντ XIENCE PRO[®]S σε ασθενείς με προηγούμενη βραχυθεραπεία της βλάβης-στόχου, ή της χρήσης βραχυθεραπείας για τη θεραπεία επανατονώσεως σε σημείο που έχει υποβληθεί σε θεραπεία με στεντ XIENCE PRO[®]S. Τόσο η αγγειακή βραχυθεραπεία όσο και το εμψυεμένο στεντ XIENCE PRO[®]S τροποποιούν την αρτηριακή αναδιαμόρφωση. Η δυναμική συνδυασμένη επίδραση στην αρτηριακή αναδιαμόρφωση από αυτές τις δύο θεραπείες δεν είναι γνωστή.

10.3 Χρήση σε συνδυασμό με άλλες διαδικασίες

Ενώ η προετοιμασία του αγγείου σε σύνθετες βλάβες μπορεί να περιλαμβάνει τη χρήση διάφορων μηχανικών συσκευών αθροιστικής, δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των στεντ XIENCE PRO[®]S σε κλινικές δοκιμές με τη χρήση είτε μηχανικών συσκευών αθροιστικής (κατευθυντήριες καθετήρες αθροιστικής, περιστροφικοί καθετήρες αθροιστικής) ή λέιζερ καθετήρων αγγειοπλαστικής.

10.4 Αφαίρεση στεντ/συστήματος

- Αφαίρεση του συστήματος χορήγησης στεντ πριν από την έκτιψη του στεντ:** Εάν απαιτείται η αφαίρεση ενός συστήματος στεντ πριν από την έκτιψη, βεβαιωθείτε ότι ο οδηγός καθετήρας έχει τοποθετηθεί ομοαξονικά σε σχέση με το σύστημα χορήγησης του στεντ και αποσυρθεί προεκτικά το σύστημα χορήγησης του στεντ εντός του οδηγού καθετήρα. Εάν αισθανθείτε ασυνήθιστη αντίσταση οπισθοπίεσης στιγμή κατά την απόσυρση του στεντ εντός του οδηγού καθετήρα, το σύστημα χορήγησης του στεντ και ο οδηγός καθετήρας πρέπει να αφαιρεθούν ως ενιαία μονάδα. Αυτό θα πρέπει να γίνει υπό άμεση ακτινοσκοπική απεικόνιση.
- Απόσυρση του συστήματος χορήγησης του στεντ/μπαλονιού μετριοδιαστολής από το εκπιπνόμενο στεντ:**
 - Ξεφοσκώστε το μπαλόνι ασκώντας αρνητική πίεση στη συσκευή φυσικού αέρα. Το ξεφοσκώμα μεγάλων μπαλονιών και μακροτέρων μπαλονιών θα διαρκέσει περισσότερο χρόνο (έως και 30 δευτερόλεπτα) σε σχέση με τα μικρότερα και κοννότερα μπαλόνια. Επιβεβαιώστε το ξεφοσκώμα του μπαλονιού υπό ακτινοσκόπηση και περμένετε για άλλα 10-15 δευτερόλεπτα.
 - Θέστε τη συσκευή φυσικού αέρα σε «ανηρτική» ή «ουδέτερη» πίεση.
 - Σταθεροποιήστε τη θέση του οδηγού καθετήρα και αγκυρώστε τον στη θέση του. Διατηρήστε τη θέση του συμπίετο οδηγού κατά μήκος του τμήματος στεντ.
 - Αφαιρέστε προεκτικά το σύστημα χορήγησης του στεντ/μπαλονιού μετριοδιαστολής με αργή και σταθερή πίεση.
 - Σφίξτε την περιστρεφόμενη αμοσστατική βελίδα.

Σημειώσεις:

- Αν, κατά την απόσυρση του καθετήρα από το εκπιπνόμενο στεντ, υπάρξει αντίσταση, χρησιμοποιήστε τα παρακάτω βήματα για να βελτιώσετε την επανώλυση του μπαλονιού:
 - Φουσκώστε πάλι το μπαλόνι μέχρι την ονομαστική πίεση, ξεφοσκώστε και αλλάξτε την πίεση σε ουδέτερη.
 - Επαναλάβετε τα παραπάνω βήματα 1 έως 5.
- Μετά την επιτυχή απόσυρση του μπαλονιού από το εκπιπνόμενο στεντ, εάν συναντήσετε κάποια αντίσταση οπισθοπίεσης στιγμή κατά την απόσυρση του συστήματος χορήγησης του στεντ ή του μπαλονιού μετριοδιαστολής εντός του οδηγού καθετήρα, αφαιρέστε ολόκληρο το σύστημα ως ενιαία μονάδα.
- Εάν δεν ακολουθήσετε από αυτά τα βήματα ή/και εάν ασκήσετε υπερβολική δύναμη στο σύστημα χορήγησης μπορεί να προκληθεί απώλεια ή ζημιά στα δομικά μέρη του στεντ ή/και του συστήματος χορήγησης.
- Εάν είναι απαραίτητο να διατηρηθεί τον συμπίετο οδηγό στη θέση του για επακόλουθη πρόσβαση στην αρτηρία/βλάβη, αφήστε τον συμπίετο οδηγό στη θέση του και αφαιρέστε όλα τα άλλα δομικά μέρη του συστήματος.

10.5 Μετά την εμφύτευση

- Αν υπάρχει ανάγκη διέλευσης από στεντ που μόλις εκπιπύθηκε με συμπίετο οδηγό, μπαλόνι, σύστημα χορήγησης ή καθετήρες απεικόνισης, προσέξτε να αποφευχθεί η διατάραξη της γεωμετρίας του στεντ.
- Επακόλουθη επαναστένωση ίσως απαιτήσει την εκ νέου διαστολή του τμήματος της αρτηρίας όπου βρίσκεται το στεντ. Προς το παρόν δεν είναι γνωστά τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα μετά την επανόληψη της διαστολής των στεντ.
- Εάν απαιτείται απεικόνιση του ασθενούς, δείτε την *Ενότητα 10.10 Πληροφορίες ασφάλειας για απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας (MRI)*.

10.6 Χρήση σε ειδικούς πληθυσμούς

10.6.1 Κύηση

Κύηση κατηγορίας C: Βλέπε *Ενότητα 10.7.4 Κύηση*. Δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες σχετικά με το everolimus ή το στεντ XIENCE PRO[®]S σε εγκύους. Οι επιδόσεις στο αναπτυσσόμενο έμβryo δεν έχουν μελετηθεί¹.

Το προϊόν αυτό δεν έχει δοκιμαστεί σε έγκυες γυναίκες ή σε άνδρες που πρόκειται να γίνουν πατέρες.

Το στεντ XIENCE PRO[®]S πρέπει να χρησιμοποιείται σε εγκύους μόνο εάν τα δυναμικά οφέλη του στεντ υπερτερούν των πιθανών κινδύνων.

¹ Certican® ΠΧΠ του HB, Afinitor® ΠΧΠ του HB, Votubia® ΠΧΠ του HB, Afinitor® ετικέτα των HfA και Zorress® ετικέτα των HfA. Ανατρέξτε στους ιστότοπους www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu, και www.fda.gov για τις πιο πρόσφατες εκδόσεις αυτών των ΠΧΠ/ετικετών.

10.6.2 Γαλουξία

Δείτε την Ενότητα 10.7.5 Γαλουξία. Παραμένει άγνωστο εάν το envenolimus διανέμεται μέσα στο ανθρώπινο γάλα. Πρέπει να αποφασιστεί κατά πόσον θα συνεχιστεί ή θα διακοπεί ο θηλασμός πριν από την εμφύτευση του στεντ, λαμβάνοντας υπόψη τη σημασία του στεντ για τη μητέρα.

10.6.3 Παιδιατρική χρήση

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του στεφανιαίου στεντ με απελευθέρωση Everolimus XIENCE PRO® σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει αποδειχθεί.

10.7 Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

10.7.1 Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα ή άλλες ουσίες

Το envenolimus μεταβολίζεται εκτεταμένα από το κύτοχρωμο P4503A4 (CYP3A4) στο ήπαρ και σε κάποιο βαθμό στο εντερικό τοίχωμα και αποτελεί υποστήριγμα για τον αντισταθροά P-γλυκοπρωτεΐνη (Pgp). Συνεπώς, η απορρόφηση και επακόλουθη αποβολή του envenolimus μπορεί να επηρεαστεί από φάρμακα που επηρεάζουν αυτές τις οδούς των CYP3A4 και Pgp. Είναι γνωστό ότι αρκετά φάρμακα επηρεάζουν τον μεταβολισμό του envenolimus, ενώ μπορεί επίσης να προκύψουν άλλες αλληλεπιδράσεις φαρμάκων.

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων με το στεντ XIENCE PRO® λόγω περιορισμένης έκδοσης σε envenolimus που απελευθερώνεται από το στεντ. Συνεπώς, απαιτείται η πρόσθετη προοχή για πιθανές συστηματικές και τοπικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων στο τοίχωμα του αγγείου όταν αποφασιστεί η τοποθέτηση του στεντ XIENCE PRO® σε ασθενή στον οποίο χορηγείται φάρμακο το οποίο είναι γνωστό ότι αλληλεπιδρά με το envenolimus, ή όταν αποφασιστεί η έναρξη θεραπείας με τέτοιο φάρμακο σε ασθενή που έλαβε προσφάτως στεντ XIENCE PRO®.

Το envenolimus, όταν συνταγογραφείται ως φάρμακο χορηγούμενο από το στόμα, ενδέχεται να αλληλεπιδράσει με τα ακόλουθα φάρμακα ή τροφή που περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τα εξής:

- Αναστολείς του ισοενζύμου CYP3A4/P-γλυκοπρωτεΐνης
 - Αντιμυκητιασικούς παράγοντες (π.χ. φλουκαναζόλη, κετοκοναζόλη, πικοναζόλη, ποσοκοναζόλη, βορικοναζόλη)
 - Αντιβιοτικά μακρολίδια (π.χ. ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιδρομυκίνη)
 - Αναστολείς διαύλων ασεδίου (π.χ. βεραπαμίλη, νικαρδιπίνη, διλταζέμη)
 - Αναστολείς πρωτεάσης (π.χ. ριταναβίρη, αταναβίρη, σκινναβίρη, νταρυναβίρη, ντιναβίρη, νελβιναβίρη, αμπιναβίρη, φοσοαμπιναβίρη)
 - Άλλα (π.χ. κυκλοσπορίνη, νεφροζόλη, κισπριθίλη, μετοκλοπριμίδη, βρομοκρπτινίνη, αμετιπίνη, δαναζόλη, ολινταζόλη, τερφεναδίνη, αστεμζόλη, γκρεϊνιφουόρ/χυμός γκρεϊνιφουόρ, διοξίνη)
- Επαγωγείς του ισοενζύμου CYP3A4/P-γλυκοπρωτεΐνης
 - Αντιβιοτικά (π.χ. ριφαμπίνη, ριβαρνοβίρη, σπιροφλοξασίνη, οφλοξασίνη)
 - Αντισπασμωδικά (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινobarβιτάλη, φαινιτοΐνη)
 - Μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάρτροφης μεταγραφώσης (π.χ. εφβιρένζη, νεβιραπίνη)
 - Γλυκοκορτικοειδή (π.χ. δεξαμεθαζόνη, πρεδνιζόνη, πρεδνιζόλη)
 - Αναστολείς αναγωγάσης HMGCoA (π.χ. σιμβαστατίνη, λοξαστατίνη)
 - Άλλο (π.χ. βαλσαμόχορτο (St. John's Wort))

Για αναλυτικότερες πληροφορίες σχετικά με την αλληλεπιδράση φαρμάκων, ανατρέξτε στην πιο πρόσφατη έκδοση της ετικέτας φαρμάκου envenolimus¹.

10.7.2 Δυναμικό ανοσοκαταστολής

Το envenolimus, το ενεργό συστατικό του στεντ XIENCE PRO® είναι ένας ανοσοκατασταλτικός παράγοντας. Δεν παρατηρήθηκε ανοσοκαταστολή στις κλινικές δοκιμές της οικογένειας SPIRIT και XIENCE. Ωστόσο, για τους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αρκετά στεντ XIENCE PRO®, ενδέχεται οι συστηματικές συγκεντρώσεις του envenolimus να προσεγγίσουν προσωρινά τα ανοσοκατασταλτικά επίπεδα, ιδιαίτερα σε ασθενείς οι οποίοι έχουν επίσης ηπατική ανεπάρκεια ή που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία αναστέλλουν το CYP3A4 ή την P-γλυκοπρωτεΐνη. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να εξεταστούν οι ενδεδειγμένες επιπτώσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες ή που διατρέχουν κίνδυνο ανοσοκαταστολής.

10.7.3 Δυναμικό αύξησης λιπιδίων

Η χρήση envenolimus από το στόμα σε μεταμόσχευση νεφρού και σε ασθενείς με προχωρημένα καρκινώμα νεφρικών κυττάρων συνδέθηκε με αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων ορού, τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις χρειάζονται θεραπεία. Το αποτέλεσμα παρατηρήθηκε σε παρατεταμένη θεραπεία τόσο με χαμηλή όσο και με υψηλή δόση από το στόμα με τρόπο που σχετίζεται με τη δόση. Όταν χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις ενδείξεις χρήσης, η έκθεση σε συστηματικές συγκεντρώσεις του envenolimus από το στεντ XIENCE PRO® αναμένεται να είναι σημαντικά χαμηλότερη από την έκθεση σε συγκεντρώσεις που λαμβάνουν συνήθως οι ασθενείς με μεταμόσχευση. Δεν παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων ορού στις κλινικές μελέτες της οικογένειας SPIRIT και XIENCE. Η χορήγηση του envenolimus από το στόμα σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη έχει συνδεθεί με αυξημένα επίπεδα χοληστερίνης και τριγλυκεριδίων ορού.

10.7.4 Κούρα

Κούρα/καταπόνηση. Δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες σχετικές με το envenolimus ή το στεντ XIENCE PRO® σε εγκύους.

Οι επιδράσεις στο αναπτυσσόμενο έμβρυο δεν έχουν μελετηθεί¹. Οι επιδράσεις ενός παρόμοιου στεντ, του XIENCE V, στην προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη αρουαίων δεν διέβρσαν από τους ματέρους (βλέπε την Ενότητα 10.8 Καρκινογένεση, γονοτοξικότητα και τοξικότητα στην αναπαραγωγή). Όταν χορηγήθηκε από σύστημα envenolimus σε δόσεις των 0,1 mg/kg και άνω σε ζώα, διαπιστώθηκαν επιδράσεις αναπαραγωγικής τοξικότητας μεταξύ των οποίων εμβρυοτοξικότητα και τοξικότητα για το κύττωμα.

Η αποτελεσματική αντιοαλληλγή συνιστάται να ξεκινάει πριν από την εμφύτευση ενός στεντ XIENCE PRO® και να συνεχιστεί επί ένα έτος μετά την εμφύτευση. Παρότι δεν υπάρχει καμία αντένδειξη, οι κίνδυνοι και οι επιδράσεις στην αναπαραγωγή είναι άγνωστες αυτήν τη στιγμή¹.

10.7.5 Γαλουξία

Παραμένει άγνωστο εάν το envenolimus διανέμεται μέσα στο ανθρώπινο γάλα. Επίσης, το φαρμακοκινητικό προφίλ και το προφίλ ασφάλειας του envenolimus δεν έχουν προσδιοριστεί σε βρέφη. Κατά συνέπεια, οι μητέρες θα πρέπει να ενημερώνονται για πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες του envenolimus στα βρέφη που θηλάζουν. Πριν την εμφύτευση του στεντ XIENCE PRO® θα πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διεξαχθεί με ενναλλακτική διαδικασία.

10.8 Καρκινογένεση, γονοτοξικότητα και τοξικότητα στην αναπαραγωγή

Η καρκινογένεση, η γονοτοξικότητα και η τοξικότητα στην αναπαραγωγή του στεντ XIENCE PRO® δεν έχουν αξιολογηθεί. Ωστόσο, πραγματοποιήθηκαν μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης και τερατογένεσης με το παρόμοιο στεντ XIENCE V. Τα αποτελέσματα της δοκιμής από το στεντ XIENCE V, όπως περιγράφεται παρακάτω, ισχύουν για το στεντ του συστήματος στεφανιαίου στεντ με απελευθέρωση Everolimus XIENCE PRO®, λόγω παρόμοιου σχεδιασμού στεντ, ολικών συστημάτων χορήγησης και ίδιας τεχνολογίας επικάλυψης στεντ.

Πραγματοποιήθηκε μελέτη καρκινογένεσης 26 εβδομάδων για την αξιολόγηση του καρκινώματος δυναμικού των στεντ XIENCE V μετά από υποδόρια εμφύτευση σε διαγονιδιακά ποντίκια. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, δεν υπήρξαν ανώμαλες κλινικές παρατηρήσεις να υποδηλώνουν καρκινώγων επίδραση της ομάδας δοκιμής (στεντ XIENCE V). Η ομάδα δοκιμής δεν έδειξε αυξημένη συχνότητα νεοπλασματικών βλαβών σε σύγκριση με την ομάδα αρνητικού μάρτυρα. Ωστόσο, ο βετικός μάρτυρας και οι πειραματικές ομάδες βετικών μάρτυρων επέδειξαν αξιοσημείωτες αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης νεοπλασματικών βλαβών σε σύγκριση είτε με την ομάδα δοκιμής είτε με την ομάδα αρνητικού μάρτυρα. Με βάση τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, το στεντ XIENCE V δεν φαίνεται να είναι καρκινογόνο όταν εμφυτεύεται σε διαγονιδιακά ποντίκια για 26 εβδομάδες.

Διεξήχθησαν μελέτες γονοτοξικότητας στο στεντ XIENCE V σε κύτταρα θηλαστικών και βακτήρια. Αυτές οι μελέτες περιελάμβαναν γονιδιακές μεταλλάξεις σε βακτήρια (Ames Test), γονιδιακές μεταλλάξεις σε κύτταρα θηλαστικών (χρωμοσωμική εκτροπή), δοκιμή κλαστογόνεσης σε κύτταρα θηλαστικών και δοκιμή μικροπύρηνων ερυθροκυττάρων θηλαστικών. Με βάση τα αποτελέσματα αυτών των μελετών, το στεντ XIENCE V δεν είναι γονοτοξικό.

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε μελέτη τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα (τερατολογία) σε θηλυκούς αρουαίους Sprague-Dawley. Το στεντ XIENCE V δεν επηρέασε τη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική ικανότητα των θηλυκών αρουαίων Sprague-Dawley. Δεν υπήρχε στατιστική διαφορά μεταξύ του αντικειμένου δοκιμής (στεντ XIENCE V) και του συστήματος ελέγχου όσον αφορά οποιαδήποτε από τις παραμέτρους που αξιολογήθηκαν. Το αντικείμενο δοκιμής δεν είχε καμία επίδραση στο μέγεθος των απορριμμάτων ή δεν προκάλεσε αύξηση της θνησιμότητας *in utero*. Επιπλέον, το στεντ XIENCE V δεν προκάλεσε αναπαραγωγική τοξικότητα στους απογόνους αυτής της μελέτης.

10.9 Ουσίες με περιορισμό χρήσης

Ένα ή περισσότερα εξαρτήματα αυτής της συσκευής περιέχουν την ακόλουθη ουσία, η οποία ορίζεται ως CMR 1B σε σύγκριση με μεγαλύτερη από 0,1% κατά βάρος: Κοβάλτιο. Ar. Chemical Abstracts Service (CAS) 7440-48-4, Ar. EK 231-158-0. Τρέχοντα επιστημονικά στοιχεία υποστηρίζουν ότι ιατρικές συσκευές που κατασκευάζονται από κράματα κοβαλτίου και κράματα από ανοξείδωτο ατσάλι που περιέχουν κοβάλτιο δεν παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου ή ανεπιθύμητων επιδράσεων στην αναπαραγωγή.

10.10 Πληροφορίες ασφάλειας για απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας (MRI)

Μη κλινικές μελέτες έδειξαν ότι το στεντ XIENCE PRO®, σε μονές και αλληλοεπικαλυπόμενες διαμορφώσεις μήκους έως 71 mm, είναι συμβατό με μαγνητική τομογραφία από πρωτοδόσεις. Ένας ασθενής με αυτή τη συσκευή μπορεί να υποβληθεί σε άρωση με ασφάλεια σε ένα σύστημα μαγνητικού συντονισμού (MR), υπό τις ακόλουθες συνθήκες:

- Στατικό μαγνητικό πεδίο 1,5 ή 3 Tesla
- Μέγιστος ρυθμός ανόδου βαθμωτού πεδίου 200T/m/s ανά άξονα
- Μέγιστο μαγνητικό πεδίο χωρικής κλίσης 3.000 gauss/cm (30 T/m)
- Μέγιστος μεσοσημιακός ρυθμός ειδικής απορρόφησης για όλο το σώμα (SAR) 2,0 W/kg (κανονικός τρόπος λειτουργίας), αναφερόμενος από το σύστημα μαγνητικής τομογραφίας

Υπό τις συνθήκες άρωσης που αναφέρονται παραπάνω, το στεντ XIENCE PRO® αναμένεται να παράγει μέγιστη αύξηση της θερμοκρασίας μικρότερη από 4,5 °C μετά από 15 λεπτά συνεχούς άρωσης.

Σε μη κλινικές δοκιμές, το τέχνημα εικόνας που προκλήθηκε από τη συσκευή επεκτείνεται κατά περίπου 6 mm από τα στεντ XIENCE PRO® όταν απεικονίζεται με ακολουθία παλμών gradient echo ή spin echo και ένα σύστημα απεικόνισης μαγνητικής τομογραφίας 3 Tesla.

Το στεντ XIENCE PRO® δεν θα πρέπει να μετατοπιστεί σε αυτό το περιβάλλον μαγνητικής τομογραφίας. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μη κλινικές δοκιμές σε πεδία ισχύος μεγαλύτερα από 3 Tesla για την αξιολόγηση της μετατόπισης ή της θέρμανσης του στεντ. Δίνεται να εκτελεστεί μαγνητική τομογραφία στα 1,5 ή 3 Tesla αμέσως μετά την εμφύτευση του στεντ XIENCE PRO®.

11.0 ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να σχετίζονται με διαδικασίες θεραπείας διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης (PCI) και χρήση στεντ σε γηγενείς στεφανιαίες αρτηρίες περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τα ακόλουθα:

- Αλλεργική αντίδραση ή υπερεαναισθησία στο Latex, στο ακτινογραφικό μέσο, στην αναισθησία, στα υλικά της συσκευής (κοβάλτιο, χρώμιο, νικέλιο, βολφράμιο, ακριλικά και φθορογόνα πολυμερή) και φαρμακευτικές αντιδράσεις στο envenolimus, στην αντιπηκτική θεραπεία ή στα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα.
- Επιπλοκές αγγειακής πρόσβασης οι οποίες μπορεί να απαιτούν μετάγγιση ή αποκατάσταση του αγγείου, μεταξύ των οποίων:
 - Αντιδράσεις σημείου καθετήρα
 - Ανώμαλο αίματος (εγχύσιμη, διδρμα, αιμάτωμα, αιμορραγία, αποσπασμεντοανική αιμορραγία)
 - Αρτηριοφλεβώδης συρίγγιο, ψευδοανεύρυσμα, ανεύρυσμα, διαχωρισμός, διάτρηση/ρήξη
 - Εμβολισμός (αέρα, ιστού, πλάκας, θρομβωτικού υλικού ή προϊόντος)
 - Τραυματισμός περιφερικού νεύρου
 - Περιφερική ισχαιμία
- Επιπλοκές στεφανιαίας αρτηρίας που μπορεί να χρειαστούν πρόσθετη παρέμβαση, μεταξύ των οποίων:

- Ολική απόφραξη ή απότομη σύγκλειση
- Αρτηριοφλεβώδης συρίγγιο, ψευδοανεύρυσμα, ανεύρυσμα, διαχωρισμός, διάτρηση/ρήξη
- Πρόπτωση ιστών/μετατόπιση πλάκας
- Εμβολή (αέρα, ιστού, πλάκας, θρομβωτικού υλικού ή συσκευής)
- Θρόμβωση στεφανιαίας αρτηρίας ή στεντ (οξεία, υπο-οξεία, όψιμη, λαν θύμη)
- Στένωση ή επαναστένωση

- Περικαρδιακές επιπλοκές οι οποίες μπορεί να απαιτούν πρόσθετη παρέμβαση, που συμπεριλαμβάνει:
 - Καρδιακό επιπωμασισμό
 - Περικαρδιακή συλλογή
 - Περικαρδίτιδα
- Καρδιακές αρρυθμίες (όπου περιλαμβάνονται μη ειδικές διαταραχές αγωγιμότητας, κοιλιακές και κοιλιακές αρρυθμίες)
- Καρδιακές ισχαιμικές παθήσεις, όπως:
 - Ισχαιμία του μυοκαρδίου
 - Εμφράγμα του μυοκαρδίου (συμπεριλαμβανομένου του οξέος)
 - Σπασμός στεφανιαίας αρτηρίας
 - Ασταθής ή σταθερή στήθρα
- Εγκεφαλικό/αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (CVA) ή παρόμοιο ισχαιμικό επεισόδιο (TIA)
- Βλάβες οργάνων του συστήματος:

- Καρδιο-αναπνευστική ανακοπή
- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Καρδιοπνευμονική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένου πνευμονικού οδήματος)
- Νεφρική ανεπάρκεια/δυσλειτουργία
- Καταπληξία
- Αιμορραγία
- Διαταραχές αιμοφάρων (μεταξύ των οποίων θρομβοκυτταροπενία εξαρτώμενη από ηπαρίνη [HIT])
- Υπόταση/υπέρταση
- Λοίμωξη
- Ναυτία και έμετος
- Αίσθημα παλμών, ζάλη και συγκοπή
- Πόνος στο στήθος
- Πυρετός
- Άλλος
- Θάνατος

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με την καθημερινή από στόματος χορήγηση envenolimus σε δόσεις από 1,5 mg έως 10 mg ημερησίως αναγράφονται στην περιλήψη χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) και στις ετικέτες του φαρμάκου¹. Οι κίνδυνοι που περιγράφονται παρακάτω περιλαμβάνουν αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες για τον καρδιακό πληθυσμό που αναφέρονται στις ενότητες αντενδείξεων, προειδοποιήσεων και προφυλάξεων στις ετικέτες/ΠΧΠ του envenolimus ή/και που παρατηρήθηκαν σε συχνότητα $\geq 10\%$ σε κλινικές δοκιμές της από στόματος χορήγησης envenolimus για διάφορες ενδείξεις. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ και στις ετικέτες¹ του φαρμάκου για αναλυτικότερες πληροφορίες και περιγραφή των λιγότερο συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών:

- Κοιλιακό άλγος
- Αναμία
- Αγγειοστομία (αυξημένος κίνδυνος με ταυτόχρονη χρήση αναστολέα ενζύμου μεταρροπής αγγειοενώσεων [ACE])
- Αρτηριακό θρομβωτικό επεισόδιο
- Αιμορραγία και διαταραχή πήξης του αίματος (συμπεριλαμβανομένων αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου [HUS], θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας [TTP] και θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας - αυξημένος κίνδυνος με ταυτόχρονη χρήση κυκλοσπορίνης)
- Δυσκαλιότητα
- Βίχας
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Διάρροια
- Δυσπνοία
- Τοξικότητα εμβρύου/κύησης
- Ερύθημα
- Ερυθροδερμία
- Κεφαλαλγία
- Θρόμβωση της ηπατικής αρτηρίας (HAT)
- Ηπατικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένων ηπατίτιδας και ίκτερου)
- Υπέρταση/αρτηρία στη δραστική ουσία envenolimus και σε άλλα παράγοντα της ραμυνοχίτης
- Υπέρταση
- Λοίμωξη [βακτηριακές, μυκητιασικές, ιογενείς ή πρωτοζωϊκές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων από ευκαριακά παθογόνα]. Νεφροπάθεια σχετιζόμενη με το polyoma (PVAN), προσευκτική πολυσυστακτική λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) σχετιζόμενη με τον ιό JC, θανατηφόρες λοιμώξεις και σήψη έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν από το στόματος θεραπεία με envenolimus.
- Αρτηριακή και φλεβική θρόμβωση των νεφρών
- Διφοροποιημένες ερυσθηριακές εξετάσεις (αυξήσεις στην κρεατινίνη ορού, πρωτεϊνουρία, υποκαλιμία, υπεργλυκαιμία, ολιγουρία συμπεριλαμβανομένης υπερκαλοπρωτεϊνουρίας και υπερτριγλυκεραιδίας, μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας, μειώσεις στην αιμοφάρση, στα λεμφοκύτταρα, στο ουδετερόφιλο και τα αιμοπετάλια)
- Λέμφωμα και καρκίνος του δέρματος
- Στειρότητα άρρενας
- Διαταραχές εμμήνου ρύσεως
- Ναυτία
- Νεφροτοξικότητα (σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη)
- Μη λοιμώδης πνευμονίτιδα (συμπεριλαμβανομένης διάμεσης πνευμονοπάθειας)
- Στοματικά έλκη
- Άλλος
- Παγκρεατίτιδα
- Περικαρδιακή συλλογή
- Περιφερικό οίδημα
- Υπερκαλιμική συλλογή
- Πνευμονία
- Πυρεξία
- Εξάνθημα
- Νεφρική δυσλειτουργία
- Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- Λοίμωξη του ουροποιητικού

¹ Certican[®] ΠΧΠ του HB, Afinitor[®] ΠΧΠ του HB, Votubia[®] ΠΧΠ του HB, Afinitor[®] ετικέτα των ΗΠΑ και Zorress[®] ετικέτα των ΗΠΑ. Ανατρέξτε στους ιστότοπους των MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu, και www.fda.gov για τις πιο πρόσφατες εκδόσεις αυτών των ΠΧΠ/ετικετών.

- Φλεβική θρομβοεμβολή
- Έμετος
- Επιπλοκές επούλωσης τραυμάτων (συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων τραυμάτων και λεμφοκίλης)

12.0 ΑΝΑΦΟΡΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ

Ο χρήστης ή/και ο ασθενής θα πρέπει να αναφέρουν οποιαδήποτε σοβαρά συμβάν που έχει συμβεί σε σχέση με το σύστημα στεφανιαίων στεντ με απευθείας email Everolimus XIENCE PRO™ στον κατασκευαστή και στην αρμόδια αρχή του ευρωπαϊκού κράτους μέλους στο οποίο είναι εγκατεστημένος ο χρήστης ή/και ο ασθενής.

13.0 ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΠΟΔΟΣΗΣ

Περίληψη της ασφάλειας και της κλινικής απόδοσης (SSCP) για αυτήν τη συσκευή είναι διαθέσιμη στη διεύθυνση <https://ec.europa.eu/tools/euamed>. Αναζητήστε τη συσκευή χρησιμοποιώντας το Βασικό UI-DI που παρέχεται στον Πίνακα 1-1. Αυτή είναι η τοποθεσία SSCP μετά την έναρξη της ευρωπαϊκής βάσης δεδομένων για ιατρικές συσκευές (EUAMED).

14.0 ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

14.1 Εξατομίκευση της θεραπείας

Οι κίνδυνοι και τα οφέλη που περιγράφονται ανωτέρω πρέπει να εξεταστούν για κάθε ασθενή πριν από τη χρήση μιας συσκευής από την οικογένεια EECSS XIENCE™. Ένας από τους παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την επιλογή του ασθενούς είναι ο κίνδυνος που ενέχει η χρήση της θεραπείας με αντιαποπλαστικά φάρμακα. Πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε εκείνους τους ασθενείς, οι οποίοι εμφάνισαν πρόσφατα ενεργή ιατρική ή έλαος στομάχου.

Πρέπει να χρησιμοποιούνται αντιαποπλαστικά φάρμακα σε συνδυασμό με το EECSS XIENCE, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του American College of Cardiology, American Heart Association, και Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (ACC/AHA/SCAI) και European Society of Cardiology (ESC). Οι ιατροί πρέπει να χρησιμοποιήσουν τις πληροφορίες από την ευρεία συλλογή κλινικών σταθείων για να στεντ XIENCE, σε συνδυασμό με την τρέχουσα βιβλιογραφία σχετικά με στεντ που απελευθερώνουν φάρμακο, τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, καθώς και τις συγκεκριμένες ανάγκες κάθε ασθενούς, για να καθορίσουν τη συγκεκριμένη αντιαποπλαστική/αντιπηκτική αγωγή που θα χρησιμοποιηθεί στους ασθενείς τους στο πλαίσιο γενικής πρακτικής.

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη διακοπή της θεραπείας (DAPT) συνιστούν και πρέπει να ακολουθούνται. Η απόφαση προσαρμογής ή οριστικής διακοπής της DAPT αποτελεί ευθύνη του θεράποντα ιατρού, λαμβάνοντας υπόψη την κατάσταση κάθε ασθενούς. Σε περίπτωση που απαιτείται μη αναμενόμενη προσωρινή ή οριστική διακοπή της DAPT οποιαδήποτε στιγμή ένα μήνα μετά την εμφύτευση του στεφανιαίου στεντ XIENCE, δεδομένα δύο ετών από τις κλινικές μελέτες με το στεφανιαίο στεντ XIENCE δείχνουν χαμηλά ποσοστά θρόμβωσης του στεντ, χωρίς να παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος θρόμβωσης του στεντ. Επιπρόσθετα, η οικογένεια στεντ XIENCE έχει δείξει χαμηλό ποσοστό θρόμβωσης του στεντ από 1-6 μήνες σε ασθενείς με HBR με διάμετρο 1 μιλιά (μόλις 28 ημέρες) DAPT μετά την PCI.

Είναι πολύ σημαντικό ο ασθενής να τηρήσει τις αντιαποπλαστικές συνταγές μετά την εμφύτευση. Η πρόωγη διακοπή του συνταγογραφούμενου αντιαποπλαστικού φαρμάκου μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερο κίνδυνο θρόμβωσης, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή θανάτου. Πριν από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI), εάν αναμένεται να διεξαχθεί χειρουργική ή οδοντιατρική διαδικασία που απαιτεί πρόωμη διακοπή της αντιαποπλαστικής αγωγής, ο ιατρός και ο ασθενής πρέπει να εξετάσουν προοδικτικά κατά πόσο ένα στεντ που απελευθερώνει φάρμακο και η σχετιζόμενη συνταγή αντιαποπλαστική αγωγή αποτελούν την καλύτερη επιλογή PCI. Μετά την PCI, εάν απαιτηθεί μια χειρουργική ή οδοντιατρική διαδικασία, οι κίνδυνοι και τα οφέλη της διαδικασίας πρέπει να αξιολογηθούν έναντι του πιθανού κινδύνου που σχετίζεται με πρόωμη διακοπή της αντιαποπλαστικής αγωγής.

Ασθενείς στους οποίους πρέπει να διακοπεί πρόωγη ή αντιαποπλαστική αγωγή κατόπιν σημαντικής ενεργού αμορργαλίας, πρέπει να παρακολουθούνται στενά για καρδιακά συμβάντα και αφού σταθεροποιηθούν, να ξαναρχίσουν την αντιαποπλαστική τους αγωγή όσο το δυνατόν συντομότερο σύμφωνα με την κρίση του θεράποντος ιατρού.

15.0 ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΛΙΝΙΚΟ ΓΙΑΤΡΟ

15.1 Έλεγχος πριν από τη χρήση

1. Επιθεωρήστε προσεκτικά τη στέια συσκευασία πριν την ανοίξετε και ελέγξτε για ζημία στον στείρο φραγμό. Μην το χρησιμοποιείτε αν έχει παρωσιστεί η στεριότητα της συσκευασίας.
2. Μην το χρησιμοποιείτε μετά την ημερομηνία «Χρήση έως».
3. Αποκόψτε το σκαυλάκι αλουμινίου και αφαιρέστε την εσωτερική σκαυλάκι. **Σημείωση:** Η εξωτερική επιφάνεια της εσωτερικής σκαυλάκι ΔΕΝ είναι στείρα. Ανοίξτε την εσωτερική σκαυλάκι και δώστε η τοποθετήστε το προϊόν στο στείρο πεδίο χρησιμοποιώντας άσηπη τεχνική.
4. Πριν χρησιμοποιήσετε το EECSS XIENCE PRO™^{TS}, αφαιρέστε το σύστημα προσεκτικά από τη συσκευασία και ελέγξτε το για τυχόν κάμψεις, στρεβλώσεις και άλλες βλάβες. Επαληθεύστε ότι το στεντ δεν εκτείνεται πέρα από τους ακτινοσκοπικούς δείκτες του μπαλονιού. Μην το χρησιμοποιείτε, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε ελαττώματα. Σε κάθε περίπτωση, μη χειρίζεστε, μην αγγίζετε και μην πιάνετε το στεντ, διότι κάτι τέτοιο πιθανόν να προκαλέσει ζημία στην επικάλυψη, μόνωση ή αποκόλληση του στεντ από το μπαλόνι χορήγησης.

Σημείωση: Σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια χρήσης του EECSS XIENCE PRO^{TS}, αν ο εγγύς ανιχνεύσει χαλβίνθινος άξονας έχει λυγιστεί ή στρεβλώσει, μην συνεχίζετε να χρησιμοποιείτε τον καθετήρα.

15.2 Απαιτούμενα υλικά

- Κατάλληλο αρτηριακό θηκάρι
- Κατάλληλος(α) οδηγός(α) καθετήρας(ες)
- 2–3 σύριγγες (10–20 cc)
- 1.000 u/500 cc ηπαρανιμένος φυσιολογικός ορός (HePNS)
- Περιστρεφόμενη αμοστική βαλβίδα με ελάχιστη εσωτερική διάμετρο (2,44 mm (0,096 ίντσες))
- Συρμάντιος οδηγός 0,36 mm (0,014 ίντσες) x 175 cm (ελάχιστο μήκος)
- Συσκευή ροής στρέψης
- Εισαγωγέας συρμάντιος οδηγού
- Σκιαρογραφικό αραιωμένο σε αναλογία 1:1 με ηπαρανιμένο φυσιολογικό ορό
- Συσκευή φυσικού αέρα
- Κατάλληλο μεγέθος μπαλόνι αγγειοπλαστικής για προδιαστολή
- Κατάλληλο μεγέθος μη ενδοτικό μπαλόνι αγγειοπλαστικής για μεταδιαστολή

- Τρίοδη στρόγγυα
- Κατάλληλα αντιπηκτικά και αντιαποπλαστικά φάρμακα

15.3 Προετοιμασία

15.3.1 Αφώρση συσκευασίας

Σημείωση: Το αλουμινένιο σκαυλάκι δεν αποτελεί στείρο φραγμό. Ο στείρος φραγμός είναι η εσωτερική κύρια σκαυλάκι (σκαυλάκι) μέσα στο αλουμινένιο σκαυλάκι. Μόνο το περιεχόμενο της εσωτερικής σκαυλάκι πρέπει να θεωρείται στείρο. Η εξωτερική επιφάνεια της εσωτερικής σκαυλάκι ΔΕΝ είναι στείρα.

1. Αφαιρέστε προσεκτικά το σύστημα χορήγησης από τον προστατευτικό σάλινα για προετοιμασία του συστήματος χορήγησης. Όταν χρησιμοποιείται ένα σύστημα ταχείας ανταλλαγής (RX), μη λυγίζετε και μη στρεβλώνετε τον υποσάλινα όταν τον αφαιρείτε.
2. Αφαιρέστε τον αέριονο και προϊόντας το το προστατευτικό θηκάρι του στεντ πιάνοντας τον καθετήρα πολύ κοντά στο στεντ (στο εγγύς μέρος όπου θα προσκολληθεί το μπαλόνι), και με το άλλο χέρι, πιάνετε το προστατευτικό του στεντ και αφαιρέστε το από εξωτερικά. Εάν αισθανθείτε ανυψώση αντίσταση κατά τη διάρκεια αφώρσης του αέριονο προϊόντας του, του θηκαρίου του στεντ, μη χρησιμοποιήσετε αυτό το προϊόν και αντικαταστήστε το με άλλο. Ακολουθήστε τη διαδικασία επιτοροφής προϊόντων για τη συσκευή που δεν χρησιμοποιήθηκε.

15.3.2 Έκπλυση του αυλού συρμάντιος οδηγού

1. Εκπλύνετε τον αυλό του συρμάντιος οδηγού με HePNS έως ότου βγει υγρό από την εγκοπή έξωδου του συρμάντιος οδηγού.

Σημείωση: Αποφύγετε τον χειρισμό του στεντ ενώ εκτελείτε έκπλυση του αυλού συρμάντιος οδηγού, διότι κάτι τέτοιο θα διαταράξει την τοποθέτηση του στεντ στο μπαλόνι.

15.3.3 Προετοιμασία του συστήματος χορήγησης

1. Προετοιμάστε τη συσκευή φυσικού αέρα/σύριγγα με αραιωμένο σκιαρογραφικό μέσο.
2. Συνδέστε τη συσκευή φυσικού αέρα/σύριγγα στην στήλη στήλη και προσαρτήστε τη στρόγγυα στη θύρα φυσικού αέρα του προϊόντας. Μη λυγίζετε τον υποσάλινα του προϊόντας κατά τη σύνδεση της συσκευής φυσικού αέρα/σύριγγα.
3. Με το άκρο προς τα κάτω, προσανατολίστε το σύστημα χορήγησης κάθεται.
4. Ανοίξτε τη στρόγγυα προς το σύστημα χορήγησης. Ασκήστε αρνητική πίεση επί 30 δευτερόλεπτα. Επαναφέρετε στο ουδότερο για να γεμίσει το σύστημα με σκιαρογραφικό.
5. Κλείστε τη στρόγγυα προς το σύστημα χορήγησης. Βγάλτε όλον τον αέρα από τη συσκευή φυσικού αέρα/σύριγγα.
6. Επαναλάβετε τα βήματα 3 έως 5, μέχρι να αφαιρείται όλος ο αέρας. Αν παραμείνουν φυσαλίδες, μη χρησιμοποιήστε το προϊόν.
7. Εάν χρησιμοποιήσετε σύριγγα, προσαρτήστε μια προετοιμασμένη συσκευή φυσικού αέρα στη στρόγγυα.
8. Ανοίξτε τη στρόγγυα προς το σύστημα χορήγησης.
9. Αφήστε στο ουδότερο.

Σημείωση: Κατά την εισαγωγή του συστήματος χορήγησης στο αγγείο, μην εφαρμόζετε αρνητική πίεση στο σύστημα χορήγησης. Κάτι τέτοιο μπορεί να προκαλέσει τη μετατόπιση του στεντ από το μπαλόνι.

Σημείωση: Εάν υπάρχει αέρας στον άξονα, επαναλάβετε, **Ενότητα 15.3.3 Προετοιμασία του συστήματος χορήγησης**, τα βήματα 3 έως 5, για να αποφύγετε την ανομοιομορφία έκπτυξης του στεντ.

15.4 Διαδικασία χορήγησης

1. Προετοιμάστε το σημείο πρόσβασης στο αγγειακό σύστημα με την κλασική τεχνική.
2. Η απόφαση για την προδιαστολή της βλάβης με μπαλόνι κατάλληλου μεγέθους πρέπει να βασίζεται στα χαρακτηριστικά του ασθενούς και της βλάβης. **Εάν εκτελεστεί προδιαστολή**, περνάστε το μήκος της προδιαστολής ή μπαλόνι PTCA για να αποφύγετε τη δημιουργία περιοχής τραυματισμού του αγγείου που βρίσκεται εκτός των ορίων του στεντ XIENCE PRO^{TS}.
3. Για βλάβες μεγάλου μήκους, επιλέξτε το μέγεθος του στεντ ώστε να ταιριάζει με τη διάμετρο του πιο περιφερικού τμήματος του αγγείου.

Σημείωση: Εάν επιλεγείτε μεταξύ δύο διαμέτρων στεντ για στενές βλάβες, επιλέξτε το στεντ με τη μικρότερη διάμετρο και φυσικού αέρα. Δείτε την ενότητα του προϊόντας σχετικά με τις πληροφορίες συμβατότητας.

4. Διατηρήστε οδόστρωση πίεση στη συσκευή φυσικού αέρα που συνδέεται στο σύστημα χορήγησης. Ανοίξτε την περιστρεφόμενη αμοστική βαλβίδα όσο το δυνατόν περισσότερο.
5. Φορτώστε ανδρόμοιο το σύστημα χορήγησης στο εγγύς τμήμα του συρμάντιος οδηγού ενώ διατηρείτε τη θέση του συρμάντιος οδηγού κατά μήκος της βλάβης-στόχου.
6. Προωθήστε προσεκτικά το σύστημα χορήγησης εντός του οδηγού καθετήρα και επάνω από τον συρμάντιο οδηγό προς τη βλάβη-στόχο. Όταν χρησιμοποιείται ένα σύστημα ταχείας ανταλλαγής (RX), να βεβαιωθείτε ότι διατηρείτε τον υποσάλινα ευθεία. Εξασφαλίστε ότι ο οδηγός καθετήρα είναι σταθερός προτού προωθήσετε το σύστημα στεντ εντός της στεφανιαίας αρτηρίας.
7. **Σημείωση:** Εάν αισθανθείτε ανυψώση αντίσταση προτού εξέλθει το στεντ από τον οδηγό καθετήρα, μην επιχειρήσετε να συνεχίσετε ακονώντας πίεση. Η αντίσταση ενδέχεται να υποδεικνύει κάποιο πρόβλημα και η χρήση υπερβολικής δύναμης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την καταστροφή ή τη μετατόπιση του στεντ. Διατηρήστε την τοποθέτηση του συρμάντιος οδηγού κατά μήκος της βλάβης και αφαιρέστε το σύστημα χορήγησης και τον οδηγό καθετήρα ως ενιαία μονάδα.
7. Προωθήστε το σύστημα χορήγησης επάνω από τον συρμάντιο οδηγό στη βλάβη-στόχο υπό άμεση ακτινοσκοπική απεικόνιση. Χρησιμοποιήστε τους ακτινοσκοπικούς δείκτες του μπαλονιού για να τοποθετήσετε το στεντ κατά μήκος της βλάβης. Διενεργήστε αγγειογραφία για να επιβεβαιώσετε τη θέση του στεντ. Εάν η θέση του στεντ δεν είναι βέλτιστη, πρέπει να επανατοποθετηθεί προσεκτικά ή να αφαιρείται (δείτε την **Ενότητα 15.6 Διαδικασία αφώρσης**). Οι δείκτες μπαλονιού υποδεικνύουν τόσο τα όρια του στεντ όσο και τους «ώμους» του μπαλονιού. Η έκπτυξη του στεντ δεν πρέπει να εκτελεστεί εάν το στεντ δεν έχει τοποθετηθεί σωστά στη βλάβη-στόχο.

Σημείωση: Εάν απαιτείται η αφώρση ενός συστήματος στεντ πριν από την έκπτυξη, βεβαιωθείτε ότι ο οδηγός καθετήρα έχει τοποθετηθεί ομοιόμορφα σε σχέση με το σύστημα χορήγησης του στεντ και αποσύρετε προσεκτικά το σύστημα χορήγησης του στεντ εντός του οδηγού καθετήρα. Εάν αισθανθείτε ανυψώση αντίσταση οποιαδήποτε στιγμή κατά την απόσυρση του στεντ προς τον οδηγό καθετήρα, το σύστημα χορήγησης του στεντ και ο οδηγός καθετήρας πρέπει να αφαιρούν ως ενιαία μονάδα. Αυτό θα πρέπει να γίνει υπό άμεση ακτινοσκοπική απεικόνιση.

8. Σφίξτε την περιστρεφόμενη αμοστική βαλβίδα. Το στεντ είναι τώρα έτοιμο να εκπτυθεί.

15.5 Διαδικασία έκπτυξης

ΠΡΟΣΟΧΗ: Ανατρέξτε στον Πίνακα 1-3: *In vitro* προδιαγραφές της συσκευής για διάμετρο στεντ, ονομαστική πίεση και RBP.

1. Πριν από την έκπτυξη, επιβεβαιώστε ξανά τη σωστή θέση του στεντ ως προς τη βλάβη-στόχο χρησιμοποιώντας τους ακτινοσκοπικούς δείκτες του μπαλονιού.
2. Εκπύξτε αργά το στεντ διαγευόμενα πίεση στο σύστημα χορήγησης σε προσαρμόζοντας τον 2 atm κάθε 5 δευτερόλεπτα, μέχρις ότου το στεντ να διασταλεί πλήρως. Εκτείνετε πλήρως το στεντ διαγευόμενα πίεση στην ονομαστική πίεση. Η αποδοτική πρακτική στοχεύει συνήθως σε αρχική πίεση έκπτυξης που θα επιτύχει αναλογία εσωτερικής διαμέτρου του στεντ σχεδόν 1,1 φορές τη διάμετρο του αγγείου αναφοράς.
3. Για βλάβες μεγάλου μήκους, επιλέξτε το μέγεθος του στεντ ώστε να ταιριάζει με τη διάμετρο του πιο περιφερικού τμήματος του αγγείου και διατελείτε το στεντ στην ονομαστική πίεση τουλάχιστον. Διατηρήστε την πίεση επί 30 δευτερόλεπτα. Εάν είναι απαραίτητο, μπορείτε να ασκήσετε ξανά πίεση ή να ασκήσετε πίεση για περισσότερο ώρα στο σύστημα χορήγησης, για να εξασφαλίσετε την πλήρη εναπόθεση του στεντ στο τοίχωμα της αρτηρίας.
4. Διατηρήστε την πίεση επί 30 δευτερόλεπτα για πλήρη επέκταση του στεντ. Κατά τη διάρκεια επέκτασης του στεντ πρέπει να χρησιμοποιηθεί ακτινοσκοπική απεικόνιση για να κριθεί σωστά η βέλτιστη διάμετρος του στεντ σε σύγκριση με τις εγγύς και περιφερικές διαμέτρους της γηγενούς στεφανιαίας αρτηρίας (διάμετρο αγγείου αναφοράς). Για τη βέλτιστη επέκταση και τη σωστή εναπόθεση του στεντ, απαιτείται το στεντ να βρίσκεται σε πλήρη επαφή με το αρτηριακό τοίχωμα.

Σημείωση: Δείτε την **Ενότητα 15.6 Διαδικασία αφώρσης** για οδηγίες σχετικά με την απόσυρση του συστήματος χορήγησης στεντ.

5. Εάν είναι απαραίτητο, μπορείτε να ασκήσετε ξανά πίεση ή να ασκήσετε πίεση για περισσότερο ώρα στο σύστημα χορήγησης, για να εξασφαλίσετε την πλήρη εναπόθεση του στεντ στο τοίχωμα της αρτηρίας.

Σημείωση: Μην υπερβαίνετε τη RBP των 16 atm (1,621 kPa) που αναγράφεται στην ενότητα.

6. Καλύψτε πλήρως όλη τη βλάβη και την περιοχή που θεραπεύεται με το μπαλόνι (συμπεριλαμβανομένων των διαστολών) με το στεντ XIENCE PRO^{TS}, αφήνοντας επαρκή κάλυψη για το στεντ εντός υγιούς ιστού εγγύς και περιφερικά της βλάβης.
7. Εξοφουσκώστε το μπαλόνι ακονώντας αρνητική πίεση στη συσκευή φυσικού αέρα/σύριγγα 30 δευτερόλεπτα. Βεβαιωθείτε για τη πλήρη εξοφουσκώση του μπαλονιού πριν επιχειρήσετε τη μετακίνηση του συστήματος χορήγησης εάν αισθανθείτε ανυψώση αντίσταση κατά τη διάρκεια απόσυρσης του συστήματος χορήγησης του στεντ, δώστε δέουσα προσοχή στη θέση του οδηγού καθετήρα.

Σημείωση: Δείτε την **Ενότητα 15.6 Διαδικασία αφώρσης** για οδηγίες σχετικά με την απόσυρση του συστήματος χορήγησης στεντ.

8. Επιβεβαιώστε τη θέση και την έκπτυξη του στεντ χρησιμοποιώντας τις τυπικές τεχνικές αγγειογραφίας. Για βέλτιστα αποτελέσματα, πρέπει να καλυφθεί ολόκληρο το στεφανιαίο αρτηριακό τμήμα από το στεντ. Κατά τη διάρκεια επέκτασης του στεντ πρέπει να χρησιμοποιηθεί ακτινοσκοπική απεικόνιση για να κριθεί σωστά η βέλτιστη διάμετρος διασταλμένου στεντ σε σύγκριση με τις εγγύς και περιφερικές διαμέτρους της στεφανιαίας αρτηρίας. Για βέλτιστη επέκταση, το στεντ πρέπει να βρίσκεται σε πλήρη επαφή με το αρτηριακό τοίχωμα. Η επαφή του στεντ με το τοίχωμα πρέπει να επαληθευτεί με τυπική αγγειογραφία, ενδαγγειακό υπέρηχο (IVUS) ή Τομογραφία Οπτικής Συνοχής (OCT).
9. Εάν το μέγεθος του εκπτυγμένου στεντ είναι ακόμη ανεπαρκές σε σχέση με τη διάμετρο αγγείου αναφοράς, μπορείτε να χρησιμοποιήσετε ένα μεγαλύτερο μπαλόνι για περαιτέρω επέκταση του στεντ. Εάν η αρχική αγγειογραφική εμφάνιση υποβαθμιστεί, το στεντ μπορεί να επεκταθεί περαιτέρω με έναν χαμηλό προφύ, υψηλής πίεσης, μη ενδοτικό καθετήρα διαστολής με μπαλόνι. Εάν χρειαστεί αυτό, το τμήμα που φέρει το στεντ πρέπει να επαναδιασχετιστεί προσεκτικά με έναν υπό πρότωση συρμάντιο οδηγό για να αποφευχθεί η διατάραξη της γεωμετρίας του στεντ. Τα εκπτυγμένα στεντ δεν πρέπει να έχουν διάσταση μικρότερη από την απαιτούμενη.

ΠΡΟΣΟΧΗ: Μη διατελείτε το στεντ πέρα από τα παρακάτω όρια.

Ονομαστική διάμετρος στεντ	Όριο διαστολής
2,0 mm – 3,25 mm	3,75 mm
3,5 mm – 4,0 mm	5,5 mm

10. Εάν χρειάζονται περισσότερα από ένα στεντ XIENCE PRO^{TS} για να καλυφθεί η βλάβη και η περιοχή που θεραπεύεται με μπαλόνι, συνιστάται, προς απόφυξη της πιθανότητας επαναστάσεως του κενού διαστήματος, να αλληλεπικαλύπτονται επαρκώς τα στεντ. Για να διασφαλιστεί ότι δεν υπάρχουν κενά διαστήματα μεταξύ των στεντ, οι ταινίες-δείκτες του μπαλονιού του δευτέρου στεντ XIENCE PRO^{TS} πρέπει να τοποθετηθούν εντός του εκπτυγμένου στεντ πριν από τη διαστολή.
11. Επιβεβαιώστε ξανά τη θέση του στεντ και τα αγγειογραφικά αποτελέσματα. Επαληθεύστε τα φυσικά μετρήσιμα όρια επηρεάζει η βέλτιστη έκπτυξη του στεντ.

15.6 Διαδικασία αφώρσης

Απόσυρση του καθετήρα χορήγησης του στεντ από το εκπτυγμένο στεντ:

1. Εξοφουσκώστε το μπαλόνι ακονώντας αρνητική πίεση στη συσκευή φυσικού αέρα/σύριγγα. Το εξοφουσκώμα μεγαλύτερων και μακρύτερων μπαλονιών θα διαρκέσει περισσότερο χρόνο (έως και 30 δευτερόλεπτα) σε σχέση με τα μικρότερα και κοντύτερα μπαλόνια. Επιβεβαιώστε το εξοφουσκώμα του μπαλονιού υπό ακτινοσκόπηση και περμεινέτε για άλλα 10–15 δευτερόλεπτα ακόμη.
2. Θέστε τη συσκευή φυσικού αέρα/σύριγγα «αρνητική» ή «ουδέτερη» πίεση.
3. Σταθεροποιήστε τη θέση του οδηγού καθετήρα ακριβώς έξω από το στεφανιαίο σύστημα και ακυρώστε τον στη θέση του. Διατηρήστε τη θέση του συρμάντιος οδηγού κατά μήκος του τμήματος στεντ.
4. Αφαιρέστε προσεκτικά το σύστημα χορήγησης του στεντ με αργή και σταθερή πίεση.
5. Σφίξτε την περιστρεφόμενη αμοστική βαλβίδα.

Εάν κατά την απόσυρση του καθετήρα χορήγησης του στεντ αισθανθείτε αντίσταση, ακολουθήστε τα παρακάτω βήματα για να βελτιώσετε την επανατοίχιση του μπαλονιού:

- Αναφουσκώστε το μπαλόνι έως την ονομαστική πίεση.
- Επαναλάβετε τα παραπάνω βήματα 1 έως 5.

Απόσυρση του συστήματος χορήγησης του στεντ, επιβεβαίωση έκπτυξης του στεντ:

1. Επιβεβαιώστε τη θέση και την έκπτυξη του στεντ χρησιμοποιώντας τις τυπικές τεχνικές αγγειογραφίας. Για βέλτιστα αποτελέσματα, πρέπει να καλυφθεί ολόκληρο το στεφανιαίο αρτηριακό τμήμα από το στεντ. Κατά τη διάρκεια επέκτασης του στεντ πρέπει να χρησιμοποιηθεί ακτινοσκοπική απεικόνιση για να κριθεί σωστά η

- βέλτιστη διάμετρος διασταλμένου στεντ σε σύγκριση με τις εγγύς και περιφερικές διαμέτρους της στεφανιαίας αρτηρίας. Για βέλτιστη επέκταση, το στεντ πρέπει να βρίσκεται σε πλήρη επαφή με το αρτηριακό τοίχωμα. Η επαφή του στεντ με το τοίχωμα πρέπει να επαληθευτεί με τυπική αγγειογραφία, ενδοαγγειακό υπέρηχο (IVUS) ή τομογραφία Οπτικής Συνοχής (OCT).
- Εάν χρειάζονται περισσότερα από ένα στεντ XIENCE PRO[®] για να καλυφθεί η βλάβη και η περιοχή που θεραπεύεται με μπαλόνι, συνιστάται, προς αποφυγή της πιθανότητας επαναστενώσης του κενού διαστήματος, να αλληλεπικαλύπτονται επαρκώς τα στεντ.
 - Για να διασφαλιστεί ότι δεν υπάρχουν κενά διαστήματα μεταξύ των στεντ, οι ταινίες-δείκτες του μπαλονιού του δεύτερου στεντ XIENCE PRO[®] πρέπει να τοποθετηθούν εντός του εκπτυγμένου στεντ πριν από τη διαστολή.
 - Επιβεβαιώστε ξανά τη θέση του στεντ και τα αγγειογραφικά αποτελέσματα για να αξιολογήσετε την περιοχή στην οποία τοποθετήθηκε το στεντ. Επαναλαμβάνετε τα φουσκώματα μέχρις ότου επιτευχθεί η βέλτιστη έκπτυξη του στεντ. Εάν χρειάζεται να γίνει διαστολή μετά την επέμβαση, διασφαλίστε ότι η τελική διάμετρος του στεντ ταιριάζει με τη διάμετρο του αγγείου αναφοράς. Βεβαιωθείτε ότι το τοίχωμα του στεντ βρίσκεται σε επαφή με το αρτηριακό τοίχωμα.

15.7 Διαστολή των τμημάτων του στεντ μετά την έκπτυξη

- Πρέπει να καταβληθεί κάθε προσπάθεια για να εξασφαλιστεί ότι το στεντ δεν παρουσιάζει μειωμένη διαστολή.
- Εάν το μέγεθος του εκπτυγμένου στεντ είναι ακόμη ανεπαρκές σε σχέση με τη διάμετρο του αγγείου, η εάν δεν έχει επιτευχθεί πλήρης επαφή με το αγγειακό τοίχωμα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα μεγαλύτερο μπαλόνι για να επεκταθεί το στεντ περαιτέρω. Το στεντ δύναται να επεκταθεί περαιτέρω χρησιμοποιώντας έναν χαμηλό προφίλ, υψηλής πίεσης, μη ενδοτικό καθετήρα διαστολής. Εάν χρειαστεί αυτό, το τμήμα που φέρει το στεντ πρέπει να επαναδιασχετεί προσεκτικά με έναν υπό πρόπτωση συμριμένο οδηγό για να αποφευχθεί η εκτόπιση του στεντ. Το μπαλόνι πρέπει να κεντραριστεί εντός του στεντ και δεν πρέπει να επεκτείνεται εκτός της περιοχής που φέρει το στεντ.

ΠΡΟΣΟΧΗ: Μην διαστέλλετε το στεντ πέρα από τα όρια που αναφέρονται στην Ενότητα 15.5 Διαδικασία έκπτυξης.

15.8 Κάρτα εμφύτευματος ασθενούς

Ο ιατρός ή το κέντρο υγειονομικής περιθαλψής θα ολοκληρώσει τα ακόλουθα βήματα στην κάρτα εμφύτευματος ασθενούς:

- Συμπληρώστε το αναγνωριστικό ασθενούς (μπροστινό μέρος της κάρτας), τις πληροφορίες του κέντρου υγειονομικής περιθαλψής ή του ιατρού, τη διεύθυνση και το τηλέφωνο επικοινωνίας, καθώς και την ημερομηνία εμφύτευσης στην κάρτα εμφύτευματος (πίσω μέρος της κάρτας).
- Εφαρμόστε τα αποσπώμενα αυτοκόλλητα από την ετικέτα του προϊόντος στην κάρτα.

Στον ασθενή πρέπει να παρέχεται **ολόκληρη** η κάρτα εμφύτευματος ασθενούς πριν πάρει εξιτήριο.

16.0 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕΙΡΩΝ SPIRIT και XIENCE

Το EECSS XIENCE PRO™ S βασίζεται στις συσκευές αναφοράς EECSS XIENCE V™, EECSS XIENCE PRIME™, EECSS XIENCE Xpedition™ και EECSS XIENCE Alpine™.

Το EECSS του XIENCE PRO[®] χρησιμοποιεί παρόμοια πλατφόρμα στεντ, την ίδια ακριβώς σύνθεση φαρμάκου επικάλυψης, το ίδιο ακριβές αρχικό φάρμακο, παρόμοιο ονομαστικό συνολικό περιεχόμενο φαρμάκου και τα ίδια ακριβώς υλικά επαφής του στεντ με το μπαλόνι με τα EECSS των XIENCE PRIME, XIENCE Xpedition και XIENCE Alpine.

Το EECSS του XIENCE PRO[®] διαφέρει από το EECSS του XIENCE Alpine ως προς το σύστημα χορήγησης του στεντ. Το σύστημα χορήγησης στεντ XIENCE PRO[®] χρησιμοποιεί την ίδια αρχή λειτουργίας και τα ίδια υλικά όπως και τα άλλα συστήματα στεντ ταχείας ανταλλαγής (RX) και οι καθετήρες διαστολής στεφανιαίας αρτηρίας της Abbott.

Σε σύγκριση με τα EECSS XIENCE V και EECSS XIENCE PRIME, το EECSS XIENCE PRO[®] έχει την ίδια προδιαγραφή ασφάλειας του στεντ, την ίδια τοποθέτηση του στεντ στο μπαλόνι ανάμεσα στους δείκτες μπαλονιού, παρόμοια κατανομή άκρου εισόδου και παρόμοιο μήκος κωνικότητας, για μεγέθη του στεντ XIENCE PRO[®] έως 28 mm μήκος. Με βάση την παρόμοια φύση του στεντ XIENCE PRO[®] με τα στεντ XIENCE PRIME και XIENCE V, η απόδοση του EECSS XIENCE PRO[®] μπορεί να προβλεφθεί ότι θα είναι παρόμοια με αυτήν του XIENCE V και XIENCE PRIME. Συνεπώς, τα δεδομένα κλινικών δοκιμών για τα στεντ XIENCE V και XIENCE PRIME συνοψίζονται σε αυτήν την ενότητα.

16.1 Κλινικές δοκιμές πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του στεντ XIENCE V έχει τεκμηριωθεί από μια σειρά κλινικών δοκιμών πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Η SPIRIT III RCT ήταν η πιλοτική τυχοσιωπημένη κλινική δοκιμή (RCT) που τεκμηρίωσε τη μη κατεπέρηξη του στεντ XIENCE V σε σύγκριση με το στεντ TAXUS[®] Express[®] (στεντ TAXUS). Η μελέτη SPIRIT IV είναι μια προοπτική, τυχοσιωπημένη, ενεργά ελεγχόμενη, μονά τυφλή, πολυκεντρική αξιολόγηση του στεντ XIENCE V σε σύγκριση με το στεντ TAXUS Express (στεντ TAXUS) στη θεραπεία έως και τριών *de novo* βλαβών μήκους ≤28 mm σε εγγενείς στεφανιαίες αρτηρίες με διάμετρο αγγείου αναφοράς (RVD) ≥2,5 mm έως ≤4,25 mm. Η μελέτη SPIRIT IV τεκμηρίωσε την αντεπάρταση του στεντ XIENCE V σε σύγκριση με το στεντ TAXUS Express. Το μητρώο SPIRIT Small Vessel (SV) είναι μια προοπτική, ενός σκέλους, ανοιχτής ετικέτας, πολυκεντρική μελέτη μητρώου στις Η.Π.Α. που τεκμηρίωσε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του στεντ XIENCE V διαμέτρου 2,25 mm. Η SPIRIT PRIME είναι μια προοπτική, ανοιχτής ετικέτας, πολυκεντρική μη τυχοσιωπημένη κλινική μελέτη με δύο σκέλη μελέτης που χρησιμοποίησε το κύριο μέγεθος των συστημάτων στεντ XIENCE PRIME και XIENCE PRIME LL που τεκμηρίωσε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των στεντ XIENCE PRIME και XIENCE PRIME LL. Πίνακας 16.1-1 έως 16.1-4 παρουσιάζουν τη σχεδίαση των δοκιμών, τα αγγειογραφικά αποτελέσματα (για μελέτες που απαιτούν αγγειογραφική παρακολούθηση) και τις κύριες κλινικές εκβάσεις στο 1 έτος από την τελευταία παρακολούθηση, αντίστοιχα.

Πίνακας 16.1-1: Σχεδίαση της σειράς κλινικών δοκιμών SPIRIT για XIENCE V (Πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά)

	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	Μητρώο SPIRIT Small Vessel	Κλινική δοκιμή SPIRIT PRIME	
				Μητρώο κύριου μεγέθους	Μητρώο βλάβης μεγάλου μήκους
Σχεδίαση/τύπος μελέτης	- Πολυκεντρική - Τυχοσιωπημένη - Μονά τυφλή - Ενεργά ελεγχόμενη	- Πολυκεντρική - Τυχοσιωπημένη - Μονά τυφλή - Ενεργά ελεγχόμενη	- Πολυκεντρική - Ανοιχτής ετικέτας - Μονού σκέλους	- Πολυκεντρική - Ανοιχτής ετικέτας - Μονού σκέλους	- Πολυκεντρική - Ανοιχτής ετικέτας - Μονού σκέλους
Αριθμός ασθενών που εντάχθηκαν	Σύνολο: 1.002 XIENCE V: 668 Ομάδα ελέγχου TAXUS Express: 334	Σύνολο: 3.690 XIENCE V: 2.460 Ομάδα ελέγχου TAXUS Express: 1.230 ¹	Σύνολο: 150 XIENCE V 2,25 mm	Σύνολο: 400 XIENCE PRIME	Σύνολο: 100 XIENCE PRIME
Θεραπεία	Έως δύο <i>de novo</i> βλάβες σε διαφορετικά επικαρδιακά αγγεία	Έως τρεις <i>de novo</i> βλάβες, το πολύ δύο βλάβες ανά επικαρδιακό αγγείο	Έως δύο <i>de novo</i> βλάβες σε διαφορετικά επικαρδιακά αγγεία	Έως δύο <i>de novo</i> βλάβες σε διαφορετικά επικαρδιακά αγγεία	Έως δύο <i>de novo</i> βλάβες σε διαφορετικά επικαρδιακά αγγεία
Μέγεθος βλάβης	RVD: ≥2,5 ≤3,75 mm Μήκος: ≤28 mm	RVD: ≥2,5 ≤4,25 mm ² Μήκος: ≤28 mm	RVD: ≥2,25 ≤2,50 mm Μήκος: ≤28 mm	RVD: ≥2,25 ≤4,25 mm Μήκος: ≤22 mm	XIENCE PRIME CS: RVD: ≥2,25 ≤4,25 mm Μήκος: ≤22 mm XIENCE PRIME LL: RVD: ≥2,5 ≤4,25 mm Μήκος: >22 mm και ≤32 mm
Κύριο καταληκτικό σημείο	Όψιμη απώλεια εντός του τμήματος στις 240 ημέρες	Αποτυχία βλάβης-στόχου λόγω ισχυμίας στο 1 έτος (συνδυασμός καρδιακού θανάτου, ΕΜ στο αγγείο-στόχο ή TLR λόγω ισχυμίας)	TLF (αποτυχία βλάβης-στόχου) στο 1 έτος	TLF (αποτυχία βλάβης-στόχου) στο 1 έτος	TLF (αποτυχία βλάβης-στόχου) στο 1 έτος
Σύνθετο κύριο καταληκτικό σημείο	TVF στις 270 ημέρες	Καμία	Καμία	Καμία	Καμία
Κλινική παρακολούθηση	30, 180, 240, 270 ημέρες, 1 έως 5 έτη	30, 180, 270 ημέρες, 1 έως 3 έτη	30, 240 ημέρες, 1 έως 3 έτη	30, 180 ημέρες, 1 έως 3 έτη	30, 180 ημέρες, 1 έως 3 έτη
Αγγειογραφική παρακολούθηση	240 ημέρες (N = 564)	Καμία	240 ημέρες (N = 69)	Καμία	Καμία

¹ Στο σκέλος του στεντ TAXUS, υπήρξε 1 ασθενής που έλαβε 1 στεντ TAXUS[®] Liberté[®].

² RVD ≥2,5 mm έως ≤3,75 mm και μεγέθη στεντ έως 3,5 mm, μέχρι την κυκλοφορία του TAXUS 4,0 mm στην αγορά.

Πίνακας 16.1-2: Αγγειογραφικά αποτελέσματα της σειράς κλινικών δοκιμών SPIRIT (Πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά)

Αγγειογραφικά αποτελέσματα	SPIRIT III RCT 240 ημέρες		SPIRIT Small Vessel 240 ημέρες
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	XIENCE V 2.25 mm (N = 69) (M = 69)
Όψιμη απώλεια εντός του στεντ (mm)	0,16 ± 0,41 (342)	0,30 ± 0,53 (158)	0,20 ± 0,40 (52)
Όψιμη απώλεια εντός του τμήματος (mm)	0,14 ± 0,39 (343)	0,26 ± 0,46 (158)	0,16 ± 0,41 (52)
Διαδική επαναστενώση εντός του στεντ	2,3% (8/343)	5,7% (9/158)	3,8% (2/52)
Διαδική επαναστενώση εντός του τμήματος	4,7% (16/344)	8,9% (14/158)	9,6% (5/52)

Σημειώσεις:

- Τα δεδομένα αποτελούν μέσο όρο (mm) ± SD ή % (n/N).
- Το N αντιπροσωπεύει τον συνολικό αριθμό ασθενών. Το M αντιπροσωπεύει τον συνολικό αριθμό βλαβών.
- Οι 240 ημέρες των μελετών SPIRIT III και SV περιλαμβάνουν χρονικό διάστημα παρακολούθησης (240 + 28 ημέρες).

Πίνακας 16.1-3: Κύριες κλινικές εκβάσεις 1 έτους της σειράς κλινικών δοκιμών SPIRIT (Πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά)

	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT Small Vessel	Κλινική δοκιμή SPIRIT PRIME	
	XIENCE V (N = 2.458)	TAXUS (N = 1.229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	XIENCE V 2,25 mm (N = 144)	Μητρώο κύριου μεγέθους (N = 401)	Μητρώο βλάβης μεγάλου μήκους (N = 104)
TLF	4,0% (97/2.416)	6,8% (81/1.195)	5,3% (35/655)	9,7% (31/319)	8,1% (11/136)	4,5% (18/399)	7,7% (8/104)
TVF	5,5% (134/2.416)	7,7% (92/1.195)	8,5% (56/655)	11,6% (37/319)	11,0% (15/136)	Δ/Ι	Δ/Ι
MACE	4,1% (98/2.416)	6,9% (82/1.195)	6,0% (39/655)	10,3% (33/319)	8,1% (11/136)	4,5% (18/399)	7,7% (8/104)
Θάνατος από κάθε αιτία	1,0% (25/2.416)	1,3% (15/1.195)	1,2% (8/657)	1,3% (4/320)	1,5% (2/136)	0,8% (3/399)	1,0% (1/104)
Καρδιακός θάνατος	0,4% (10/2.416)	0,4% (5/1.195)	0,8% (5/657)	0,9% (3/320)	1,5% (2/136)	0,3% (1/399)	0,0% (0/104)
EM	1,9% (45/2.416)	3,1% (37/1.195)	2,7% (18/655)	4,1% (13/319)	1,5% (2/136)	1,8% (7/399)	4,8% (5/104)
Καρδιακός θάνατος ή EM	2,2% (54/2.416)	3,3% (39/1.195)	3,4% (22/655)	4,7% (15/319)	2,9% (4/136)	2,0% (8/399)	4,8% (5/104)
TLR λόγω ισχαιμίας	2,3% (56/2.416)	4,6% (55/1.195)	3,4% (22/655)	5,6% (18/319)	5,1% (7/136)	2,5% (10/399)	2,9% (3/104)
TVR λόγω ισχαιμίας, όχι της βλάβης-στόχου	2,2% (54/2.416)	2,4% (29/1.195)	3,2% (21/655)	4,7% (15/319)	5,9% (8/136)	2,8% (11/399)	2,9% (3/104)
Θρόμβωση στεντ							
ARC (Βέβαση/Πιθανή)	0,29% (7/2.391)	1,10% (13/1.181)	0,9% (6/650)	0,6% (2/316)	1,5% (2/136)	0,5% (2/399)	0,0% (0/104)
ARC (Βέβαση)	0,3% (6/2.385)	0,8% (10/1.183)	0,8% (5/650)	0,3% (1/317)	0,7% (1/138)	0,5% (2/399)	0,0% (0/104)

Σημειώσεις:

- Όλες οι μετρήσεις που παρουσιάζονται σε αυτόν τον πίνακα αποτελούν μετρήσεις ασθενών. Οι ασθενείς απαριθμούνται μόνο μία φορά για κάθε συμβάν για κάθε χρονική περίοδο.
- Το 1 έτος περιλαμβάνει το χρονικό διάστημα παρακολούθησης (365 + 28 ημέρες) για όλες τις μελέτες.
- Το TLF περιλαμβάνει καρδιακό θάνατο, EM που οφείλεται σε TLR του αγγείου-στόχου και TLR λόγω ισχαιμίας. Οι μελέτες SPIRIT SV και PRIME χρησιμοποίησαν τον κλινικά ενδεδειγμένο ορισμό TLR αντί του TLR λόγω ισχαιμίας.
- Το TVF περιλαμβάνει καρδιακό θάνατο, EM, TLR και TVR λόγω ισχαιμίας, μη στοχευόμενη βλάβη. Οι μελέτες SPIRIT SV και PRIME χρησιμοποίησαν τον κλινικά ενδεδειγμένο ορισμό TLR και TVR αντί για τον ορισμό TLR και TVR λόγω ισχαιμίας, που χρησιμοποιήθηκε για τις δοκιμές SPIRIT II, SPIRIT III και SPIRIT IV.
- Οι MACE περιλαμβάνουν καρδιακό θάνατο, EM και TLR λόγω ισχαιμίας.

Πίνακας 16.1-4: Κύριες κλινικές εκβάσεις της σειράς κλινικών δοκιμών SPIRIT μετά την τελευταία παρακολούθηση (Πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά)

	SPIRIT IV 3 ετών		SPIRIT III RCT 5 ετών		SPIRIT Small Vessel 2 ετών	SPIRIT PRIME Κλινική δοκιμή 7 ετους	
	XIENCE V (N = 2.458)	TAXUS (N = 1.229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Μητρώο κύριου μεγέθους (N = 401)	Μητρώο βλάβης μεγέλου μήκους (N = 104)
TLF	9,5% (223/2.348)	11,9% (138/1.158)	13,4% (81/605)	20,6% (59/286)	8,3% (11/133)	4,5% (18/399)	7,7% (8/104)
TVF	13,3% (312/2.348)	14,5% (168/1.158)	20,3% (123/605)	26,6% (76/286)	12,0% (16/133)	Δ/Ι	Δ/Ι
MACCE	9,8% (231/2.348)	12,3% (142/1.158)	14,4% (87/605)	22,0% (63/286)	8,3% (11/133)	4,5% (18/399)	7,7% (8/104)
Θάνατος από κάθε αιτία	3,4% (81/2.348)	5,2% (60/1.158)	6,0% (37/621)	10,3% (31/300)	1,5% (2/133)	0,8% (3/399)	1,0% (1/104)
Καρδιακός θάνατος	1,4% (34/2.348)	1,9% (22/1.158)	2,7% (17/621)	4,3% (13/300)	1,5% (2/133)	0,3% (1/399)	0,0% (0/104)
EM	3,1% (73/2.348)	4,7% (55/1.158)	4,6% (28/605)	7,0% (20/286)	1,5% (2/133)	1,8% (7/399)	4,8% (5/104)
Καρδιακός θάνατος ή EM	4,5% (105/2.348)	6,0% (70/1.158)	7,1% (43/605)	11,2% (32/286)	3,0% (4/133)	2,0% (8/399)	4,8% (5/104)
TLR λόγω ισχαιμίας	6,3% (148/2.348)	7,9% (92/1.158)	8,9% (54/605)	12,9% (37/286)	5,3% (7/133)	2,5% (10/399)	2,9% (3/104)
TVR λόγω ισχαιμίας, όχι της βλάβης-στοχου	5,6% (132/2.348)	5,4% (63/1.158)	8,8% (53/605)	11,9% (34/286)	6,8% (9/133)	2,8% (11/399)	2,9% (3/104)
Θρόμβωση στεντ							
ARC (Βέβαση/Πιθανή)	0,62% (14/2.263)	1,73% (19/1.098)	1,5% (9/582)	1,9% (5/268)	1,5% (2/132)	0,5% (2/399)	0,0% (0/104)
ARC (Βέβαση)	0,49% (11/2.263)	1,28% (14/1.098)	1,2% (7/582)	0,7% (2/268)	0,8% (1/132)	0,5% (2/399)	0,0% (0/104)

- Σημειώσεις:**
- Όλες οι μετρήσεις που παρουσιάζονται σε αυτόν τον πίνακα αποτελούν μετρήσεις ασθενών. Οι ασθενείς απαριθμούνται μόνο μία φορά για κάθε συμβάν για κάθε χρονική περίοδο.
 - Τα δεδομένα περιλαμβάνουν το χρονικό διάστημα παρακολούθησης + 28 ημέρες για όλες τις μελέτες.
 - Το TLF περιλαμβάνει καρδιακό θάνατο, EM που οφείλεται σε TLR του αγγείου-στόχου και TLR λόγω ισχαιμίας. Οι μελέτες SPIRIT SV και PRIME χρησιμοποίησαν τον κλινικά ενδεδειγμένο ορισμό TLR αντί του TLR λόγω ισχαιμίας.
 - Το TVF περιλαμβάνει καρδιακό θάνατο, EM, TLR και TVR λόγω ισχαιμίας, μη στοχευόμενη βλάβη.
 - Οι MACCE περιλαμβάνουν καρδιακό θάνατο, EM και TLR λόγω ισχαιμίας.

16.2 Κλινικές μελέτες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά

Η μελέτη XIENCE V USA ήταν μια προοπτική, πολυκεντρική μελέτη που υπαγορεύθηκε από τον FDA (Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων στις Η.Π.Α.) μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά για να αξιολογήσει τη συνεχή ασφάλεια και αποδοτικότητα του EECSS XIENCE V σε πραγματικές συνθήκες, μετά την εμπορική διάθεσή του στις Η.Π.Α., και για να υποστηρίξει επίσης την πρωτοβουλία του FDA DAPT. Ο στόχος της μελέτης μονού σκέλους SPIRIT V Single Arm Study (SAS) ήταν να συνεχίσει την αξιολόγηση της απόδοσης των EECSS XIENCE V στη θεραπεία των ασθενών με *de novo* βλάβες της στεφανιαίας αρτηρίας. Το XIENCE V India είναι ένα προοπτικό, πολυκεντρικό μητρώο παρατήρησης, ανοικτής θεραπείας, ενός σκέλους, για την αξιολόγηση της συνεχιζόμενης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας των EECSS XIENCE V κατά τη διάρκεια της εμπορικής χρήσης τους σε πραγματικές συνθήκες στην Ινδία. Πίνακας 16.2-1 έως 16.2-2 περιλαμβάνουν σχέδια κλινικών δοκιμών, κύρια κλινικά αποτελέσματα στο έτος 1 και από την τελευταία παρακολούθηση, αντίστοιχα.

Τα αποτελέσματα από αυτές τις κλινικές δοκιμές, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, απέδειξαν την ασφάλεια και την αποδοτικότητα των EECSS XIENCE V σε πραγματικές συνθήκες. Επίσης, τα EECSS XIENCE V βελτίωσαν τις αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις (που συμπεριελάμβαναν καλύτερη ποιότητα ζωής, μειωμένη συχνότητα στηθάγχης, βελτιωμένη σταθερότητα στηθάγχης και μειωμένο περιορισμό σωματικών δραστηριοτήτων) στους 6 μήνες, ενώ οι βελτιώσεις διατηρήθηκαν επί 1 έτος σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

Πίνακας 16.2-1: Σχεδίαση της σειράς κλινικών δοκιμών SPIRIT και XIENCE V (Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά)

	Κοόρτη φάσης I XIENCE V USA	Κοόρτη μακροχρόνιας παρακολούθησης XIENCE V USA	Κοόρτη AV-DAPT XIENCE V USA	Μελέτη μονού σκέλους (SAS) SPIRIT V	XIENCE V India
Σχεδίαση/τύπος μελέτης	• Πολυκεντρική • Προοπτική • Μονού σκέλους	• Πολυκεντρική • Προοπτική • Μονού σκέλους	• Πολυκεντρική • Τυχαιοποιημένη • Διπλά τυφλή • Ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο	• Πολυκεντρική • Προοπτική • Μονού σκέλους	• Πολυκεντρική • Προοπτική • Μονού σκέλους
Αριθμός ασθενών που εντάχθηκαν	8.040	4.663	868	2.663	977
Θεραπεία	Τυπική φροντίδα κέντρου	Τυπική φροντίδα κέντρου	Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε θειονουπιδιδίνη είτε θεραπεία με εικονικό φάρμακο για άλλους 18 μήνες μαζί με ασπιρίνη	Μια <i>de novo</i> εγγενής βλάβη-στόχος ανά μείζον επικαρδιακό αγγείο ή πλευρικό κλάδο το μέγιστο (χωρίς προηγούμενη εμφύτευση στεντ, χωρίς προηγούμενη βραχυθεραπεία), 4 προγραμματισμένα στεντ με απελευθέρωση everolimus το μέγιστο	Τυπική φροντίδα κέντρου
Μέγεθος βλάβης	Κανέναν αγγειογραφικός περιορισμός			RVD = $\geq 2,25$ $\leq 4,0$ mm Μήκος ≤ 28 mm με οπτική αξιολόγηση	Κανέναν αγγειογραφικός περιορισμός
Κύριο καταληκτικό σημείο	Βέβαιη και πιθανή θρόμβωση στεντ κατά ARC έως το 1 έτος	Βέβαιη και πιθανή θρόμβωση στεντ κατά ARC από το έτος 1 έως 5	MACE (συνδυασμός περιπτώσεων θανάτου από κάθε αιτία, EM και εγκεφαλικού) 12–33 μήνες	Σύνθετο ποσοστό θανάτου από κάθε αιτία, EM, TVR στις 30 ημέρες	Θρόμβωση στεντ κατά ARC (βέβαιη/πιθανή) 1 έτος και ετησίως για 3 έτη
Σύνθετο κύριο καταληκτικό σημείο	Καρδιακός θάνατος ή EM στο 1 έτος	Καρδιακός θάνατος ή κάθε EM από το έτος 1 έως 5	ARC αίγουρο και πιθανό ST 12–33 μήνες	Καμία	Καρδιακός θάνατος και κάθε EM στο 1 έτος
Κλινική παρακολούθηση	14, 30, 180 ημέρες και 1 έτος	2, 3 και 4 έτη	15, 24, 30, και 33 μήνες	30 ημέρες και 1 και 2 έτη	14, 30, 180 ημέρες και 1, 2, και 3 έτη
Αγγειογραφική παρακολούθηση	Καμία	Καμία	Καμία	Καμία	Καμία

Πίνακας 16.2-2: Κύριες κλινικές εκβάσεις των κλινικών δοκιμών των σειρών SPIRIT και XIENCE V (Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά)

	XIENCE V USA Φάσης I 1 έτους	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V India	
	XIENCE V (N = 8.040)	XIENCE V (N = 2.663)	XIENCE V (N = 2.663)	XIENCE V (N = 990)	XIENCE V (N = 990)
TLF (ARC)	9,4% (707/7.522)	5,25% (138/2.627)	7,49% (192/2.562)	2,4% (24/986)	3,4% (32/942)
TLF	6,8% (513/7.505)	Δ/Ι	Δ/Ι	Δ/Ι	Δ/Ι
Θάνατος από κάθε αιτία, EM (ARC) και TVR	Δ/Ι	7,04% (185/2.627)	10,34% (265/2.562)	Δ/Ι	Δ/Ι
Καρδιακός θάνατος ή EM (ARC)	7,2% (545/7.522)	4,23% (111/2.627)	5,74% (147/2.562)	1,9% (19/986)	2,8% (26/942)
Καρδιακός θάνατος ή EM	3,3% (249/7.505)	Δ/Ι	Δ/Ι	Δ/Ι	Δ/Ι
TLR	4,6% (349/7.522)	1,90% (50/2.627)	3,04% (78/2.562)	1,2% (12/986)	1,5% (14/942)
TVR, όχι TLR	2,3% (176/7.522)	1,45% (38/2.627)	2,26% (58/2.562)	0,1% (1/986)	0,1% (1/942)
Θάνατος από κάθε αιτία	2,6% (194/7.522)	1,71% (45/2.627)	2,97% (76/2.562)	0,9% (9/986)	1,7% (16/942)
Καρδιακός θάνατος	1,4% (108/7.522)	1,10% (29/2.627)	1,87% (48/2.562)	0,9% (9/986)	1,7% (16/942)
Όλα τα EM (ARC)	6,3% (47.5/7.522)	3,54% (93/2.627)	4,45% (114/2.562)	1,3% (13/986)	1,6% (15/942)
Κάθε EM	2,2% (162/7.505)	Δ/Ι	Δ/Ι	Δ/Ι	Δ/Ι
Θρόμβωση στεντ					
ARC (Βέβαση/Πιθανή)	0,81% (60/7.380)	0,65% (17/2.607)	0,79% (20/2.523)	0,51% (5/986)	0,53% (5/939)
ARC (Βέβαση)	0,54% (40/7.380)	Δ/Ι	Δ/Ι	0,41% (4/986)	0,43% (4/939)

Σημειώσεις:

- Όλες οι μετρήσεις που παρουσιάζονται σε αυτόν τον πίνακα αποτελούν μετρήσεις ασθενών. Οι ασθενείς απαριθμούνται μόνο μια φορά για κάθε συμβάν για κάθε χρονική περίοδο.
- Τα δεδομένα 1 έτους της δοκιμής XIENCE V USA περιλαμβάνουν χρονικό διάστημα 42 ημερών ή διάστημα έως την ημερομηνία τυχαίοποίησης εάν συνέβη νωρίτερα από 407 ημέρες για τη φάση δεύτερης συμμετοχής. Τα δεδομένα 1 έτους της μελέτης XIENCE V India περιλαμβάνουν ένα χρονικό διάστημα 47 ημερών. Τα δεδομένα 1 έτους της μελέτης SPIRIT V περιλαμβάνουν ένα χρονικό διάστημα 28 ημερών.
- Τα δεδομένα 2 ετών της μελέτης SPIRIT V περιλαμβάνουν ένα χρονικό διάστημα 28 ημερών. Τα δεδομένα 2 ετών της μελέτης XIENCE V India περιλαμβάνουν ένα χρονικό διάστημα 47 ημερών.
- Το TLF (ARC) περιλαμβάνει καρδιακό θάνατο, EM που οφείλεται στο αγγείο-στόχο (σύμφωνα με τον ορισμό ARC), κλινικά ενδεκνυμένο TLR. Το TLF περιλαμβάνει καρδιακό θάνατο, EM που οφείλεται στο αγγείο-στόχο (σύμφωνα με τον ορισμό του πρωτοκόλλου), κλινικά ενδεκνυμένο TLR.

16.3 Ένδειξη DAPT ενός μηνός (έως και 28 ημέρες)

Η ασφάλεια που στεντ XIENCE σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας (HBR) που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 1 μήνα (έως 28 ημέρες) διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (DAPT) μετά την PCI προσδιορίστηκε στη δοκιμή XIENCE 28.

Η δοκιμή XIENCE 28 είναι μια προοπτική, απλή, πολυκεντρική, ανοιχτής ετικέτας, μη τυχαίοποιημένη δοκιμή για την αξιολόγηση της ασφάλειας διτλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής 1 μήνα (DAPT) (μόλις 28 ημερών) σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας (HBR) που υποβλήθηκαν σε PCI με το στεντ XIENCE. Οι ασθενείς ήταν επιλεγμένοι για συμπερίληψη στη δοκιμή XIENCE 28 εάν πληρούσαν κλινικά κριτήρια ενδεικτικά HBR και, εάν κατά τη γνώμη του παραπεμπόντος γιατρού, ο κίνδυνος μειζόνος αιμορραγίας με περισσότερο από 1 μήνα DAPT υπερβάνετο το αντιθρομβωτικό όφελος. Για να θεωρηθούν ως HBR, οι ασθενείς έπρεπε να πληρούν τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: α) ηλικία >75 ετών, β) κλινική ένδειξη για χρόνια αντιπηκτική αγωγή (τουλάχιστον 6 μήνες), γ) ιστορικό μείζονος αιμορραγίας που απαιτεί ιατρική φροντίδα εντός 12 μηνών από την αρχική διαδικασία, δ) ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου (είτε ισχαιμικό είτε αιμορραγικό), ε) νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ≥2,0 mg/dl) ή δυσλειτουργία (εξαρτάται από αιμοκάθαρση), στ) συστηματικές καταστάσεις που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (π.χ. αιματολογικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένου του μώλωδα ή τρέχουσας θρομβοκυταροπενίας που ορίζεται ως αριθμός αιμοπεταλίων <100.000/mm³, η) οποιαδήποτε γνωστή διαταραχή πήξης που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας), θ) αναμία με αιμοσφαιρίνη <11 g/dl. Το στεντ XIENCE εμφυτεύθηκε σύμφωνα με την τυπική φροντίδα του κέντρου. Δεν υπήρχε αγγειογραφικός περιορισμός στο μήκος της βλάβης, αλλά το μεγαλύτερο επιτρεπόμενο στεντ XIENCE στη δοκιμή ήταν 38 mm. Η κλινική παρακολούθηση πραγματοποιήθηκε για 1 μήνα, 3 μήνες, 6 μήνες και 12 μήνες.

Η δοκιμή XIENCE 28 περιλάμβανε 58 κέντρα στις Ηνωμένες Πολιτείες και τον Καναδά (XIENCE 28 USA) και 52 κέντρα εκτός των ΗΠΑ (το XIENCE 28 Global περιελάμβανε κέντρα στην Ευρώπη και την Ασία). Συνολικά 1.605 ασθενείς με HBR υποβλήθηκαν σε PCI με το στεντ XIENCE και ήταν σε DAPT (ισπιρίνη + Αναστολέας υποδοχέα P2Y12) για τον πρώτο μήνα (μόλις 28 ημέρες) μετά την αρχική επέμβαση. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν ως «καθαροί 1 μήνα» και ήταν επιλεγμένοι να διακοθούν το P2Y12 σε 1 μήνα και να συνεχίσουν τη μονοθεραπεία με ισπιρίνη μέχρι το τέλος της μελέτης, εάν ήταν χωρίς συμβάντα (χωρίς εμφόρηση του μυοκαρδίου, επαναλαμβανόμενη στεφανιαία επαναγγείωση, εγκεφαλικό επεισόδιο ή οριστική/τις/θανάτο θρόμβωση στεντ) και συμβατή με DAPT (ορίζεται ως μη διακοπή > 7 διαδοχικές ημέρες) κατά τον πρώτο μήνα μετά τη διαδικασία.

Ο στόχος της δοκιμής ήταν να δείξει τη μη κατωτερότητα του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου θανάτων από κάθε αιτία ή όλα τα εμφόραγμα μυοκαρδίου (EM, τροποποιημένο ARC) από 1 έως 6 μήνες μετά την εμφύτευση του στεντ XIENCE σε ασθενείς με HBR που έλαβαν DAPT 1 μηνός, σε σύγκριση με έναν ιστορικό μάρτυρα, που έλαβε θεραπεία με DAPT για έως και 12 μήνες, μετά από διαστρωμάτωσης της βαθμολογίας τάσης (PS). Η μέθοδος διαστρωμάτωσης της βαθμολογίας τάσης (PS) χρησιμοποιήθηκε για να παρέχει μια δίκαιη σύγκριση μεταξύ του XIENCE 28 και του ιστορικού μάρτυρα XIENCE V USA (XV USA). Οι ασθενείς του XIENCE 28 και του XV USA υποβλήθηκαν σε πέντε στρώματα με βάση την PS που υπολογίστηκε από τα χαρακτηριστικά τους κατά την έναρξη. Στους ασθενείς με παρόμοια PS χορηγήθηκαν το ίδιο στρώμα. Στη συνέχεια υπολογίστηκαν τα ποσοστά συμβάντων για κάθε στρώμα. Το κύριο δευτερόνιο καταληκτικό σημείο ήταν να δείξει την ανωτερότητα της DAPT 1 μηνός για μείζονα αιμορραγία (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] τύπου 2-5) από 1 έως 6 μήνες μετά την εμφύτευση του στεντ XIENCE σε ασθενείς με HBR, σε σύγκριση με τον ιστορικό μάρτυρα XV USA μετά από διαστρωμάτωση PS.

Βασικά χαρακτηριστικά ασθενούς και βλάβης στη δοκιμή XIENCE 28 Καθαρός πληθυσμός 1 μηνός

Από τους 1.392 καθαρούς στον 1 μήνα ασθενείς, το 32,5% ήταν γυναίκες και η μέση ηλικία ήταν 76 ετών. Όσον αφορά τα κριτήρια HBR, το 68,2% ήταν 75 ετών και άνω, το 47,4% είχε νεφρική ανεπάρκεια, το 44,4% λάμβανε αντιπηκτικό από το στόμα, το 10,4% είχε ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, το 3,3% είχε ιστορικό μείζονος αιμορραγίας, το 14,5% είχε αναμία και το 2,3% είχε θρομβοκυταροπενία. Οι παράγοντες κινδύνου που έχουν υψηλό επιπολασμό συμπεριλαμβαναν υπέρταση (84,7%) και διαβητοπαθεια (67,5%). Όσον αφορά την καρδιακή κατάσταση, το 34,1% των ασθενών εμφάνισαν οξεί στεφανιαίο σύνδρομο (ACS) (εμφόραγμα του μυοκαρδίου χωρίς αύξηση του ημίσματος ST [NSTEMI] ή ασταθή στηθάγχη) και το 65,9% έπασχε από χρόνιο στεφανιαίο σύνδρομο. Η πλειοψηφία των ασθενών (80,3%) είχε υποβληθεί σε θεραπεία μείζονα βλάβης και το μέσο συνολικό μήκος του στεντ ανα ασθενή ήταν 27,2 ± 14,4 mm.

Ανάλυση κύριου καταληκτικού σημείου

Το κύριο καταληκτικό σημείο επιτεύχθηκε αποδεκνυόμενος ότι το στεντ XIENCE είναι ασφαλές σε ασθενείς με HBR που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 1 μήνα (έως 28 ημέρες) DAPT μετά από PCI. Με βάση τον αριθμό των ασθενών και τα ποσοστά που παρατηρήθηκαν σε κάθε στρώμα, τα αποτελέσματα δείχνουν μια τιμή μη κατωτερότητας p στα 0,0005, που πληροί το προκαθορισμένο επίπεδο σημαντικότητας των 0,025. Το μέσο ποσοστό διαστρωμάτωσης PS 1–6 μηνών για κάθε θάνατο/κάθε EM σε καθαρούς ασθενείς 1 μηνός ήταν 3,5% στη δοκιμή XIENCE 28 έναντι 4,3% στον ιστορικό μάρτυρα XV USA (Πίνακας 16.3-1). Αυτό αποδεικνύει ότι το σύνθετο ποσοστό 1–6 μηνών κάθε θανάτου/κάθε EM για το σχήμα DAPT 1 μηνός είναι μη κατώτερο από το προτενόμενο σχήμα DAPT 12 μηνών στον ιστορικό έλεγχο.

Ανάλυση δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου

Η μέθοδος στρωματοποίησης PS χρησιμοποιήθηκε επίσης για τη σύγκριση του σκέλους δοκιμής XIENCE 28 με τον ιστορικό έλεγχο για το καταληκτικό σημείο αιμορραγίας BARC 2–5. Με βάση τον αριθμό των ασθενών και τα ποσοστά που παρατηρήθηκαν σε κάθε στρώμα, τα αποτελέσματα δείχνουν μια τιμή ανωτερότητας p 0,1888, που δεν πληρούσε το προκαθορισμένο επίπεδο σημαντικότητας 0,025. Αν και δεν επιτεύχθηκε το επίπεδο σημαντικότητας, το μέσο ποσοστό στρωματοποιημένης PS 1–6 μηνών της αιμορραγίας BARC 2–5, σε καθαρούς ασθενείς 1 μηνός, ήταν αριθμητικά χαμηλότερο στη δοκιμή XIENCE 28 σε σύγκριση με τον ιστορικό μάρτυρα (4,9% έναντι 5,9%, Πίνακας 16.3-1).

Πίνακας 16.3-1: Αποτελέσματα κύριων και ισχυρών δευτερεύοντων καταληκτικών σημείων – Κάθε θάνατος/Κάθε EM και αιμορραγία BARC 2–5 από 1–6 μήνες σε καθαρούς ασθενείς 1 μηνός

	XIENCE 28 Καθαροί ασθενείς 1 μηνός (N = 1.392)	XIENCE V USA Καθαροί ασθενείς 1 μηνός (N = 1.411)	Τιμή p
Κάθε θάνατος/Κάθε EM	3,5%	4,3%	0,0005*
Αιμορραγία BARC 2–5	4,9%	5,9%	0,1888**

* Τιμή p μη κατωτερότητας, περιθώριο μη κατωτερότητας και το μονόπλευρο επίπεδο σημαντικότητας είναι 2,5% και 0,025 αντίστοιχα.
** Τιμή p ανωτερότητας, το επίπεδο σημαντικότητας ανωτερότητας είναι 0,025.

Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία που αναλύθηκαν στη δοκιμή XIENCE 28 περιελάμβαναν αιμορραγία BARC 3–5 και θρόμβωση στεντ από 1–6 μήνες σε καθαρούς ασθενείς 1 μηνός.

Αν και δεν έχει προκαθοριστεί, η μεθοδολογία στρωματοποίησης PS χρησιμοποιήθηκε για να παρέχει μια δίκαιη σύγκριση των ποσοστών αιμορραγίας BARC 3–5 μεταξύ της δοκιμής XIENCE 28 και του ιστορικού ελέγχου XV USA. Αυτή η ανάλυση προτείνει καλύτερα αποτελέσματα αιμορραγίας που σχετίζονται με DAPT 1 μηνός, σε σύγκριση με DAPT 12 μηνών. Το μέσο ποσοστό στρωματοποιημένης PS 1–6 μηνών αιμορραγίας BARC 3–5 σε καθαρούς ασθενείς 1 μηνός ήταν σημαντικά χαμηλότερο στη δοκιμή XIENCE 28 σε σύγκριση με τον ιστορικό μάρτυρα (2,2% έναντι 4,5%, Πίνακας 16.3-2).

Πίνακας 16.3-2: Ανάλυση στρωματοποιημένης PS αιμορραγίας BARC 3–5 από 1–6 μήνες σε καθαρούς ασθενείς 1 μηνός

	XIENCE 28 Καθαροί ασθενείς 1 μηνός (N = 1.392)	XIENCE V USA Καθαροί ασθενείς 1 μηνός (N = 1.411)	Τιμή p*
Αιμορραγία BARC 3–5 (μέσος ρυθμός στρωματοποιημένης PS)	2,2%	4,5%	0,0156

* Τιμή p ανωτερότητας, το επίπεδο σημαντικότητας ανωτερότητας είναι 0,025. Ανάλυση ad-hoc.

Το οριστικό/τις/θανάτο ποσοστό χωρίς στρωματοποιημένη PS για θρόμβωση στεντ από 1–6 μήνες, σε καθαρούς ασθενείς 1 μηνός, ήταν 0,3% τόσο στη δοκιμή XIENCE 28 όσο και στις ομάδες ιστορικού μάρτυρα (Πίνακας 16.3-3)

Πίνακας 16.3-3: Θρόμβωση στεντ από 1–6 μήνες σε καθαρούς ασθενείς 1 μηνός (χωρίς στρωματοποιημένη PS)

	XIENCE 28 Καθαροί ασθενείς 1 μηνός (N = 1.392)	XIENCE V USA Καθαροί ασθενείς 1 μηνός (N = 1.411)
Βέβαση/τις/θανάτο θρόμβωση στεντ κατά ARC	0,3%	0,3%

17.0 ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΒΕΞΗΣ

Στρίβο – Η συσκευή αυτή είναι απειριωμένη με αέριο οξείδιο του αιθιλενίου. Μη πυρετογόνο. Μη χρησιμοποιείτε το προϊόν, εάν η συσκευασία είναι ανοιχτή ή κατεστραμμένη.

Αυτή η συσκευή μής χρήσης δεν μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί σε άλλον ασθενή, διότι δεν έχει σχεδιαστεί για να λειτουργεί όπως ενδέκνεται μετά την πρώτη χρήση. Οι αλλαγές στα μηχανικά, φυσικά ή/και χημικά χαρακτηριστικά που συμβαίνουν υπό συνθήκες επαναλαμβανόμενης χρήσης, καθαρισμού ή/και επανασποτίωσης ενδέχεται να διακυβεύσουν την ακεραιότητα της σχεδίασης ή/και των υλικών, οδηγώντας σε μόλυνση λόγω των στενών διάκενων ή/και διαστημάτων, και με μείωσών την ασφάλεια ή/και την απόδοση της συσκευής. Η απουσία της αρχικής σήμανσης ενδέχεται να οδηγήσει σε κακή χρήση και να εμποδίσει την εγκλινοσότητα. Η απουσία της αρχικής συσκευασίας ενδέχεται να οδηγήσει σε βλάβη της συσκευής, απώλεια στεριότητας και κίνδυνο τραυματισμού του ασθενούς ή/και του χρήστη.

Περιεχόμενο – Ένα (1) σύστημα στεφανιαίου στεντ με απειλευθέρωση Everolimus XIENCE PRO™.

Φύλαξη – Φυλάσσεται σε ξηρό, σκοτεινό και δροσερό μέρος. Να προστατεύεται από το φως. Να μην αφιεραιτεί από το κουτί μέχρι να είναι έτοιμο για χρήση. Φυλάσσεται στους 25 °C (77 °F), επιτρεπόμενες διακυμάνσεις θερμοκρασίας 15-30 °C (59-86 °F).

XIENCE PRO™S

جهاز الدعامات التاجية المستخرجة للعقار Everolimus
معلومات لمقدمي الصفات الطبية

جدول المحتويات

وصف الجهاز	1.0
الجدول 1-1: اسم المنتج وأحجامه	
الجدول 2-2: تركيب الدعامات وغلاف دعامات الشرايين التاجية المستخرجة للعقار XIENCE PRO®S Everolimus	
الجدول 3-1: مواصفات الجهاز <i>in vitro</i>	
دواعي الاستعمال	2.0
الاستخدام المقصود	3.0
فئة المستخدمين المقصودة وتدريب المستخدم	4.0
الفوائد السريرية المقصودة	5.0
موانع الاستعمال	6.0
فترة الصلاحية المتوقعة للجهاز	7.0
التحذيرات	8.0
القيود	9.0
الاحتياطات	10.0
التعامل مع الدعامات	10.1
وضع الدعامات	10.2
الاستخدام مع إجراءات أخرى	10.3
إزالة الدعامات/الجهاز	10.4
ما بعد الزرع	10.5
الاستخدام في المجموعات السكانية الاستثنائية	10.6
الحمل	10.6.1
الرضاعة	10.6.2
الاستخدام في الأطفال	10.6.3
التفاعلات الدوائية	10.7
التفاعلات مع الأدوية أو المواد الأخرى	10.7.1
إمكانية تثبيط المناعة	10.7.2
إمكانية ارتفاع مستويات الدهون	10.7.3
الحمل	10.7.4
الرضاعة	10.7.5
الغالبية للسرطنة والسمية الجينية وسمية الوظائف التناسلية	10.8
المواد المحظورة	10.9
معلومات السلامة الخاصة بالتصوير بالرنين المغناطيسي (MRI)	10.10
الأحداث السلبية المحتملة	11.0
الإبلاغ عن الأحداث السلبية	12.0
ملخص السلامة والأداء الإكلينيكي	13.0
اختيار المريض وعلاجه	14.0
تخصيص العلاج لكل فرد	14.1
معلومات الاستخدام لأطباء السريريين	15.0
الفحص قبل الاستخدام	15.1
المواد اللازمة	15.2
التحضير	15.3
إزالة مواد التنظيف	15.3.1
تنظيف تجويف السلك التوجيهي	15.3.2
تحضير جهاز التوصيل	15.3.3
إجراءات التوصيل	15.4
إجراءات التركيب	15.5
إجراءات الإزالة	15.6
توسيع أجزاء الدعامات بعد التركيب	15.7
بطاقة الزرع للمريض	15.8
مجموعة التجارب السريرية SPIRIT وXIENCE	16.0
التجارب السريرية السابقة للطرح في الأسواق	16.1
الجدول 16-1: تصميمات التجارب السريرية لمجموعة XIENCE V و SPIRIT	
(قبل الطرح في الأسواق)	
الجدول 16-2: نتائج التصوير الوعائي لتجارب السريرية لمجموعة SPIRIT	
(قبل الطرح في الأسواق)	
الجدول 16-3: مجموعة التجارب السريرية SPIRIT النتائج السريرية الرئيسية لعام واحد (1) (قبل الطرح في الأسواق)	
الجدول 16-4: مجموعة التجارب السريرية SPIRIT النتائج السريرية الرئيسية من آخر متابعة (قبل الطرح في الأسواق)	
التجارب السريرية بعد الطرح في الأسواق	16.2
الجدول 16-2.1: تصميمات التجارب السريرية لمجموعة XIENCE V و SPIRIT (بعد الطرح في الأسواق)	
الجدول 16-2.2: نتائج التجارب السريرية الرئيسية لمجموعة XIENCE V و SPIRIT (بعد الطرح في الأسواق)	
دواعي استخدام المضاد للصفيحات الثنائي لشهر واحد (1) (لمدة 28 يومًا)	16.3
الجدول 16-3.1: نتائج نقاط النهاية الأولية والثانوية التشغيلية - جميع حالات الوفاة/ جميع حالات احتشاء القلب ونزيف BARC 2-5 و 6-1 أشهر في المرضى الخالين من الانسداد لمدة شهر واحد (1)	
الجدول 16-3.2: تحليل درجة العمل المرتبة في طبقة لحالات نزيف BARC 3-5 و 6-1 أشهر في المرضى الخالين من الانسداد لمدة شهر واحد (1)	
الجدول 16-3.3: تآخر الدعامات من 6-1 أشهر في المرضى الخالين من الانسداد لمدة شهر واحد (1) (درجة غير ميل مرتبة في طبقة)	
كيفية توريد المنتج	17.0

1.0 وصف الجهاز

جهاز الدعامات التاجية المستخرجة للعقار XIENCE PRO™S Everolimus (EECSS) هو جهاز طبي يتضمن ما يأتي:
دعامات سبيكة الكوبالت الكروم L-605 (CoCr) المثبتة مسبقًا XIENCE PRO® هي دعامات مغطاة بطبقتين، طبقة أولية وطبقة منشأ الدواء. تتكون الطبقة الأولية من بوليمر متعدد إن-بوتيل ميثاكريلات (PBMA)، وهو بوليمر غير نشط لتحسين الالتصاق بين الدعامات وطبقة منشأ الدواء. تتكون طبقة منشأ الدواء من مزيج من بوليمر مشترك من بولي فينيلدين فلوريد مع سداسي فلورو البروبيلين (PVDF-HFP) ودواء Everolimus المضاد للتكاثر.
تألف عائلة المنتج من:

الجدول 1-1: اسم المنتج وأحجامه

اسم المنتج	معرف الجهاز الأساسي لدى نظام تعريف الأجهزة الموحد (UDI-DI)	قطر الدعامات (مم)	طول الدعامات (مم)
XIENCE PRO®S	8717648DES0001TC	2.0، 2.25، 2.5، 2.75، 3.0، 3.25، 4.0، 4.5	12، 15، 18، 23، 28، 33، 38

تختلف كتلة سبيكة كروم الكوبالت (CoCr) المثبت مسبقًا L-605، والجراعات المتوفرة من دواء Everolimus، والمحتوى من البوليمر المشترك من بولي فينيلدين فلوريد مع سداسي فلورو البروبيلين (PVDF-HFP)، ومتعدد إن-بوتيل ميثاكريلات (PBMA) في الدعامات باختلاف مقاسها على النحو الموضح أدناه:

الجدول 2-1: تركيب الدعامات وغلاف دعامات الشرايين التاجية المستخرجة للعقار XIENCE PRO®S Everolimus

قطر الدعامات (مم)	طول الدعامات (مم)	كتلة دعامات سبيكة كروم الكوبالت المثبت مسبقًا L-605 (مجم)	جرعة الدواء (ميكروجرام)	PVDF-HFP (ميكروجرام)	PBMA (ميكروجرام)
2.0، 2.25، 2.5، 2.75، 3.0، 3.25	8	7.8	39	189	42
2.0، 2.25، 2.5، 2.75، 3.0، 3.25	12	11.4	58	286	64
2.0، 2.25، 2.5، 2.75، 3.0، 3.25	15	13.8	72	350	79
2.0، 2.25، 2.5، 2.75، 3.0، 3.25	18	16.2	85	415	93
2.0، 2.25، 2.5، 2.75، 3.0، 3.25	23	21.0	111	543	122
2.0، 2.25، 2.5، 2.75، 3.0، 3.25	28	24.6	131	640	144
2.0، 2.25، 2.5، 2.75، 3.0، 3.25	33	29.4	157	769	173
2.0، 2.25، 2.5، 2.75، 3.0، 3.25	38	33.0	177	866	194
3.5، 4.0، 4.3	8	11.1	53	261	59
3.5، 4.0، 4.3	12	15.4	72	351	79
3.5، 4.0، 4.3	15	20.6	99	485	109
3.5، 4.0، 4.3	18	24.0	117	575	129
3.5، 4.0، 4.3	23	29.2	145	709	159
3.5، 4.0، 4.3	28	36.2	181	888	199
3.5، 4.0، 4.3	33	41.3	209	1023	230
3.5، 4.0، 4.3	38	46.5	236	1157	260

- اثنان من علامات ظليل للأشعة، موجودتان أسفل البالون، حيث تشيران على نحو فلوري إلى الطول العامل للبالون وطول الدعامات الممتدة.
- علامة جدل دائريتان لجهاز التوصيل (95 سم و105 سم) تشيران إلى الطرف القاصي) تشيران إلى نهاية القسطرة التوجيهية العضدية أو الفخذية. طول القسطرة العاملة 145 سم.
- يشير تقيير لون الجدل إلى حز مخرج السلك التوجيهي.

الجدول 3-1: مواصفات الجهاز *in vitro*

المساحة الحرة من الدعامة (%)	ضغط التدفق المقدر (RBP)		** الضغط الاسمي للدعامة <i>in vitro</i>		* الحد الأدنى لتوافق القسطرة التوجيهية (ID)	طول الدعامة (مم)	قطر الدعامة (مم)
	كيلوباسكال	(ضغط جوي)	كيلوباسكال	(ضغط جوي)			
81	1621	16	912	9	5F (0.056 بوصة / 1.42 مم)	38, 33, 28, 23, 18, 15, 12, 8	2.0
83	1621	16	912	9	5F (0.056 بوصة / 1.42 مم)	38, 33, 28, 23, 18, 15, 12, 8	2.25
84	1621	16	912	9	5F (0.056 بوصة / 1.42 مم)	38, 33, 28, 23, 18, 15, 12, 8	2.5
86	1621	16	1216	12	5F (0.056 بوصة / 1.42 مم)	38, 33, 28, 23, 18, 15, 12, 8	2.75
87	1621	16	1216	12	5F (0.056 بوصة / 1.42 مم)	38, 33, 28, 23, 18, 15, 12, 8	3.0
88	1621	16	1216	12	5F (0.056 بوصة / 1.42 مم)	38, 33, 28, 23, 18, 15, 12, 8	3.25
84	1621	16	1216	12	5F (0.056 بوصة / 1.42 مم)	38, 33, 28, 23, 18, 15, 12, 8	3.5
86	1621	16	1216	12	5F (0.056 بوصة / 1.42 مم)	38, 33, 28, 23, 18, 15, 12, 8	4.0

ملاحظة: في حالة وجود هواء داخل العمود، كرر الخطوات من 3 إلى 5 المبينة في القسم 15.3.3 تحضير جهاز التوصيل من أجل منع تمدد الدعامة غير المتساوي.

15.4 إجراءات التوصيل

1. قم بإعداد موقع إدخال الدعامة حسب المعايير اللازمة.
2. يجب أن يكون قرار تجهيز الإصابتة أولاً من خلال بالون بحجم مناسب قائماً على سمات المرض وخصائص الإصابتة نفسها، **في حالة إجراء التوسيع المسبق**، ضع حداً لطول التوصيل الممسك من خلال بالون راب الوعاء التاجي عبر الفتحة عن طريق الجلد (PTCA) من أجل تجنب عمل منطقة حول الإصابتة الخاصة بالوعاء خارج حدود الدعامة XIENCE PROS.
3. بالنسبة إلى الإصابات الطويلة، حدد حجم الدعامة حسب قطر أبعد جزء من الوعاء.

ملاحظة: إذا كان الاختيار بين قطري دعامة للإصابات الشديدة، فاختر القطر الأقصر بالنسبة إلى الدعامة والتفخ. انظر ملصق المنتج للتعرف على بيانات التوافق.

4. حافظ على الضغط المنخفض لجهاز التفخ الموصول بنظام التوصيل، افتح الصمام المرفق الدوار بأكبر قدر ممكن.
5. أمسك جهاز التوصيل ناحية الجزء الداني من السلك التوجيهي في أثناء تموضع السلك التوجيهي عبر الإصابتة المستهدفة.
6. قم بإدخال جهاز التوصيل برفق داخل القسطرة التوجيهية وتمرره فوق السلك التوجيهي إلى الإصابتة المستهدفة. عند استخدام نظام التبادل السريع (RX)، تأكد من إبقاء الأنبوب مستقيماً، تأكد من استقرار القسطرة التوجيهية قبل إدخال منظر الدعامة داخل الشريان التاجي.

ملاحظة: في حالة استعشار مقاومة غير طبيعية قبل خروج الدعامة من القسطرة التوجيهية، لا تقم بالضغط قد تثير المقاومة إلى وجود مشكلة وقد يؤدي استخدام القوة إلى تلف الدعامة أو إتلافها. حافظ على وضع السلك التوجيهي عبر الإصابتة وانزع جهاز التوصيل والقسطرة التوجيهية كوحدة واحدة.

7. قم بإدخال جهاز التوصيل فوق السلك التوجيهي ناحية الإصابتة المستهدفة تحت التصوير الفلوروسكوبي المباشر. استخدم علامات تظليل البالون من أجل وضع الدعامة عبر الإصابتة. قم بتصوير الأنبوع لتأكد من وضعية الدعامة. إذا لم يكن وضع الدعامة سليماً، فيجب إعادة تموضعها أو نزعها برفق (انظر القسم 15.6 إجراءات الإزالة). تشير علامات البالون إلى حواف الدعامة وجوانب البالون. يجب عدم تمديد الدعامة إذا لم تكن الدعامة موضوعة بشكل صحيح في الإصابتة المستهدفة.

ملاحظة: إذا لزم نزع جهاز دعامة قبل النشر، فتحقق من أن القسطرة التوجيهية موضوعة بشكل محوري بالنسبة لجهاز توصيل الدعامة، واسحب جهاز توصيل الدعامة بحدري إلى داخل القسطرة التوجيهية. إذا عثرت بمقاومة غير عادية في أي وقت في أثناء سحب الدعامة تجاه القسطرة التوجيهية، فيجب نزع جهاز توصيل الدعامة والقسطرة التوجيهية كوحدة واحدة. ويجب أن يتم ذلك تحت التصوير المباشر بالنظار الفلوري.

8. أحكم ربط الصمام المرفق الدوار. صارت الدعامة الآن جاهزة للتركيب.

15.5 إجراءات التركيب

تنبيه: الرجوع إلى الجدول 1-3: مواصفات الجهاز *in vitro* لنظر الدعامة والضغط الاسمي RBP و

1. قبل التركيب، قم بالتأكد من جديد من الوضع السليم للدعامة تناسُباً مع الإصابتة المستهدفة باستخدام مؤشرات البالون الظليلة للأشعة.
2. قم بنشر الدعامة ببطء من خلال الضغط على جهاز التوصيل بزيادات قدرها 2 ضغط جوي كل 5 ثوانٍ حتى تتمدد الدعامة بالكامل. قم بتمديد الدعامة بالكامل من خلال التفخ حتى الضغط المناسب على الأقل. تستهدف المعالجة المقبولة بوجه عام ضغطاً أولياً للنشر من 1.1 إلى 1.3 ضغط جوي.
3. بالنسبة إلى الإصابات الطويلة، حدد مقياس الدعامة حسب قطر أبعد جزء من الوعاء وقرم بتمديد الدعامة بالكامل من خلال التفخ حتى الضغط الاسمي كحد أدنى. حافظ على الضغط لمدة 30 ثانية. عند الضرورة، يمكن إعادة ضغط نظام التوصيل من جديد أو مسبقاً من أجل التأكد من التوضع الكامل للدعامة داخل جدار الشريان.
4. حافظ على الضغط لمدة 30 ثانية التمدد الكامل للدعامة. يجب استخدام التصوير الفلوروسكوبي في أثناء تمديد الدعامة من أجل التحكم على قطر الدعامة الأمثل الصحيح مقارنة بالأقطار الخاصة بالشريان التاجي الأصلي القاصية والدائبة (الأقطار الوعائية المرجعية). يتطلب التمدد الأمثل للدعامة والمقارنة المناسبة لها أن تكون الدعامة في تلامس كامل مع الجدار الشرياني.

ملاحظة: انظر القسم 15.6 إجراءات الإزالة للحصول على تعليمات إزالة جهاز توصيل الدعامة.

5. عند الضرورة، يمكن إعادة ضغط جهاز التوصيل أو ضغطه أكثر من أجل التأكد من التوضع الكامل للدعامة داخل جدار الشريان.

ملاحظة: لا تضاعف ضغط الانفجار الموسوم 16 ضغطاً جويًا (1621 كيلوباسكال).

6. قم بتنظيف الإصابتة بالكامل ومنطقة البالون المتعاجة (بما في ذلك الشرايين) باستخدام دعامة XIENCE PROS، ما يسمح بتنظيف مناسبة للدعامة داخل الأنسجة السليمة بالقرب من الإصابتة وبعيداً عنها.
7. فرغ البالون من الهواء من خلال السحب سلباً في جهاز الانتفاخ لمدة 30 ثانية. تأكد من تفريغ الهواء بالكامل من البالون قبل محاولة تحريك جهاز التوصيل. في حالة وجود مقاومة التي تحد من سحب جهاز التوصيل، انبه لوضعية القسطرة التوجيهية.

- ملاحظة:** انظر القسم 15.6 إجراءات الإزالة للحصول على تعليمات إزالة جهاز توصيل الدعامة.
8. تأكد من وضع الدعامة ونشرها باستخدام أساليب التصوير الوعائي القياسية للحصول على نتائج مثالية، يجب تنظيف الجزء الشرياني المتضيق بالكامل من خلال الدعامة نفسها. يجب استخدام العرض النظري بالنظار الفلوروسكوبي في أثناء تمديد الدعامة من أجل التحكم في قطر الدعامة المتعددة الصحيح مقارنة بالأقطار الخاصة بالشريان التاجي القاصية والدائبة. يتطلب التمدد السليم للدعامة أن تكون الدعامة في تلامس كامل مع الجدار الشرياني. يجب التأكد من موضع اتصال جدار الدعامة من خلال تصوير الأنبوع أو باستخدام الموجات فوق الصوتية داخل الأنبوع (IVUS)، أو فحص التصوير للترابط البصري (OCT).
 9. إذا كان حجم الدعامة التي تم تركيبها ما زال غير مناسب حسب القطر الوعائي المرجعي، فيمكن استخدام بالون أكبر حجماً لتمديد الدعامة. في حالة عدم الرضا عن مظهر تصوير الأنبوع الأولي بوضفه غير أمثل، يمكن تمديد الدعامة أكثر باستخدام قسطرة توسيع بالون أصغر حجماً وأعلى ضغطاً وغير متوافقة. قد الزورم فقط، يجب تمرير جزء الدعامة مرة أخرى برفق من خلال سلك توجيهي متدل لتجنب تغير هندسة الدعامة. يجب ألا تبقى الدعامات المركبة غير متوسعة.

تنبيه: تجنب توسعة الدعامة بخلاف المعايير التالية.

- | القطر الاسمي للدعامة | حد التمدد |
|----------------------|-----------|
| 2.0 مم - 3.25 مم | 3.75 مم |
| 3.5 مم - 4.0 مم | 5.5 مم |
10. في حالة الاحتياج إلى أكثر من دعامة XIENCE PROS واحدة لتنظيف منطقة الإصابتة والبالون المتعاجة، من المقترح تجنب احتمالية عودة تضيق الفجوة من خلال تداخل الدعامات بشكل مناسب. للتأكد من عدم وجود فجوات بين الدعامات، يجب وضع مؤشر البالون الخاص بدعامة XIENCE PROS داخل الدعامة المنشورة قبل التمديد.
 11. أعد التأكد من وضع الدعامة ونتائج التصوير الوعائي القياسية. قم بإعادة التفخ من جديد حتى يتم تركيب الدعامة بالصورة المثلى.

15.6 إجراءات الإزالة

سحب قسطرة توصيل الدعامة من الدعامة التي تم نشرها:

1. قم بتفريغ الهواء من خلال الجذب العكسي ناحية جهاز التفخ. تستغرق البالونات الأكبر والأطول وقت تفريغ أكثر (حتى 30 ثانية) من البالونات الأصغر والأقصر. تأكد من تفريغ الهواء من البالون تحت التنظير وانتظر من 10 إلى 15 ثانية أخرى.

2. اضبط جهاز الانتفاخ على الضغط "السليبي" أو "المحايد".
3. اجعل القسطرة التوجيهية مستقرة في موضعها خارج الفتوة التاجية مباشرة وبثبتها في مكانها. حافظ على مكان السلك التوجيهي عبر الدعامة.
4. أرل جهاز التوصيل برفق من خلال الضغط ببطء وثبات.
5. أحكم ربط الصمام المرفق الدوار.

في حالة استعشار أي مقاومة في أثناء سحب قسطرة توصيل الدعامة، اتبع الخطوات التالية لتحسين إعاقة تظليل البالون:

- قم بإعادة نفخ البالون وصولاً إلى الضغط المناسب.
- كرر الخطوات من 1 إلى 5 أعلاه.

بعد سحب جهاز توصيل الدعامة، التأكد من تركيب الدعامة:

1. تأكد من وضع الدعامة وتركيبها باستخدام أساليب التصوير الوعائي القياسية. للحصول على نتائج مثالية، يجب تنظيف الجزء الشرياني المتضيق بالكامل من خلال الدعامة نفسها. يجب استخدام العرض النظري بالنظار الفلوروسكوبي في أثناء تمديد الدعامة من أجل التحكم في قطر الدعامة المتعددة الصحيح مقارنة بالأقطار الخاصة بالشريان التاجي القاصية والدائبة. يتطلب التمدد السليم للدعامة أن تكون الدعامة في تلامس كامل مع الجدار الشرياني. يجب التأكد من موضع اتصال جدار الدعامة من خلال تصوير الأنبوع أو باستخدام الموجات فوق الصوتية داخل الأنبوع (IVUS)، أو فحص التصوير للترابط البصري (OCT).
2. في حالة الاحتياج إلى أكثر من دعامة XIENCE PROS واحدة لتنظيف منطقة الإصابتة والبالون المتعاجة، من المقترح تجنب احتمالية عودة تضيق الفجوة من خلال تداخل الدعامات بشكل مناسب.
3. للتأكد من عدم وجود فجوات بين الدعامات، يجب وضع مؤشر البالون الخاص بدعامة XIENCE PROS داخل الدعامة المنشورة قبل التمديد.
4. تأكد من وضع الدعامة ونتائج التصوير الوعائي القياسية لتقييم المنطقة الموضوع فيها الدعامة. قم بإعادة التفخ من جديد حتى يتم تركيب الدعامة بالصورة المثلى. إذا كان إجراء ما بعد تفريغ الهواء ضرورياً، فتأكد من أن قطر الدعامة النهائي يناسب القطر الوعائي المرجعي. احرص على أن تكون الدعامة في تلامس كامل مع الجدار الشرياني.

15.7 توسيع أجزاء الدعامة بعد التركيب

1. يجب بذل قصارى الجهد من أجل ضمان عدم تناقص حجم الدعامة.
2. إذا كان حجم الدعامة التي تم نشرها ما زال غير مناسب حسب قطر الوعاء المرجعي، أو إذا لم يتحقق التلامس الكامل مع جدار الوعاء، فيمكن استخدام بالون أكبر حجماً لتمديد الدعامة. بعد تمديد الدعامة أكثر باستخدام قسطرة بالون أصغر حجماً وأعلى ضغطاً وغير متوافقة. عند الزورم فقط، يجب تمرير جزء الدعامة برفق من خلال سلك توجيهي متدل لتجنب انفصال الدعامة. يجب وضع البالون في المنتصف داخل الدعامة ولا يتمدد خارج المنطقة الموصلة بالدعامة.

تنبيه: ولا تقم بتوسيع الدعامة بما يتجاوز الحدود الموضحة في القسم 15.5 إجراءات التركيب.

15.8 بطاقة الزرع للمريض

- ينبغي للطبيب أو مركز الرعاية الصحية إتنامر الخطوات التالية على بطاقة الزرع للمريض:
- اكتب على مُعرف المريض (في الجهة الأمامية للبطاقة)، مركز الرعاية الصحية أو معلومات الطبيب، والعنوان، ورقم الاتصال، وتاريخ الزرع على بطاقة الزرع (ظهر البطاقة).
 - ضع ملصقات قابلة للإزالة من ملصق المنتج على البطاقة.

يجب إعطاء المريض بطاقة الزرع للمريض الاحتفاظ بها قبل خروجه.

16.0 مجموعة التجارب السريرية SPIRIT وXIENCE

يقوم جهاز EECSS V™ XIENCE مع الأجهزة المساندة مثل EECSS V™ XIENCE و EECSS PRIME™ و EECSS Xpedition™ و EECSS Alpine™ XIENCE باستخدام جهاز EECSS PROS EECSS منصة دعامة مثائلة، وتركيبية غلاف غثار مثائلة، وأساساً عقاراً مثالاً، ومحموي عقاراً إجمالاً اسماً مثالاً، ومواد توصيل مثائلة بين الدعامة والبالون مثل EECSS PRIME EECSS و EECSS Xpedition XIENCE و EECSS Alpine XIENCE. يختلف جهاز EECSS PROS EECSS عن EECSS Alpine EECSS في جهاز توصيل الدعامة فقط. يستخدم نظام توصيل الدعامة في جهاز XIENCE PROS نفس العملية والمواد كما هو الحال في أنظمة الدعامة الخاصة بالأنوعية الدموية وقسطرات التوسيع التاجية RX Abbott. مقارنة بجهاز EECSS V XIENCE و EECSS PRIME XIENCE، فإن جهاز EECSS PROS XIENCE له نفس مواصفات أمان الدعامة، ونفس وضعية الدعامة في البالون بين مؤشرات البالون، ونفس مدخل الرأس، ونفس طول الاستدقاق في دعامة XIENCE PROS بجهر يصل إلى 28 مم. بناءً على الطبيعة المماثلة بين دعامة جهاز XIENCE PROS ودعامة جهاز XIENCE PRIME و XIENCE V، فإن أداء EECSS PROS XIENCE يمكن توقع مشابهته لأداء دعامتي XIENCE V و XIENCE PRIME. ومن ثم، فإن البيانات التجريبية السريرية لدعامتي XIENCE V و XIENCE PRIME تلخص في هذا القسم.

16.1 التجارب السريرية السابقة للمرح في الأسواق

تأثف سلامة وفعالية دعامة جهاز XIENCE V من مجموعة من التجارب السريرية التي أُجريت قبل الطرح في الأسواق. SPIRIT III RCT و SPIRIT III RCT من مجموعة من التجارب السريرية العشوائية المحورية التي أثبتت عدم اتقاص قيمة دعامة XIENCE V مقارنة بدعامة "TAXUS Express" (دعامة TAXUS). جاءت تجربة جهاز SPIRIT IV استشرافية وعشوائية ومُحكّمة وغير متقاة وذات تقييم مركزي لدعامة جهاز XIENCE V مقارنة بدعامة TAXUS Express (دعامة TAXUS) في علاج حتى ثلاث إصابات *de novo* أظهرت نتائج تجربة جهاز SPIRIT IV تفوق دعامة جهاز XIENCE V على دعامة جهاز TAXUS Express. كانت دراسة SPIRIT Small Vessel (SV) تفوق دعامة جهاز XIENCE V على دعامة جهاز TAXUS Express وأمريكية متعددة المراكز أثبتت سلامة وفعالية دعامة جهاز XIENCE V بقطر 2.25 ملم. كانت مجموعة من التجارب السريرية استشرافية، وذات تسمية مفتوحة، وغير عشوائية متعددة المراكز من مجموعتين دراسيتين تستخدمان نظام دعامة XIENCE PRIME LL و XIENCE PRIME LL بجهر الأساسي، وقد أثبتت سلامة وفعالية دعامات جهاز XIENCE PRIME و XIENCE PRIME LL. انظر الجدول 16.1-1 إلى 16.1-4 للتعرف على تصميمات التجارب، ونتائج التصوير الوعائي (للدراستات التي تتطلب متابعة التصوير الوعائي)، والنتائج السريرية الرئيسية لمدة عام واحد (1) من تاريخ آخر متابعة، بالترتيب.

الجدول 16.1-1: تصميمات التجارب السريرية لمجموعة SPIRIT و XIENCE V (قبل الطرح في الأسواق)

نوع الدراسة/التصميم	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	الدراسة الرصدية SPIRIT Small Vessel	التجربة السريرية SPIRIT PRIME	
				الدراسة الرصدية للحجر الأساسي	الدراسة الرصدية للإصابة الطويلة
	• متعددة المراكز • عشوائية • مفردة التعمية • دراسة مقارنة يتدخل نشط	• متعددة المراكز • مكشوفة التسمية • ذات مجموعة واحدة	• متعددة المراكز • مكشوفة التسمية • ذات مجموعة واحدة	• متعددة المراكز • مكشوفة التسمية • ذات مجموعة واحدة	• متعددة المراكز • مكشوفة التسمية • ذات مجموعة واحدة
عدد الحالات الملحقة	الإجمالي: 1002 XIENCE V: 668 TAXUS Express: 334 الضبط: 334	الإجمالي: 3690 XIENCE V: 2460 TAXUS Express: 1230 الضبط: 1230	الإجمالي: 150 XIENCE V: 2.25	الإجمالي: 400 XIENCE PRIME	الإجمالي: 100 XIENCE PRIME
العلاج	حتى حالتين <i>de novo</i> من الإصابات في الأوعية النخابية المختلفة	حتى ثلاث حالات <i>de novo</i> من الإصابات في الأوعية النخابية المختلفة	حتى حالتين <i>de novo</i> من الإصابات في الأوعية النخابية المختلفة	حتى حالتين <i>de novo</i> من الإصابات في الأوعية النخابية المختلفة	حتى حالتين <i>de novo</i> من الإصابات في الأوعية النخابية المختلفة
حجم الإصابة	القطر الوعائي المرجعي: $2.5 \leq$ $3.75 \geq$ مم الطول: ≥ 28 مم	القطر الوعائي المرجعي: $2.5 \leq$ $4.25 \geq$ مم الطول: ≥ 28 مم	القطر الوعائي المرجعي: $2.25 \leq$ $2.50 \geq$ مم الطول: ≥ 28 مم	القطر الوعائي المرجعي: $2.25 \leq$ $4.25 \geq$ مم الطول: ≥ 22 مم	القطر الوعائي المرجعي: $2.25 \leq$ $4.25 \geq$ مم الطول: ≥ 22 مم
نقطة النهاية الرئيسية	خسارة جزئية متأخرة خلال 240 يوماً	فشل الإصابة المستهدفة بسبب الإقفار بعد عام واحد (1) (تكون من الموت القلبي، أو احتشاء عضلة القلب، أو الوعاء المستهدف، أو إعادة توحي الإصابة المستهدفة بسبب الإقفار).	فشل الإصابة المستهدفة بسبب الإقفار بعد عام واحد (1) (تكون من الموت القلبي، أو احتشاء عضلة القلب، أو الوعاء المستهدف، أو إعادة توحي الإصابة المستهدفة بسبب الإقفار).	فشل الإصابة المستهدفة بسبب الإقفار بعد عام واحد (1) (تكون من الموت القلبي، أو احتشاء عضلة القلب، أو الوعاء المستهدف، أو إعادة توحي الإصابة المستهدفة بسبب الإقفار).	فشل الإصابة المستهدفة بسبب الإقفار بعد عام واحد (1) (تكون من الموت القلبي، أو احتشاء عضلة القلب، أو الوعاء المستهدف، أو إعادة توحي الإصابة المستهدفة بسبب الإقفار).
نقطة النهاية الرئيسية المشتركة	فشل الإصابة المستهدفة (TVF) خلال 270 يوماً	فشل الإصابة المستهدفة (TVF) خلال 270 يوماً	لا شيء	لا شيء	لا شيء
متابعة سريرية	30، 180، 240، 270 يوماً، 1 إلى 5 سنوات	30، 180، 240، 270 يوماً، 1 إلى 5 سنوات	30 يوماً، 240 يوماً، 1 إلى 3 سنوات	30 يوماً، 180 يوماً، 1 إلى 3 سنوات	30 يوماً، 180 يوماً، 1 إلى 3 سنوات
متابعة التصوير الوعائي	240 يوماً (N = 564)	لا شيء	240 يوماً (N = 69)	لا شيء	لا شيء

نتائج التصوير الوعائي	SPIRIT III RCT يومًا 240			نتائج التصوير الوعائي
	TAXUS (N = 188) (N = 220)	XIENCE V (N = 376) (N = 427)	XIENCE V (N = 2.25) (N = 69) (N = 69)	
الخسارة المتأخرة في الدعامات (ممر)	0.53 ± 0.30 (158)	0.41 ± 0.16 (342)	0.40 ± 0.20 (52)	
الخسارة المتأخرة في الدعامات (ممر)	0.46 ± 0.26 (158)	0.39 ± 0.14 (343)	0.41 ± 0.16 (52)	
عودة التضيق الثانوي في الدعامات	5.7% (9/158)	2.3% (8/343)	3.8% (2/52)	
عودة التضيق الثانوي في الجزء	8.9% (14/158)	4.7% (16/344)	9.6% (5/52)	

ملاحظات:

- البيانات متوسطة (ممر) $\pm$ الانحراف المعياري (SD) أو النسبة المئوية % (N/N).
- N عدد المرضى الإجمالي. M هو عدد الإصابات الإجمالي.
- تتضمن مدة SPIRIT III وSV البالغة 240 يومًا إطار متابعة (240+28 يومًا).

¹ في مجموعة دراسة دعامات TAXUS، هناك حالة واحدة حصلت على دعامات واحدة من طراز TAXUS* Liberté®.

² القطر الوعائي المرجعي ≤ 2.5 مم إلى ≥ 3.75 مم وتوفر الدعامات من طراز TAXUS بحجم يصل إلى 3.5 مم وحتى 4.0 مم بشكل تجاري.

الجدول 16.1-3: مجموعة التجارب السريرية SPIRIT النتائج السريرية الرئيسية لعام واحد (1) (قبل الطرح في الأسواق)

	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		التجربة السريرية SPIRIT PRIME	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	الدراسة الرصدية للحجر الأساسي (N = 401)	الدراسة الرصدية للإصابة الطويلة (N = 104)
فشل الإصابة المستهدفة	4.0% (97/2416)	6.8% (81/1195)	5.3% (35/655)	9.7% (31/319)	4.5% (18/399)	7.7% (8/104)
فشل الوعاء المستهدف (TVF)	5.5% (134/2416)	7.7% (92/1195)	8.5% (56/655)	11.6% (37/319)	11.0% (15/136)	لا ينطبق
الأحداث القلبية الضائرة الكبرى	4.1% (98/2416)	6.9% (82/1195)	6.0% (39/655)	10.3% (33/319)	8.1% (11/136)	7.7% (8/104)
الوفاة	1.0% (25/2416)	1.3% (15/1195)	1.2% (8/657)	1.3% (4/320)	1.5% (2/136)	1.0% (1/104)
الموت القلبي	0.4% (10/2416)	0.4% (5/1195)	0.8% (5/657)	0.9% (3/320)	0.3% (1/399)	0.0% (0/104)
احتشاء عضلة القلب	1.9% (45/2416)	3.1% (37/1195)	2.7% (18/655)	4.1% (13/319)	1.5% (2/136)	4.8% (5/104)
الموت القلبي أو احتشاء عضلة القلب	2.2% (54/2416)	3.3% (39/1195)	3.4% (22/655)	4.7% (15/319)	2.9% (4/136)	4.8% (5/104)
إعادة توحي الإصابة المستهدفة (TLR) الناتجة عن الإقفار	2.3% (56/2416)	4.6% (55/1195)	3.4% (22/655)	5.6% (18/319)	5.1% (7/136)	2.9% (3/104)
إعادة توحي الوعاء المستهدف (TVR) الناتجة عن الإقفار، الإصابة غير المستهدفة	2.2% (54/2416)	2.4% (29/1195)	3.2% (21/655)	4.7% (15/319)	5.9% (8/136)	2.9% (3/104)
تجلط الدعامات						
ARC (مؤكد/محتمل)	0.29% (7/2391)	1.10% (13/1181)	0.9% (6/650)	0.6% (2/316)	1.5% (2/136)	0.0% (0/104)
ARC (مؤكد)	0.3% (6/2385)	0.8% (10/1183)	0.8% (5/650)	0.3% (1/317)	0.7% (1/138)	0.0% (0/104)

ملاحظات:

- جميع الأعداد المبينة في هذا الجدول تعبر عن عدد المرضى الخاضعين للتجربة، يتم حساب الأفراد الخاضعين للتجربة مرة واحدة فقط لكل حالة لكل فترة زمنية.
- عام واحد (1) يشمل فترة المتابعة (28+365 يومًا) لجميع التجارب.
- يتضمن فشل الإصابة المستهدفة الموت القلبي، واحتشاء عضلة القلب الذي يعزى للوعاء المستهدف، وإعادة توحي الإصابة المستهدفة (TLR) الناتجة عن الإقفار.
- استخدمت SPIRIT SV وPRIME تعريف إعادة توحي الإصابة المستهدفة (TLR) المبين سريريًا بدلاً من إعادة توحي الإصابة المستهدفة (TLR) بسبب الإقفار.
- يؤدي فشل الوعاء المستهدف (TVF) إلى الموت القلبي، واحتشاء عضلة القلب، وإعادة توحي الإصابة المستهدفة (TLR) وإعادة توحي الوعاء المستهدف (TVR) الناتجة عن الإقفار، والإصابة غير المستهدفة.
- استخدمت SPIRIT SV وPRIME تعريف إعادة توحي الإصابة المستهدفة (TLR) وإعادة توحي الوعاء المستهدف (TVR) بدلاً من إعادة توحي الإصابة المستهدفة (TLR) وإعادة توحي الوعاء المستهدف (TVR) الناتجة عن الإقفار، والتدريج عن الإقفار، والذي تم استخدامه في SPIRIT II وSPIRIT III وSPIRIT IV.
- تتضمن الأحداث القلبية السلبية الخطيرة الموت القلبي، واحتشاء عضلة القلب، وإعادة توحي الإصابة المستهدفة (TLR) الناتجة عن الإقفار.

الجدول 16.1-4: مجموعة التجارب السريرية SPIRIT النتائج السريرية الرئيسية من آخر متابعة (قبل الطرح في الأسواق)								
التجربة السريرية SPIRIT PRIME سنة واحدة (1)		SPIRIT Small Vessel (2) سنتان		SPIRIT III RCT 5 سنوات		SPIRIT IV 3 سنوات		
الدراسة الرصدية للإصابة الطويلة (N = 104)	الدراسة الرصدية للحجم الأساسي (N = 401)	XIENCE V مم 2.25 (N = 144)	TAXUS (N = 333)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 2458)		
%7.7 (8/104)	%4.5 (18/399)	%8.3 (11/133)	%20.6 (59/286)	%13.4 (81/605)	%11.9 (138/1158)	%9.5 (223/2348)	فشل الإصابة المستهدفة	
لا ينطبق	لا ينطبق	%12.0 (16/133)	%26.6 (76/286)	%20.3 (123/605)	%14.5 (168/1158)	%13.3 (312/2348)	فشل الوعاء المستهدف (TVF)	
%7.7 (8/104)	%4.5 (18/399)	%8.3 (11/133)	%22.0 (63/286)	%14.4 (87/605)	%12.3 (142/1158)	%9.8 (231/2348)	الأحداث القلبية الضائرة الكبرى	
%1.0 (1/104)	%0.8 (3/399)	%1.5 (2/133)	%10.3 (31/300)	%6.0 (37/621)	%5.2 (60/1158)	%3.4 (81/2348)	الوفاة	
%0.0 (0/104)	%0.3 (1/399)	%1.5 (2/133)	%4.3 (13/300)	%2.7 (17/621)	%1.9 (22/1158)	%1.4 (34/2348)	الموت القلبي	
%4.8 (5/104)	%1.8 (7/399)	%1.5 (2/133)	%7.0 (20/286)	%4.6 (28/605)	%4.7 (55/1158)	%3.1 (73/2348)	احتشاء عضلة القلب	
%4.8 (5/104)	%2.0 (8/399)	%3.0 (4/133)	%11.2 (32/286)	%7.1 (43/605)	%6.0 (70/1158)	%4.5 (105/2348)	الموت القلبي أو احتشاء عضلة القلب	
%2.9 (3/104)	%2.5 (10/399)	%5.3 (7/133)	%12.9 (37/286)	%8.9 (54/605)	%7.9 (92/1158)	%6.3 (148/2348)	إعادة توحي الإصابة المستهدفة (TLR) الناجمة عن الإقفار	
%2.9 (3/104)	%2.8 (11/399)	%6.8 (9/133)	%11.9 (34/286)	%8.8 (53/605)	%5.4 (63/1158)	%5.6 (132/2348)	إعادة توحي الوعاء المستهدف (TVR) الناجمة عن الإقفار، الإصابة غير المستهدفة	
تجلط الدعامة								
%0.0 (0/104)	%0.5 (2/399)	%1.5 (2/132)	%1.9 (5/268)	%1.5 (9/582)	%1.73 (19/1098)	%0.62 (14/2263)	ARC (مؤكد/محتمل)	
%0.0 (0/104)	%0.5 (2/399)	%0.8 (1/132)	%0.7 (2/268)	%1.2 (7/582)	%1.28 (14/1098)	%0.49 (11/2263)	ARC (مؤكد)	

ملاحظات:

- جميع الأعداد المبينة في هذا الجدول تعبر عن عدد المرضى الخاضعين للتجربة. يتم حساب الأفراد الخاضعين للتجربة مرة واحدة فقط لكل حالة لكل فترة زمنية.
- تتضمن البيانات إطار متابعة + 28 يومًا لكل التجارب.
- يتضمن فشل الإصابة المستهدفة الموت القلي، واحتشاء عضلة القلب الذي يُعزى للوعاء المستهدف، وإعادة توغي الإصابة المستهدفة (TLR) الناجمة عن الإقفار. استخدمت SPIRIT SV و PRIME تعريف إعادة توغي الإصابة المستهدفة (TLR) المُبين سريريًا بدلاً من إعادة توغي الإصابة المستهدفة (TLR) بسبب الإقفار.
- يؤدي فشل الوعاء المستهدف (TVF) إلى وفاة القلب، واحتشاء عضلة القلب، وإعادة توغي الإصابة المستهدفة (TLR) وإعادة توغي الوعاء المستهدف (TVR) بسبب الإقفار، والإصابة غير المستهدفة.
- تتضمن الأحداث القلبية السلبية الخطيرة الموت القلي واحتشاء عضلة القلب وإعادة توغي الإصابة المستهدفة الناجمة عن الإقفار.

16.2 التجارب السريرية بعد الطرح في الأسواق

تتميز دراسة XIENCE V الأمريكية بأنها استشرافية، ومتعددة المراكز، هذا بالإضافة إلى أنها دراسة سوقية مدعومة من إدارة الغذاء والدواء، وهي قائمة على تقييم السلامة والفعالية لـ XIENCE V EECSS باستمرار في الأوساط الفعلية بعد طرحها في السوق الأمريكية، وكذلك دعم مبادرة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لعلاج الصفيحات الثاني. يمكن الهدف من جهاز SPIRIT V Single Arm Study (SAS) في استمرار تقييم أداء جهاز XIENCE V EECSS في علاج مرضى مصابين *de novo* بإصابات الشريان التاجي. دراسة XIENCE V India هي دراسة رصدية استشرافية ومكشوفة التسمية ومتعددة المراكز ومتعلقة بالملاحظة وذات مجموعة واحدة يحصل فيها جميع المرضى على نفس الدواء من أجل تقييم سلامة وفعالية جهاز XIENCE V EECSS باستمرار في أثناء استخدامه تجاريًا على أرض الواقع في الهند. تعرض الجداول من 16.2-1 إلى 16.2-2 تصميمات التجارب السريرية الحالية، والتلخيص السريرية الرئيسية لمدة عام واحد (1) ومن تاريخ آخر متابعة، بالترتيب.

تشير النتائج المأخوذة من التجارب السريرية بعد الطرح في الأسواق إلى سلامة وفعالية XIENCE V EECSS في الأجواء الطبيعية. بالإضافة إلى ذلك، فإن XIENCE V EECSS قد حُسِّنَ النتائج التي يبلغ عنها المرضى (بما في ذلك حياة أفضل، وقلة الذبحة الصدرية، وتحسن استقرار الذبحة الصدرية، وتراجع صعوبة القيام بالأنشطة البدنية) في 6 شهور، وحُوِّفَ على تلك النتائج المتحسنة لمدة عام واحد (1) لدى مرضى الشريان التاجي.

الجدول 16.2-1: تصميمات التجارب السريرية لمجموعة SPIRIT و XIENCE V (بعد الطرح في الأسواق)

نوع الدراسة / التصميم	XIENCE V USA مجموعة المرحلة الأولى	XIENCE V USA مجموعة متابعة طويلة الأمد	XIENCE V USA مجموعة العلاج المضاد للتصفيحات الثاني الأذيني البطيني	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India
	• متعددة المراكز • استشرافية • ذات مجموعة واحدة	• متعددة المراكز • استشرافية • ذات مجموعة واحدة	• متعددة المراكز • عشوائية • مزدوجة التعمية • دراسة مقارنة بالعلاج الوهمي	• متعددة المراكز • استشرافية • ذات مجموعة واحدة	• متعددة المراكز • استشرافية • ذات مجموعة واحدة
عدد الحالات الملحقة	8040	4663	868	2663	977
العلاج	رعاية معيارية لكل موقع	رعاية معيارية لكل موقع	تلقى المرضى التينوريدين عشوائيًا أو العلاج الوهمي لمدة 18 شهرًا إضافيًا مع الأسبرين.	بعد أقصي حالة <i>de novo</i> ، إصابة أصليّة لكل وعاء نخاعي أو فرع جانبي مع عدم زرع دعامة مسبقًا ولا الخضوع لعلاج إشعاعي موضعي)، بعد أقصى 4 حالات مخطط لها	رعاية معيارية لكل موقع
حجم الإصابة	لا توجد موانع للتصوير الوعائي			القطر الوعائي المرجعي $2.25 \leq \leq 4.0$ مم الطول ≥ 28 مم عن طريق التقدير البصري	لا توجد موانع للتصوير الوعائي
نقطة النهاية الرئيسية	تخثر دعامة مؤكّد ومحتمل حتى عام واحد (1) بحسب ARC	تجلط دعامة مؤكّد ومحتمل من عام واحد (1) حتى 5 أعوام بحسب ARC	MACE (الموت)، واحتشاء عضلة القلب والسكتة 12-33 شهرًا	المعدل المجمع لجميع حالات الوفاة واحتشاء عضلة القلب وإعادة توغي الوعاء المستهدف في 30 يومًا	ARC ST (مؤكد /محتمل) عام واحد (1) وسنويًا بعد ذلك خلال 3 سنوات
نقطة النهاية الرئيسية المتعددة	الموت القلي أو احتشاء عضلة القلب خلال عام واحد (1)	الموت القلي أو احتشاء عضلة القلب من عام واحد (1) إلى 5 أعوام	تجلط دعامة مؤكّد ومحتمل خلال لمدة 12-33 شهرًا بحسب ARC	لا شيء	الموت القلي واحتشاء عضلة القلب خلال عام واحد (1)
متابعة سريرية	14و30و180 يومًا وستة واحدة (1)	2 و3 و4 أعوام	15 و24 و30 و33 شهرًا	30 يومًا وستة (1) وستان	14و30و180 يومًا، وعام (1) وعامان (2) و3 أعوام
متابعة التصوير الوعائي	لا شيء	لا شيء	لا شيء	لا شيء	لا شيء

الجدول 16.2-2: نتائج التجارب السريرية الرئيسية

لمجموعة SPIRIT وXIENCE V (بعد الطرح في الأسواق)

XIENCE V المرحلة USA الأولى عامر واحد (1)	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India	
سنة واحدة (1)	سنة واحدة (2)	سنة واحدة (1)	سنتان (2)
XIENCE V (N = 2663)	XIENCE V (N = 2663)	XIENCE V (N = 990)	XIENCE V (N = 990)
9.4% (707/7522)	5.25% (138/2627)	7.49% (192/2562)	3.4% (32/942)
6.8% (513/7505)	لا ينطبق	لا ينطبق	لا ينطبق
الموت واحتشاء عضلة القلب (ARC) وإعادة توعي الوعاء المستهدف (TVR)	7.04% (185/2627)	لا ينطبق	لا ينطبق
7.2% (545/7522)	4.23% (111/2627)	5.74% (147/2562)	2.8% (26/942)
الموت القلبي أو احتشاء عضلة القلب (ARC)	3.3% (249/7505)	لا ينطبق	لا ينطبق
الموت القلبي أو احتشاء عضلة القلب	4.6% (349/7522)	1.90% (50/2627)	1.5% (14/942)
فشل الوعاء المستهدف (TVR) ولتست إعادة توعي الإصابة المستهدفة (TLR)	2.3% (176/7522)	1.45% (38/2627)	0.1% (1/942)
الوفاة	2.6% (194/7522)	1.71% (45/2627)	1.7% (16/942)
الموت القلبي	1.4% (108/7522)	1.10% (29/2627)	1.7% (16/942)
احتشاء عضلة القلب (ARC)	6.3% (475/7522)	3.54% (93/2627)	1.6% (15/942)
احتشاء عضلة القلب	2.2% (162/7505)	لا ينطبق	لا ينطبق
تجلط الدعامة	0.81% (60/7380)	0.65% (17/2607)	0.53% (5/939)
ARC (مؤكد/محتمل)	0.54% (40/7380)	لا ينطبق	0.43% (4/939)
ARC (مؤكد)			

ملاحظات:

- جميع الحسابات المبينة في هذا الجدول تعبر عن موضوع: يتم حساب الأفراد الخاضعين للتجربة مرة واحدة فقط لكل حالة لكل فترة زمنية.

- تتضمن بيانات دراسة XIENCE V USA الشجرة خلال عام واحد (1) إطارًا لمدة 42 يومًا أو من خلال تاريخ اختبار عشوائي إذا حدث قبل 407 أيام للمرحلة الثانية. تتضمن بيانات XIENCE V India خلال عام (1) فترة سماح لمدة 47 يومًا. تتضمن بيانات SPIRIT V خلال عام (1) فترة سماح لمدة 28 يومًا.

- تتضمن بيانات SPIRIT V خلال عامين (2) فترة سماح لمدة 28 يومًا. تتضمن بيانات XIENCE V India خلال عامين (2) فترة سماح لمدة 47 يومًا. - يؤدي فشل الإصابة المستهدفة (يُعرف بـ ARC) إلى الموت القلبي واحتشاء عضلة القلب الذي يُعزى إلى الوعاء المستهدف (حسب تعريف ARC) - وإعادة توعي الإصابة المستهدفة المين سريريًا. يؤدي فشل الإصابة المستهدفة إلى الموت القلبي واحتشاء عضلة القلب الذي يُعزى إلى الوعاء المستهدف (حسب تعريف البروتوكول) وإعادة توعي الإصابة المستهدفة المبين سريريًا.

16.3 دواعي استخدام العلاج المضاد للصفائح الثاني لشهر واحد (لمدة 28 يومًا)

تم إثبات سلامة دعامة XIENCE في المرضى الذين يعانون من مخاطر نزيف عالية (HBR) والذين عولجوا بالعلاج المضاد للصفائح الثاني (DAPT) لمدة شهر واحد (1) (لمدة 28 يومًا) بعد التدخل في الشريان التاجي عن طريق الجلد (PCI) في تجربة XIENCE 28.

تجربة XIENCE 28 هي تجربة استشرافية وذات مجموعة واحدة ومتعددة المراكز ومفتوحة التسمية وتجربة غير عشوائية لتقييم سلامة علاج الصفائح الثاني (DAPT) لمدة شهر واحد (1) (لمدة 28 يومًا) في المرضى الذين يعانون من مخاطر نزيف عالية (HBR) والذين يخضعون للتدخل في الشريان التاجي عن طريق الجلد (PCI) مع دعامة XIENCE. كان المرضى مؤهلين للإدراج في XIENCE 28 إذا استوفوا المعايير السريرية التي تُلد على مخاطر نزيف عالية (HBR)، وإذا كان في رأي الطبيب المحيل أن خطر حدوث نزيف كبير مع علاج الصفائح الثاني (DAPT) لأكثر من شهر واحد (1) يفوق فائدة مانع التخثر. كان على المرضى تلبية عددٍ على الأقل من المعايير التالية لكي يتم اعتبارهم من ذوي مخاطر النزيف العالية: (أ) العمر > 75 سنة؛ (ب) داء سريري لعلاج مزمن (على الأقل 6 أشهر) مانع لتخثر الدم؛ (ج) تاريخ من نزيف كبير يتطلب رعاية طبية في غضون 12 شهرًا من عملية النزف؛ (د) تاريخ السكتة الدماغية (إما إقفار أو نزيف)؛ (هـ) القصور الكلوي (كروياتين < 2.0 ملليجرام/ديسيلتر) أو الفشل (يعتمد على غسيل الكل)، و) مشكلات الحرس كله المرتبطة بزيادة خطر النزيف (على سبيل المثال، اضطرابات الدموية، بما في ذلك تاريخ من قلة الصفائح أو قلة الصفائح أو قلة الصفائح جالًا التي تُعزى بأنها عدد الصفائح الدموية > 1000/mm3، أو أي اضطراب تخثر معروف مرتبط بزيادة خطر النزيف)؛ (ز) فقر الدم مع الهيموجلوبين < 11 جم/ديسيلتر. تم زرع دعامة XIENCE وفقًا لمعيار الرعاية في المكان. لم تكن هناك قيود تتعلق بتصور الأوعية على طول الإصابة، ولكن أطول دعامة XIENCE مسموح بها في التجربة كانت 38 مم. تتم المتابعة السريرية بعد شهر واحد (1) و3 أشهر و6 أشهر و12 شهرًا.

تُأتمن تجربة XIENCE 28 مرضيًا داخل الولايات المتحدة وكندا (XIENCE 28 USA) و52 موقعًا خارج الولايات المتحدة (الأماكن الضمنية في XIENCE 28 Global) في أوروبا وآسيا). خضع إجمالي عدد 1605 من مرضى مخاطر النزيف للتدخل في الشريان التاجي عن طريق الجلد (PCI) بدعامة XIENCE، وكانوا يتناولون علاج الصفائح الثاني (DAPT) (الأسبرين + مثبط مسطحات P2Y12) لشهر الأول (لمدة 28 يومًا) بعد عملية الزرع. تم تقسيم المرضى على أنهم "خالون من الانسداد لمدة شهر واحد (1)" أو كانوا مؤهلين للتوقف عن تناول P2Y12 في شهر واحد (1) والاستمرار في العلاج بالأسبرين الأحادي حتى نهاية الدراسة، إذا كانوا خاليين من الإصابات (خاليين من احتشاء عضلة القلب، أو إعادة تكوين الأوعية التاجية، أو السكتة الدماغية، أو تخرن الدعامة المؤكد/المحتمل) ومتوافقين مع علاج الصفائح الثاني (DAPT) (يعرف بعدم الانقطاع < 7 أيام متوالية) خلال الشهر الأول بعد العملية.

كان الهدف من التجربة هو إظهار عدم سوء نقطة النهاية الأولية لجميع الوفيات أو احتشاء عضلة القلب (M؛ تعريف ARC المعدل) من شهر واحد (1) إلى 6 أشهر بعد زرع دعامة XIENCE في مرضى مخاطر النزيف العالية الذين يعانون من مخاطر نزيف عالية (HBR) والعلاج المضاد للصفائح الثاني (DAPT) لمدة شهر واحد (1) مقارنة بمجموعة دراسة سابقة كانوا يتعالجون فيها بالعلاج المضاد للصفائح الثاني (DAPT) لمدة تصل إلى 12 شهرًا. بعد التقسيم الطبقي لدرجة الميل، تم استخدام طريقة التقييم الطبقي لدرجة الميل (PS) لتوفير مقارنة عادلة بين دراسة XIENCE 28 ومجموعة الدراسة السابقة (XIENCE V USA (XV USA). تم تقسيم المرضى من XIENCE 28 وXV USA إلى خمس طبقات بناءً على درجة الميل المحسوبة من خصائص خط الأساس الخاصة بهم. تم تخصيص نفس الطبقة للمرضى الذين لديهم درجة ميل مماثلة، ثم تم حساب معدلات الإصابة بعد ذلك لكل طبقة. أظهرت نقطة النهاية الثانوية الرئيسية تفوق العلاج المضاد للصفائح الثاني (DAPT) لمدة شهر واحد (1) في حالات النزيف الكبير (BARC) (Bleeding Academic Research Consortium النوع 5-2) من شهر واحد (1) إلى 6 أشهر بعد زرع دعامة XIENCE في المرضى الذين يعانون من مخاطر نزيف عالية، مقارنة بمجموعة الدراسة السابقة XV USA بعد التقسيم الطبقي لدرجة الميل.

الخصائص الأساسية للمرضى والإصابة في الأشخاص الخاليين، من الانسداد لمدة شهر واحد (1) في تجربة XIENCE 28

من بين 1392 مريضًا خاليًا من الانسداد لمدة شهر واحد (1)، كان 32.5% من الإناث وكان متوسط العمر 66 عامًا. من حيث معايير مخاطر النزيف العالية (HBR)، كان 68.2% يبلغون 75 عامًا أو أكثر، و47.4% يعانون من قصور كلوي، و44.4% يتناولون مضادات التخثر الفموية، و10.4% لديهم تاريخ من النزيف الشديد، و3.3% لديهم تاريخ من النزيف الشديد، و14.1% يعانون من فقر الدم و2.3% كانت لديهم قلة الصفائح. تشمل عوامل الخطر ذات الانتشار العالي ارتفاع ضغط الدم (84.7%) واختلال كيميات الدم (67.5%). فيما يتعلق بحالة القلب، فإن 34.1% من المرضى يعانون من متلازمة الشريان التاجي الحادة (ACS) واحتشاء عضلة القلب غير المصحوب بارتفاع الجزء ST (NSTEMI) أو الذبذبة الصدرية غير المستقرة)، وكان 65.9% يعانون من متلازمة الشريان التاجي المرزمة. غالبية المرضى (80.3%) كانوا يعانون من إصابة واحدة عولج، وكان متوسط الطول الكلي للدعامة لكل مريض 27.2 ± 14.4 مم.

تحليل نقطة النهاية الأولية

تم استيفاء نقطة النهاية الأولية لإثبات أن دعامة XIENCE آمنة في مرضى مخاطر النزيف العالية (HBR) الذين عولجوا لمدة شهر واحد (1) (حتى 28 يومًا) بالعلاج المضاد للصفائح الثاني (DAPT) بعد التدخل في الشريان التاجي عبر الجلد (PCI). استنادًا إلى عدد المرضى والمعدلات الملحوظة في كل طبقة، تظهر النتائج أن قيمة لا لعدم سوء منتج الاختبار تبلغ 0.0005. ونفي بمستوى الأهمية المحدد مسبقًا وهو 0.025 أن معدل متوسط التصفيف الطبقي لدرجة الميل من 6-1 أشهر لجميع حالات الوفيات/احتشاء عضلة القلب في المرضى الخاليين من الانسداد لمدة شهر واحد (1) و3.5% في XIENCE 28 في الشهر الثالث (3.4% في مجموعة دراسة المقارنة السابقة XV USA (الجدول 16.3-1). أثبت هذا أن المعدل المجمع لمدة 6-1 أشهر لجميع حالات الموت/جميع حالات احتشاء القلب لنظام علاج الصفائح الثاني (DAPT) لمدة شهر واحد (1) ليس أسوأ من نظام علاج الصفائح الثاني (DAPT) الموصى به لمدة 12 شهرًا في الدراسة السابقة.

تحليل نقطة النهاية الثانوية الرئيسية

تم استخدام أسلوب التقسيم الطبقي لدرجة الميل أيضًا لمقارنة مجموعة التجربة XIENCE 28 بالمجموعة التاريخية لنقطة النهاية لنزيف 2-5 BARC. استنادًا إلى عدد المرضى والمعدلات الملحوظة في كل طبقة، تظهر النتائج أن قيمة P تفوق منتج الاختبار تبلغ 0.1888، ولا نفي بمستوى الأهمية المحدد مسبقًا، وعلى الرغم من عدم تلبية مستوى الأهمية، كان متوسط معدل درجة الميل المرتبة في طبقة النزيف 2-5 BARC لمدة 6-1 أشهر في المرضى الخاليين من الانسداد لمدة شهر واحد (1) أقل عدديًا في XIENCE 28 مقارنة بالمجموعة السابقة (4.9% مقابل 5.9%؛ الجدول 16.3-1).

الجدول 16.3-1: نتائج نقاط النهاية الأولية والثانوية التشغيلية - جميع حالات الوفاة/جميع حالات احتشاء القلب ونزيف 2-5 BARC من 6-1 أشهر في المرضى الخاليين من الانسداد لمدة شهر واحد (1)

XIENCE 28 المرضى الخالون من الانسداد لمدة شهر واحد (1) (N = 1392)	XIENCE V USA المرضى الخالون من الانسداد لمدة شهر واحد (1) (N = 1411)	قيمة p
جميع حالات الموت/ جميع حالات احتشاء عضلة القلب	3.5%	4.3%
نزيف 2-5 BARC	4.9%	5.9%

* قيمة P لعدم سوء المنتج؛ يبلغ هامش عدم سوء المنتج ومستوى الأهمية من جانب واحد 2.5% و0.025 على التوالي.

** قيمة P للتفوق؛ مستوى أهمية التفوق 0.025.

نقاط النهاية الثانوية الأخرى

شملت نقاط النهاية الثانوية الأخرى التي تم تحليلها في XIENCE 28 نزيف 3-5 BARC وتخثر الدعامة من 6-1 أشهر في المرضى الخاليين من الانسداد لمدة شهر واحد (1).

وإن لم تكن منهجية طبقية درجة الميل محددة قبل ذلك، فقد تم استخدامها لتوفير مقارنة عادلة لمعدلات نزيف 3-5 BARC بين XIENCE 28 ومجموعة الدراسة السابقة XV USA. يشير هذا التحليل إلى نتائج نزيف أفضل مرتبطة بالعلاج المضاد للصفائح الثاني (DAPT) لمدة شهر واحد (1)، مقارنةً بالعلاج المضاد للصفائح الثاني (DAPT) لمدة 12 شهرًا. كان متوسط معدل درجة الميل المرتبة في طبقة لنزيف 3-5 BARC لمدة 6-1 أشهر في المرضى الخاليين من الانسداد لمدة شهر واحد (1) أقل كثيرًا في XIENCE 28 مقارنة بمجموعة الدراسة السابقة (2.2% مقابل 4.5%؛ الجدول 16.3-2).

الجدول 16.3-2: تحليل درجة الميل المرتبة في طبقة لحالات نزيف 3-5 BARC من 6-1 أشهر في المرضى الخاليين من الانسداد لمدة شهر واحد (1)

XIENCE 28 المرضى الخالون من الانسداد لمدة شهر واحد (1) (N = 1392)	XIENCE V USA المرضى الخالون من الانسداد لمدة شهر (1) (N = 1411)	قيمة p*
حالات نزيف 3-5 BARC (متوسط معدل درجة الميل المرتبة)	2.2%	4.5%

* قيمة P للتفوق؛ مستوى أهمية التفوق 0.025. التحليل المخصص.

معدل تخثر الدعامة المؤكد/المحتمل غير المرتب في طبقة كدرية من 6-1 أشهر، لمع المرضى الخاليين من الانسداد لمدة شهر واحد (1). يساوي 0.3% في كل من مجموعات XIENCE 28 ومجموعات الدراسة السابقة (الجدول 16.3-3).

الجدول 16.3-3: تخثر الدعامة من 6-1 أشهر في المرضى الخاليين من الانسداد لمدة شهر واحد (1) (درجة ميل غير مرتبة في طبقة)

XIENCE 28 المرضى الخالون من الانسداد لمدة شهر واحد (1) (N = 1392)	XIENCE V USA المرضى الخالون من الانسداد لمدة شهر واحد (1) (N = 1411)	ARC يحتسب
0.3%	0.3%	

17.0 كيفية توريد المنتج

مُعقّم - هذا الجهاز معقم بغاز أكسيد الإيثيلين. غير مؤهل للحُث. تجنب الاستخدام إذا كانت العبوة مفتوحة أو تالفة.

لا يمكن إعادة استخدام الجهاز ذي الاستخدام الفردي على مريض آخر، فهو غير مصمم لأداء أي مهمة بعد الاستخدام الأول. قد تؤدي التغييرات في الخصائص الميكانيكية وأ/أو المادية وأ/أو الكيميائية التي تحدث في حالات إعادة الاستخدام وأ/و التنظيف وأ/أو إعادة التعقيم إلى التأثير في سلامة التصميم وأ/و المواد؛ ما ينتج عنه حدوث ثلوث نظرًا إلى وجود فحوات وأ/و فراغات ضيقة، وضعف أمان الجهاز وأ/أو أدائه. قد يؤدي عدم وجود الملصق الأصلي إلى الاستعمال الخاطئ وانعدام القدرة على افتقاء أثر الجهاز. قد يؤدي عدم وجود العبوة الأصلية إلى تلف الجهاز وفقدان التعقيم وتعرض المريض وأ/و المستخدم إلى مخاطر حدوث إصابة.

الاحتياويات - جهاز الدعامة التاجية المستخرجة لعقار XIENCE PRO™S Everolimus واحد (1).

التخزين - يُخزن في مكان جاف ومعتمر. وابد، يجب حماية المنتج من الضوء. لا تُخرج المنتج من التبريد حتى يصبح جاهزًا للاستخدام. يُخزن المنتج عند 25 درجة مئوية (77 درجة فهرنهايت)؛ الانحرافات المسموح بها تقع بين 15-30 درجة مئوية (59-86 درجة فهرنهايت).

en: Graphical Symbols for Medical Device Labeling; **pl:** Symbole graficzne do oznaczania sprzętu medycznego; **hu:** Grafikus szimbólumok orvosi eszközök címkézéséhez; **cs:** Grafické symboly k označení zdravotnického prostředku; **tr:** Tibbi Cihaz Etiketleri için Grafik Semboller; **sk:** Grafické symboly na označovanie zdravotnickej pomôcky



en: Manufacturer; **pl:** Producent; **hu:** Gyártó; **cs:** Výrobce; **tr:** İmalatçı; **sk:** Výrobca



en: Authorized representative in the European Community/ European Union; **pl:** Autoryzowany przedstawiciel we Wspólnocie Europejskiej/w Unii Europejskiej; **hu:** Hivatalos képviselő az Európai Közösségben/Európai Unióban; **cs:** Zplnomocněný zástupce v Evropském společenství/ Evropské unii; **tr:** Avrupa Topluluğu'nda/Avrupa Birliği'nde yetkili temsilci; **sk:** Oprávnený zástupca v Európskom spoločenstve/Európskej únii



en: Importer in the European Community; **pl:** Importer we Wspólnocie Europejskiej; **hu:** Importőr az Európai Közösségben; **cs:** Dovoze v Evropském společenství; **tr:** Avrupa Topluluğu İthalatçısı; **sk:** Dovozca v Európskom spoločenstve



en: Use-by date; **pl:** Termin przydatności; **hu:** Szavatossági dátum; **cs:** Datum spotřeby; **tr:** Son kullanım tarihi; **sk:** Dátum spotreby



en: Date of manufacture; **pl:** Data produkcji; **hu:** A gyártás dátuma; **cs:** Datum výroby; **tr:** Üretim Tarihi; **sk:** Dátum výroby



en: Batch code; **pl:** Kod partii; **hu:** Tételazonosító kód; **cs:** Kód dávky; **tr:** Parti Kodu; **sk:** Kód výrobnéj šarže



en: Catalogue number; **pl:** Numer katalogowy; **hu:** Katalógusszám; **cs:** Katalogové číslo; **tr:** Katalog numarası; **sk:** Katalógové číslo



en: Unique device identifier; **pl:** Unikalny identyfikator urządzenia; **hu:** Egységes termékazonosító kód; **cs:** Jedinečný identifikátor prostředku; **tr:** Benzersiz cihaz tanımlayıcısı; **sk:** Jedinečný identifikátor pomôcky



en: Sterilized using ethylene oxide; **pl:** Sterylizowane tlenkiem etylenu; **hu:** Etilén-oxid használatával sterilizált; **cs:** Sterilizováno ethylenoxidem; **tr:** Etilen oksit kullanılarak sterilize edilmiştir; **sk:** Sterilizované etylénoxidom



en: Non-pyrogenic; **pl:** Niepirogenne; **hu:** Nem pirogén; **cs:** Nepyrogenní; **tr:** Pirojenik değildir; **sk:** Nepyrogénne



en: Packaging unit; **pl:** Jednostka opakowania; **hu:** Az eszköz csomagolása; **cs:** Jednotka balení; **tr:** Ambalaj birimi; **sk:** Jednotka balenia



en: Medical device; **pl:** Wyrób medyczny; **hu:** Orvosi eszköz; **cs:** Zdravotnický prostředek; **tr:** Tibbi cihaz; **sk:** Zdravotnícka pomôcka



en: MR Conditional; **pl:** Warunkowo bezpieczne w rezonansie magnetycznym (MR); **hu:** MR-környezetben feltételeesen biztonságos; **cs:** Bezpečné při vyšetření MR za určitých podmínek; **tr:** MR Koşullu; **sk:** Podmienečne kompatibilné s prostredím MR



en: Guiding catheter; **pl:** Cewnik prowadzący; **hu:** Vezetőkatéter; **cs:** Vodicí katetr; **tr:** Kılavuz Kateter; **sk:** Vodiaci katéter



en: French size; **pl:** Rozmiar [F]; **hu:** French méret; **cs:** Velikost (French); **tr:** French boyutu; **sk:** Francúzsky rozmer



en: Rapid exchange; **pl:** Szybka wymiana; **hu:** Gyorscsere; **cs:** Rychlovýměnné; **tr:** Hızlı Değiştirme; **sk:** Rýchla výmena



en: Consult instructions for use or consult electronic instructions for use; **pl:** Przeczytać instrukcję użytkowania w wersji papierowej lub elektronicznej; **hu:** Lásd a használati utasítást vagy lásd az elektronikus használati utasítást; **cs:** Přečtěte si návod k použití nebo elektronický návod k použití; **tr:** Kullanım talimatlarını bakın veya elektronik kullanım talimatlarını bakın; **sk:** Pozrite si návod na použitie alebo elektronický návod na použitie



en: Do not re-use; **pl:** Nie używać ponownie; **hu:** Tilos ismételten felhasználni!; **cs:** Nepoužívejte opakovaně; **tr:** Tekrar kullanmayın; **sk:** Nepoužívajte opätovne



en: Do not resterilize; **pl:** Nie resterylizować; **hu:** Tilos újrasterilizálni!; **cs:** Nesterilizujte; **tr:** Tekrar sterilize etmeyin; **sk:** Nesmie sa resterilizovať



en: Do not use if package is damaged and consult instructions for use; **pl:** Nie używać jeśli opakowanie jest uszkodzone oraz przeczytać instrukcję użytkowania; **hu:** Ne használja, ha a csomagolás sérült és lásd a használati utasítást; **cs:** Nepoužívejte, pokud je balík poškozený, a přečtěte si návod k použití; **tr:** Ambalaj hasar görmüşse kullanmayın ve kullanım talimatlarını bakın; **sk:** Ak je obal poškodený, pomôcku nepoužívajte a pozrite si návod na použitie

POST DILATATION LIMIT

en: Post dilatation limit; **pl:** Limit postdylatacyjny; **hu:** Tágítás utáni korlát; **cs:** Postdilační limit; **tr:** Dilatasyon Sonrası Sınır; **sk:** Limit postdilácie



en: Single sterile barrier system; **pl:** Pojedynczy system bariery sterylnej; **hu:** Egyedi steril védőrétegrendszer; **cs:** Systém jednoduché sterilní bariéry; **tr:** Tekli steril bariyer sistemi; **sk:** Systém jednej sterilnej bariéry



en: Single sterile barrier system with protective packaging outside; **pl:** Pojedynczy system bariery sterylnej z zewnętrznym opakowaniem ochronnym; **hu:** Egyedi steril védőrétegrendszer külső védőcsomagolással; **cs:** Systém jednoduché sterilní bariéry s vnějším ochranným obalem; **tr:** Dışında koruyucu ambalaj bulunan tekli steril bariyer sistemi; **sk:** Systém jednej sterilnej bariéry s vonkajším ochranným obalom



en: Keep away from sunlight; **pl:** Chronić przed światłem słonecznym; **hu:** Napfénytől védve tartandó; **cs:** Chraňte před slunečním světlem; **tr:** Güneş ışığından uzak tutun; **sk:** Chráňte pred slnečným svetlom



en: Keep dry; **pl:** Chronić przed wilgocią; **hu:** Szárazon tartandó; **cs:** Uchovávejte v suchu; **tr:** Kuru tutun; **sk:** Udržujte v suchu



en: Inner diameter; **pl:** Średnica wewnętrzna; **hu:** Belső átmérő; **cs:** Vnitřní průměr; **tr:** İç çap; **sk:** Vnútorý priemer



en: Contains hazardous substances (CAS registry number); **pl:** Zawiera substancję niebezpieczną (numer w rejestrze CAS); **hu:** Veszélyes anyagokat tartalmaz (CAS-nyilvántartási szám); **cs:** Obsahuje nebezpečné látky (číslo v databázi CAS); **tr:** Tehlikeli maddeler içerir (CAS kayıt numarası); **sk:** Obsahuje nebezpečné látky (číslo v registri CAS)



en: Contains or presence of; **pl:** Zawiera lub obecność; **hu:** A következő(ke)t tartalmazza vagy a következő(k) van(nak) jelen; **cs:** Obsahuje látku nebo stopy; **tr:** Şunları içerir veya bulundurur; **sk:** Obsahuje stopy



en: Contains a medicinal substance; **pl:** Zawiera substancję medyczną; **hu:** Gyógyszerhatóanyagot tartalmaz; **cs:** Obsahuje léčivou látku; **tr:** Tıbbi madde içerir; **sk:** Obsahuje liečivú látku



EXCURSIONS

en: Excursion limits permitted to temperature; **pl:** Dopuszczalne limity odchylenia temperatur; **hu:** Megengedett hőmérsékleti tartomány határai; **cs:** Limity odchylky dovolené do teploty; **tr:** Sıcaklık için izin verilen sapma sınırları; **sk:** Limity výchylky dovolené do teploty



en: Temperature; **pl:** Temperatura; **hu:** Hőmérséklet; **cs:** Teplota; **tr:** Sıcaklık; **sk:** Teplota



en: UK Responsible Person; **pl:** Osoba odpowiedzialna na terenie Zjednoczonego Królestwa; **hu:** Felelős személy az Egyesült Királyságban; **cs:** Odpovědná osoba ve Spojeném království; **tr:** Birleşik Krallık'ta Sorumlu Kişi; **sk:** Zodpovedná osoba v Spojenom kráľovstve

XIENCE PRO™ S

System stentu wieńcowego uwalniającego ewerolimus

INFORMACJA DLA LEKARZY

Spis treści

- 1.0 OPIS URZĄDZENIA
- Tabela 1-1: Nazwa i dostępne rozmiary wyrobu
- Tabela 1-2: Skład stentu i powłoki stentów wieńcowych uwalniających ewerolimus XIENCE PRO^S
- Tabela 1-3: Specyfikacje wyrobu *in vitro*
- 2.0 WSKAZANIA
- 3.0 PRZEZNAČENIE
- 4.0 SZKOLENIE DLA PRZEWIDZIANYCH UŻYTKOWNIKÓW I INNYCH UŻYTKOWNIKÓW
- 5.0 PRZEWIDYWANA KORZYŚĆ KLINICZNA
- 6.0 PRZECIWWSKAZANIA
- 7.0 OCZEKIWANY OKRES TRWAŁOŚCI WYROBU
- 8.0 OSTRZEŻENIA
- 9.0 OGRANICZENIA
- 10.0 ŚRODKI OSTROŻNOŚCI
- 10.1 Postępowanie ze stentem
- 10.2 Umieszczanie stentu
- 10.3 Stosowanie łącznie z innymi procedurami
- 10.4 Usuwanie stentu/systemu
- 10.5 Po implantacji
- 10.6 Stosowanie w szczególnych populacjach
- 10.6.1 Ciąża
- 10.6.2 Laktacja
- 10.6.3 Stosowanie u dzieci
- 10.7 Interakcje z lekami
- 10.7.1 Interakcje z lekami lub innymi substancjami
- 10.7.2 Możliwe działanie immunosupresyjne
- 10.7.3 Możliwe zwiększenie poziomu lipidów
- 10.7.4 Ciąża
- 10.7.5 Laktacja
- 10.8 Rakotwórczość, genotoksyczność i toksyczność reprodukcyjna
- 10.9 Substancje objęte ograniczeniami
- 10.10 Informacje na temat bezpieczeństwa w środowisku rezonansu magnetycznego (RM)
- 11.0 POTENCJALNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE
- 12.0 ZGŁASZANIE DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH
- 13.0 PODSUMOWANIE DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA I SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ
- 14.0 DOBÓR PACJENTÓW I LECZENIE
- 14.1 Indywidualizacja leczenia
- 15.0 WSKAZÓWKI DLA LEKARZA
- 15.1 Kontrola przed użyciem
- 15.2 Potrzebne materiały
- 15.3 Przygotowanie
- 15.3.1 Zdejmowanie opakowania
- 15.3.2 Płukanie kanału przewodnika
- 15.3.3 Przygotowanie systemu zakładania
- 15.4 Procedura zakładania
- 15.5 Procedura rozprężania
- 15.6 Procedura usuwania
- 15.7 Rozszerzanie odcinków z założonym stentem po procedurze rozprężania
- 15.8 Karta implantu pacjenta
- 16.0 BADANIA KLINICZNE WYROBÓW Z RODZINY SPIRIT I XIENCE
- 16.1 Badania kliniczne przed wprowadzeniem do obrotu
- Tabela 16.1-1: Plany badań klinicznych wyrobów XIENCE V z rodziny SPIRIT (przed wprowadzeniem do obrotu)
- Tabela 16.1-2: Wyniki angiografii w badaniach klinicznych wyrobów z rodziny SPIRIT (przed wprowadzeniem do obrotu)
- Tabela 16.1-3: Główne wyniki kliniczne uzyskane po 1 roku badań klinicznych wyrobów z rodziny SPIRIT (przed wprowadzeniem do obrotu)
- Tabela 16.1-4: Główne wyniki badań uzyskane po ostatnim badaniu kontrolnym w ramach badań klinicznych wyrobów z rodziny SPIRIT (przed wprowadzeniem do obrotu)
- 16.2 Badania kliniczne po wprowadzeniu do obrotu
- Tabela 16.2-1: Plany badań klinicznych wyrobów z rodziny SPIRIT i XIENCE V (po wprowadzeniu do obrotu)
- Tabela 16.2-2: Główne wyniki badań klinicznych wyrobów z rodziny SPIRIT i XIENCE V (po wprowadzeniu do obrotu)
- 16.3 Wskazanie obejmujące jednomiesięczną (zaledwie 28 dni) terapię DAPT
- Tabela 16.3-1: Wyniki pierwszorzędowych i istotnych drugorzędowych punktów końcowych — zgony ze wszystkich przyczyn / wszystkie zawały mięśnia sercowego (MI) i krwawienie BARC 2–5 w okresie 1–6 miesięcy u pacjentów „wolnych po 1 miesiącu”
- Tabela 16.3-2: Analiza ze stratyfikacją PS dla krwawienia BARC 3–5 w okresie 1–6 miesięcy u pacjentów „wolnych po 1 miesiącu”
- Tabela 16.3-3: Zakrzepica w stencie w okresie 1–6 miesięcy u pacjentów „wolnych po 1 miesiącu” (bez stratyfikacji PS)
- 17.0 SPOSÓB DOSTARCZANIA

1.0 OPIS URZĄDZENIA

System stentu wieńcowego uwalniającego ewerolimus XIENCE PRO™^S (ECSS) jest wyrobem medycznym, w skład którego wchodzi:

Zmontowany fabrycznie stent XIENCE PRO^S ze stopu kobaltowo-chromowego (CoCr) L-605, powleczony dwiema warstwami: warstwą podkładu i warstwą matrycy leku. Warstwa podkładu składa się z poli(metakrylanu n-butylu) (PBMA), który jest nieaktywnym polimerem poprawiającym adhezję między stentem a warstwą matrycy leku. Warstwa matrycy leku składa się z kopolimeru poli(flouorku winylidenu) i heksafluoropropenu (PVDF-HFP) wymieszanego z lekiem przeciwproliferacyjnym, ewerolimusem.

Do rodziny produktów należą:

Tabela 1-1: Nazwa i dostępne rozmiary wyrobu			
Nazwa wyrobu	Podstawowy identyfikator UDI-DI	Średnica stentu (mm)	Długość stentu (mm)
XIENCE PRO ^S	8717648DES0001TC	2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

Masa stentu wykonanego ze stopu kobaltowo-chromowego (CoCr) L-605, dostępna dawka ewerolimusu oraz zawartość PVDF-HFP i PBMA na stencie różni się w zależności od rozmiaru w następujący sposób:

Tabela 1-2: Skład stentu i powłoki stentów wieńcowych uwalniających ewerolimus XIENCE PRO ^S					
Średnica stentu (mm)	Długość stentu (mm)	Masa stentu ze stopu kobaltowo-chromowego L-605 (mg)	Dawka leku (µg)	PVDF-HFP (µg)	PBMA (µg)
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	8	7,8	39	189	42
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	12	11,4	58	286	64
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	15	13,8	72	350	79
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	18	16,2	85	415	93
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	23	21,0	111	543	122
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	28	24,6	131	640	144
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	33	29,4	157	769	173
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	38	33,0	177	866	194
3,5, 4,0	8	11,1	53	261	59
3,5, 4,0	12	15,4	72	351	79
3,5, 4,0	15	20,6	99	485	109
3,5, 4,0	18	24,0	117	575	129
3,5, 4,0	23	29,2	145	709	159
3,5, 4,0	28	36,2	181	888	199
3,5, 4,0	33	41,3	209	1023	230
3,5, 4,0	38	46,5	236	1157	260

- Dwa znaczniki radiocieniące umieszczone pod balonem służą do wyznaczania metodą fluoroskopową długości roboczej balonu oraz długości rozprężonego stentu.
- Dwa znaczniki proksymalne na trzonie systemu zakładania (95 cm i 105 cm proksymalnie względem końcówki dystalnej) wskazują położenie systemu zakładania względem końca ramiennego lub udowego kanału prowadzącego. Długość robocza cewnika wynosi 145 cm.
- Zmiana koloru trzonu wskazuje nacięcie wyjściowe przewodnika.

Tabela 1-3: Specyfikacje wyrobu *in vitro*

Średnica stentu (mm)	Długość stentu (mm)	* Minimalny rozmiar kompatybilnego cewnika prowadzącego (średnica wewnętrzna)	** Nominalne ciśnienie stentu <i>in vitro</i>		Nominalne ciśnienie rozerwania (RBP)		Powierzchnia niepokryta stentem (%)
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	84
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86

* Informacje dotyczące rozmiaru cewnika w (F) można znaleźć w danych producenta dotyczących poszczególnych wyrobów.

** Należy sprawdzić, czy stent jest całkowicie rozprężony (patrz część 15.5 *Procedura rozprężania*). Wartości ciśnienia rozprężania powinny być dobierane do typu zmiany chorobowej.

2.0 WSKAZANIA

System stentu wieńcowego uwalniającego ewerolimus XIENCE PRO™^S jest przeznaczony do poszerzania średnicy światła tętnicy wieńcowej w następujących przypadkach:

- U pacjentów z objawami choroby niedokrwiennej serca spowodowanej zmianami *de novo* w natywnej tętnicy wieńcowej.
- W celu przywrócenia przepływu wieńcowego u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego, którzy zgłaszają się w ciągu 12 godzin od wystąpienia objawów.
- Do leczenia pacjentów ze współistniejącą cukrzycą, ostrym zespołem wieńcowym, zmianami w dwóch naczyniach (dwie zmiany w dwóch różnych naczyniach nasierdżowych), zmianami w obszarze małych naczyń wieńcowych; ze zmianami, których leczenie prowadzi do zablokowania gałęzi bocznych (zmiany z gałęzią boczną o średnicy < 2 mm lub stenozą ujęcia < 50%); do leczenia starszych pacjentów (w wieku ≥ 65), zarówno kobiet, jak i mężczyzn.
- Do leczenia pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia (HBR) w ramach podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT) trwającej zaledwie 28 dni.
- U pacjentów, u których wystąpiła stenozeta w stencie założonym w zwichniętym odcinku tętnicy wieńcowej, przewlekłe zmiany charakteryzujące się całkowitą niedrożnością tętnicy wieńcowej (określane jako zmiany w tętnicy wieńcowej z przepływem TIMI 0 oraz trwające dłużej niż 3 miesiące) oraz zmiany w bifurkacji tętnic wieńcowych.

We wszystkich przypadkach długość leczonej zmiany powinna być mniejsza niż nominalna długość stentu (8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm, 33 mm lub 38 mm) ze średnicą referencyjną naczyń $\geq 2,00$ mm i $\leq 4,25$ mm.

3.0 PRZEZNAČENIE

System stentu wieńcowego uwalniającego ewerolimus XIENCE PRO™^S jest przeznaczony do poszerzania średnicy światła tętnicy wieńcowej.

4.0 SZKOLENIE DLA PRZEWIDZIANYCH UŻYTKOWNIKÓW I INNYCH UŻYTKOWNIKÓW

Ten wyrób jest przeznaczony do stosowania przez kardiologa interwencyjnego / radiologa interwencyjnego / chirurga naczyniowego lub innego lekarza, który został przeszkolony w zakresie technik interwencji sercowo-naczyniowych, w pracowni cewnikowania serca lub na sali operacyjnej, przy użyciu sprzętu do obrazowania, z zastosowaniem technik przeszkońnych lub cięcia chirurgicznego w celu leczenia międzyżyłowego zwężenia tętnic wieńcowych.

5.0 PRZEWIDYWANA KORZYŚĆ KLINICZNA

Poniżej przedstawiono przewidywane korzyści kliniczne systemu stentu wieńcowego uwalniającego ewerolimus XIENCE PRO™^S:

- Lepsze wyniki przy rewaskularyzacji w porównaniu z leczeniem farmakologicznym
- Lepsze wyniki dzięki zastosowaniu nowej generacji stentów uwalniających leki w porównaniu z innymi wyrobami stosowanymi przy przeszkońnej interwencji wieńcowej (PCI)
- Brak zwiększonego ryzyka niedokrwienia i zmniejszone ryzyko krwawień poważnych (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] 3–5) z krótszym DAPT dla populacji z HBR

6.0 PRZECIWWSKAZANIA

Stosowanie systemu stentu wieńcowego uwalniającego ewerolimus XIENCE PRO™^S jest przeciwwskazane w przypadku:

- Pacjentów z nadwrażliwością na ewerolimus lub przeciwwskazaniami do stosowania ewerolimusu lub związków podobnych pod względem budowy oraz u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na składniki stentu (kobalt, chrom, nikiel, wolfram, polimer metakrylanu i fluoropolimer) bądź na środek kontrastowy;

- Pacjentów, u których występuje brak tolerancji — w tym alergii lub nadwrażliwości — zabiegowego leczenia przeciwwzakrzepowego lub pozabiegowego leczenia przeciwkrwotkowego.

7.0 OCZEKIWANY OKRES TRWAŁOŚCI WYROBU

System stentu wieńcowego uwalniającego ewerolimus XIENCE PRO™S to wyrób medyczny wszczepiany w celu zwiększenia średnicy światła tętnicy wieńcowej w częściowo lub całkowicie niedrożnych zwężonych naczyńach wieńcowych (zmianach *de novo* lub naczyńach, w których występuje ponowne zwężenie).

Oczekiwany okres trwałości systemu stentu wieńcowego uwalniającego ewerolimus XIENCE PRO[®] wynosi co najmniej 10 lat.

Stenty wieńcowe uwalniające ewerolimus XIENCE PRO[®] nie są przeznaczone do usuwania po implantacji.

8.0 OSTRZEŻENIA

- Stent wieńcowy uwalniający ewerolimus XIENCE PRO™S i system zakładania są przeznaczone tylko do jednorazowego użytku. Nie używać ponownie, nie poddawać dekontaminacji ani nie sterylizować ponownie. Sprawdzić „termin przydatności do użycia” podany na opakowaniu produktu. Ponowne użycie, dekontaminacja lub ponowna sterylizacja mogą naruszyć integralność strukturalną wyrobu i/lub systemu zakładania i/lub doprowadzić do awarii wyrobu, co może spowodować urazę, chorobę lub zgon pacjenta. Ponowne użycie, dekontaminacja lub ponowna sterylizacja mogą również stwarzać ryzyko zanieczyszczenia wyrobu i/lub spowodować zakażenie lub zakażenie krwivo pacjenta, w tym między innymi przeniesienie choroby zakaźnej z jednego pacjenta na innego. Zanieczyszczenie wyrobu i/lub systemu zakładania może prowadzić do urazu, choroby lub zgonu pacjenta.
- Po zabiegu należy podawać leczenie przeciwkrwotkowe (patrz część 14.1 *Indywidualizacja leczenia*).
- Produkt ten nie powinien być stosowany u pacjentów, co do których istnieje znaczne prawdopodobieństwo, że mogą nie przestrzegać zaleceń dotyczących leczenia przeciwkrwotkowego.
- Rozważny dobór pacjentów jest konieczny, ponieważ użycie tego urządzenia niesie ze sobą ryzyko zakrzepicy w stencie, powikłań naczyniowych i/lub krwotków.
- Nie zaleca się leczenia pacjentów, u których stwierdzono zmianę uniemożliwiającą całkowite napełnienie balonu do angioplastyki.
- Stent wieńcowy uwalniający ewerolimus XIENCE PRO[®] jest pokryty ewerolimusem i powłoką polimerową na całej długości stentu przeznaczonego do implantacji. Dystalna i środkowa część wyrobu, końcówka i zwęźna części balonu są pokryte powłoką hydrofiliową HYDROCOAT™.
- Informacji na temat przygotowania i używania tego wyrobu niezbędnych do zapewnienia działania zgodnego z przeznaczeniem można znaleźć w części 15.3 *Przygotowanie*. Nieprzestrzeganie ostrzeżeń podanych na tej etykiecie może spowodować uszkodzenie powłoki wyrobu, co może wymagać interwencji lub spowodować poważne zdarzenia niepożądane.

9.0 OGRANICZENIA

Wszczepianie stentu mogą przeprowadzać wyłącznie odpowiednio przeszkoleni lekarze.

10.0 ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

10.1 Postępowanie ze stentem

- Zakładanie stentu powinno odbywać się wyłącznie w ośrodkach z możliwością szybkiego przeprowadzenia zabiegu wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych (CABG).
- **Torebka foliowa nie stanowi sterylnej bariery.** Sterylną barierę stanowi woreczek z zamknięciem (torebka) znajdujący się w środku torebki foliowej. **Jedynie zawartość torebki wewnętrznej należy uważać za sterylą. Zewnętrzna powierzchnia torebki wewnętrznej NIE jest sterylą.**
- W celu potwierdzenia sterylności należy upewnić się, że bariera sterylności opakowania wewnętrznego nie została otwarta ani uszkodzona przed użyciem.
- Należy zachować ostrożność podczas przemieszczania końcówki cewnika prowadzącego podczas zakładania i rozprężania stentu oraz wycofywania balonu. Przed wycofaniem systemu zakładania stentu należy wzrokowo potwierdzić całkowite opróżnienie balonu pod kontrolą fluoroskopową, aby zapobiec przemieszczeniu się cewnika prowadzącego w kierunku naczyń oraz uszkodzeniu tętnicy.
- Należy zwrócić szczególną uwagę, aby ostrożnie obchodzić się z systemem i nie dopuścić do uszkodzenia stentu na balonie. Jest to szczególnie ważne podczas wyjmowania cewnika z opakowania, nakładania na prowadnik oraz przeprowadzania przez przejściówkę obrotowej zastawki hemostazyjnej i cewnika cewnika prowadzącego.
- **Nie należy manipulować stentem, dotykać go lub przenosić**, gdyż może to spowodować uszkodzenie powłoki, zakażenie lub odłączenie się stentu od balonu systemu zakładania.
- Unikać wycierania wyrobu suchą gazą, ponieważ może to spowodować uszkodzenie powłoki.
- Unikać stosowania alkoholu, roztworów antyseptycznych oraz innych rozpuszczalników do przygotowania wyrobu, ponieważ może to spowodować nieprzewidziane zmiany w powłoce, co może wpłynąć na bezpieczeństwo i działanie wyrobu.
- Unikać namaczania stentu wieńcowego uwalniającego ewerolimus XIENCE PRO™S. Patrz instrukcje w części 15.3.2 *Płukanie kanału prowadnika*.
- Należy używać wyłącznie odpowiedniego środka do napełniania balonu. Nie należy używać do tego celu powietrza ani innych środków gazowych, gdyż może to spowodować nierówne rozprężenie i trudności w założeniu stentu. Jestli w przypadku stosowania środka gazowego drogi do rozszerzenia balonu, istnieje ryzyko wystąpienia zatoru powietrznego i/lub uszkodzenia naczyń.
- Po użyciu ten wyrób, związane z nim akcesoria i opakowanie należy odpowiednio sklasyfikować do utylizacji (np. zagrożenie biologiczne, odpady ostre, odpady inne niż niebezpieczne itp.) i starannie zutylizować zgodnie z zasadami ośrodków oraz obowiązującymi przepisami i regulacjami.

10.2 Umieszczanie stentu

- Należy stosować cewnik prowadzący o rozmiarach światła odpowiednich, aby pomieścić system zakładania stentu.
- Nie przygotowywać ani wstępnie nie napełniać systemu zakładania przed rozprężeniem stentu w sposób inny niż podano w instrukcji. Należy stosować metodę opróżniania balonu opisaną w części 15.3.3 *Przygotowanie systemu zakładania*.

- W przypadku rozszerzania wstępnego należy zastosować balon o odpowiednim rozmiarze. W przeciwnym razie może dojść do większych trudności z umieszczeniem stentu i powikłań zabiegowych.
- Decyzję o wstępnym rozszerzeniu zmiany za pomocą balonu o odpowiednim rozmiarze należy podjąć w oparciu o cechy charakterystyczne anatomii pacjenta oraz występującej u niego zmiany. Bezoszczędne wprowadzenie stentu z zastosowaniem podobnego wyrobu w przypadku mniej skomplikowanych zmian wieńcowych okazało się tak samo skuteczne i bezpieczne, jak wprowadzanie stentu po wstępnym rozszerzeniu w przypadku wyrobów o długości do 28 mm w rzeczywistej praktyce medycznej. W przypadku rozszerzania wstępnego należy ograniczyć długość odcinka poddanego rozszerzeniu wstępnemu za pomocą balonu do PTCA, aby uniknąć powstania uszkodzenia naczyń, które wykrocy poza granice wszczepianego stentu.
- W trakcie umieszczania systemu zakładania w naczyń nie należy wytwarzać podciśnienia w systemie zakładania. Może to spowodować odłączenie się stentu od balonu.
- Nie należy skręcać cewnika o więcej niż jeden (1) pełny obrot.
- Wszczepienie stentu może doprowadzić do dystalnego i/lub proksymalnego względem stentu rozwarstwienia ściany naczyń lub do ostrego zamknięcia/ całkowitej niedrożności naczyń wymagającego dodatkowej interwencji (operacja CABG, dalsze rozszerzenie, umieszczenie dodatkowych stentów lub inne).
- Nierozprężony stent można wycofać do cewnika prowadzącego tylko jeden raz. Nierozprężony stent, który został wciągnięty z powrotem do cewnika prowadzącego, nie powinien być ponownie wprowadzany do tętnicy. Nie należy wykonywać nim dalszych ruchów posuwisto-zwrotnych wzdłuż dystalnego końca cewnika prowadzącego, gdyż może to doprowadzić do uszkodzenia lub odłączenia stentu podczas ponownego wsuwania do cewnika prowadzącego.
- Jeżeli w którymkolwiek momencie podczas wyprowadzania nierozprężonego systemu stentu wieńcowego zostanie stwierdzony jakikolwiek opór, należy przejść do wykonania czynności opisanych w części 10.4 *Usuwanie stentu/systemu*.
- Nie należy rozprężać stentu, jeśli nie jest on prawidłowo umieszczony w naczyń (patrz część 10.4 *Usuwanie stentu/systemu*).
- Średnica napełnianego balonu systemu użyciu do założenia stentu powinna być zbliżona do średnicy naczyń. Dobranie zbyt dużego stentu może doprowadzić do rozzerwania naczyń. Aby zapewnić pełne rozprężenie stentu, balon należy wypchnąć co najmniej do poziomu ciśnienia nominalnego.
- Nie należy przekraczać podanego na etykiecie produktu nominalnego ciśnienia rozzerwania (RBP). Podczas napełniania należy monitorować ciśnienie w balonie. Stosowanie ciśnienia większego niż podane na etykiecie produktu może spowodować pęknięcie balonu z ryzykiem uszkodzenia błony wewnętrznej i rozwarstwienia ściany naczyń.
- Chociaż balon systemu zakładania stentu jest wystarczająco mocny, aby rozprężyć stent bez pęknięcia, pęknięcie balonu na obwodzie dystalnie względem stentu i przed całkowitą rozprężeniem stentu może spowodować przecięcie balonu do stentu, co będzie wymagać chirurgicznego usunięcia. W przypadku pęknięcia balonu należy go wycofać i, jeśli to konieczne, wymienić cewnik rozszerzający na nowy po prowadniku, aby dokończyć rozprężanie stentu.
- Nie rozprężać stentu poza granice wskazane w części 15.5 *Procedura rozprężania*.
- Postylatycki należy wykonywać przy wysokim ciśnieniu za pomocą balonu o małej podatności.
- Niedostateczne rozprężenie stentu może skutkować jego przemieszczeniem. Należy dokładnie dobrać rozmiar stentu, aby po opróżnieniu balonu pozostawał on w pełnym kontakcie ze ścianą tętnicy. Należy podjąć wszelkie środki w celu zapewnienia całkowitego rozprężenia stentu. Patrz część 15.0 *Wskazówki dla lekarza*.
- Umieszczenie stentu może potencjalnie ograniczać drożność bocznej gałęzi naczyń wieńcowych.
- Odyskwanie stentu (korzystanie z dodatkowych drutów, siatek i/lub szczypczyków) może doprowadzić do dodatkowego uszkodzenia naczyń wieńcowych i/lub miejsca dostępu naczyniowego. Do możliwych powikłań należy krwotoki, krwiak i tętniak rzekomy.
- W przypadku mnogich zwężeń w obrębie tego samego naczyń należy najpierw założyć stent w obrębie zmiany dystalnej, a następnie proksymalnej. Zakładanie stentów w takiej kolejności zapobiega przechodzeniu przez stent proksymalny podczas zakładania stentu dystalnego oraz zmniejsza ryzyko uszkodzenia lub przemieszczenia stentu proksymalnego.
- Należy upewnić się, że stentowany obszar obejmuje całą zmianę / miejsce rozwarstwienia i że między stentami nie ma żadnych przerw.
- Jeżeli zachodzi konieczność zastosowania kilku stentów uwalniających lek, należy stosować wyłącznie stenty zbudowane z materiału o podobnym składzie (np. systemy stentów wieńcowych uwalniających ewerolimus XIENCE™ z identycznego materiału kobaltowo-chromowego i pokrytych identyczną powłoką polimerową uwalniającą lek). Możliwe interakcje z innymi stentami uwalniającymi lek lub stentami pokrytymi powłokami nie były oceniane, dlatego należy ich unikać. Założenie kilku przylegających do siebie stentów wykonanych z różnych metali może zwiększyć ryzyko korozji *in vivo*, aczkolwiek testy korozyjne *in vitro* przy zastosowaniu stopu L-605 CoCr w połączeniu ze stopem stali nierdzewnej 316L nie wykazały ryzyka zwiększenia korozji.
- Stopień ekspozycji pacjenta na lek oraz polimer jest bezpośrednio związany z liczbą implantowanych stentów. Pacjent może otrzymać do czterech stentów wieńcowych uwalniających ewerolimus XIENCE PRO[®] lub innych stentów wieńcowych uwalniających ewerolimus z rodziny XIENCE (tj. XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Xpedition™, XIENCE Alpine™, XIENCE Sierra™ i XIENCE Skypoint™) ≤ 38 mm, zależnie od liczby leczonych naczyń i długości zmiany. Pacjenci, u których wykonywane jest stentowanie ratunkowe, otrzymują dodatkowe stenty z rodziny XIENCE. Zastosowanie wielu stentów z rodziny XIENCE będzie skutkowało tym, że pacjent otrzyma większą dawkę leku i polimeru.
- Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania stentów XIENCE PRO[®] u pacjentów, u których w przeszłości stosowano brachyterapię zmiany obecnie leczonej lub u których zastosowano brachyterapię w celu leczenia restenozy w stentach XIENCE PRO[®], nie zostały określone. Zarówno brachyterapia naczyń, jak i stent XIENCE PRO[®] wpływają na przebudowę tętnic. Potencjalny łączny wpływ tych dwóch metod leczenia na przebudowę tętnic nie jest znany.

10.3 Stosowanie łącznie z innymi procedurami

- W przypadku zmian złożonych przygotowanie naczyń może się odbywać z użyciem różnych urządzeń do mechanicznej aterektomii, jednak bezpieczeństwo i skuteczność stosowania stentów XIENCE PRO[®] nie zostały potwierdzone w badaniach klinicznych z urządzeniami do mechanicznej aterektomii (cewników do aterektomii kierunkowej, cewników do aterektomii rotacyjnej) lub cewników do angioplastyki laserowej.

10.4 Usuwanie stentu/systemu

• Usuwanie systemu zakładania stentu przed rozprężeniem stentu:

Jeśli konieczne jest usunięcie systemu stentu przed rozprężeniem, należy zapewnić, aby cewnik prowadzący był umieszczony współosiowo względem systemu zakładania, i ostrożnie wycofować system zakładania do cewnika prowadzącego. Jeżeli w którymkolwiek momencie podczas wycofywania stentu do cewnika prowadzącego zostanie stwierdzony nietypowy opór, system zakładania stentu oraz cewnik prowadzący powinny zostać usunięte jako jedna jednostka. Należy tego dokonać w warunkach bezpośredniej wizualizacji przy użyciu fluoroskopii.

• Wycofanie systemu zakładania stentu/balonu do postylatycki z założonego stentu:

- 1) Opróżnić balon, stosując podciśnienie w urządzeniu do napełniania. Opróżnienie większych i dłuższych balonów zajmie więcej czasu (aż do 30 sekund) niż balonów mniejszych i krótszych. Potwierdzić opróżnienie balonu pod kontrolą fluoroskopową i odczekać kolejne 10–15 sekund.
- 2) Nastawić urządzenie do napełniania na podciśnienie lub ciśnienie neutralne.
- 3) Ustabilizować pozycję cewnika prowadzącego tuż przy ujściu tętnicy wieńcowej i zakotwiczyć go w miejscu. Utrzymać pozycję prowadnika wzdłuż odcinka z założonym stentem.
- 4) Delikatnie wysunąć system zakładania stentu / balon do postylatycki, utrzymując powoli, stały nacisk.
- 5) Zamknąć obrotową zastawkę hemostazyjną.

Uwagi:

- 1) W przypadku napotkania oporu podczas wycofywania cewnika z założonego stentu należy wykonać podane niżej czynności, aby poprawić ponowne zwinięcie balonu.
 - o Ponownie napełnić balon aż do ciśnienia nominalnego, opróżnić i zmniejszyć ciśnienie na neutralne.
 - o Powtórzyć opisane powyżej czynności od 1 do 5.
- 2) Po pomyślnym wycofaniu balonu z założonego stentu nie powinien być wyczuwany żaden opór w żadnym momencie podczas wycofywania systemu zakładania stentu lub balonu do postylatycki przez cewnik prowadzący; w przeciwnym razie wysunąć system jako całość.
- Nieprzestrzeganie tych zasad i/lub stosowanie nadmiernej siły w trakcie używania systemu zakładania może spowodować urały lub uszkodzenie stentu i/lub części systemu zakładania.
- Jeśli konieczne jest utrzymanie pozycji prowadnika i dotarcie do następnej zmiany/ tętnicy, prowadnik należy pozostawić w stałym położeniu, usuwając wszystkie pozostałe elementy systemu.

10.6 Stosowanie w szczególnych populacjach

10.6.1 Cięża

Kategoria C dotycząca ciąży: Patrz część 10.7.4 *Ciąża*. Brak odpowiednich badań nad ewerolimusem lub stentem XIENCE PRO[®] u kobiet w ciąży. Nie przebadano wpływu na rozwijający się płód.¹

Nie przebadano produktu u kobiet w ciąży ani u mężczyzn planujących ojcostwo. Stent XIENCE PRO[®] należy stosować u kobiet w ciąży tylko pod warunkiem, że potencjalne korzyści z zastosowania stentu przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami.

10.6.2 Laktacja

Patrz część 10.7.5 *Laktacja*. Nie wiadomo, czy ewerolimus przenika do mleka ludzkiego. Przed wszczepieniem stentu należy podjąć decyzję o kontynuacji lub przerwaniu karmienia piersią, uwzględniając istotność stentu dla matki.

10.6.3 Stosowanie u dzieci

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania stentu wieńcowego uwalniającego ewerolimus XIENCE PRO[®] u dzieci nie zostały określone.

10.7 Interakcje z lekami

10.7.1 Interakcje z lekami lub innymi substancjami

Ewerolimus jest w znacznym stopniu metabolizowany przez cytochrom P4503A4 (CYP3A4), występujący w wątrobie oraz do pewnego stopnia w komórkach ściany jelita. Ewerolimus jest substratem dla transportera glikoproteiny P (PgP). Oznacza to, że wchłanianie i późniejsza eliminacja ewerolimusu mogą wpływać leki, które oddziałują na szlaki CYP3A4 i PgP. Znany jest wpływ kilku leków na metabolizm ewerolimusu. Ponadto mogą wystąpić interakcje z innymi lekami.

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji stentu XIENCE PRO[®] z lekami ze względu na ograniczoną ekspozycję na ewerolimus uwalniany ze stentu. Dlatego przy podejmowaniu decyzji o implantacji stentu XIENCE PRO[®] u pacjenta przyjmującego lek o znanych interakcjach z ewerolimusem lub o zainicjowaniu terapii z zastosowaniem takiego leku u pacjenta, lekarzowi niedawno wszczepionemu stentem XIENCE PRO[®], należy zachować szczególną rożną, uwzględniając ryzyko występowania ogólnoustrojowych i miejscowych interakcji międzylekowych w ścianie naczyń.

Ewerolimus, przepisywany jako lek doustny, może oddziaływać z następującymi lekami lub produktami spożywczymi, między innymi:

- Inhibitory izoenzymu CYP3A4/glikoproteiny P:
 - o środki przeciwwgrzybicze (np. flukonazol, ketonazol, itrakonazol, pasakonazol, worykonazol);
 - o antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna);
 - o blokery kanału wapniowego (np. werapamil, nikardypina, diltiazem);
 - o inhibitory proteazy (np. rytonawir, atazanawir, sakwinawir, darunawir, indinawir, nelfinawir, amprenawir, fosamprenawir);

¹ ChPL Certican¹, wersja UK, ChPL Afitor¹, wersja UK, ChPL Votubia¹, wersja UK, ChPL Afitor¹, wersja USA oraz ChPL Zortress¹, wersja USA. Najnowsze wersje ChPL zamieszczono na stronach www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu oraz www.fda.gov.

- o inne substancje (np. cyklosporyna, nefazodon, cyparyped, metoklopramid, bromokryptyna, cymetydyna, danazol, sildenafil, terfenadyna, astemizol, greifrut/sok grejfrutowy, digoksyna);
- Induktory zoenitru CYP3A4/glikoproteiny P:
 - o antybiotyki (np. ryfampicyna, ryfabutyna, cyprofloksacyna, ofloksacyna);
 - o leki przeciwdrgawkowe (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina);
 - o nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (np. efawirenz, nevirapina);
 - o glikokortykoidy (np. deksametazon, prednizon, prednizolon);
 - o induktory reduktazy HMGCoA (np. symwastatyna, lowastatyna);
 - o inne substancje (np. dzurawiec).

Więcej szczegółowych informacji dotyczących interakcji leków zamieszczono w najnowszej ChPL dotyczącej ewerolimusu¹.

10.7.2 Możliwe działanie immunosupresyjne

Ewerolimus, aktywny składnik stentu XIENCE PRO[®], jest środkiem immunosupresyjnym. Podczas badań klinicznych dotyczących rodziny SPIRIT i XIENCE nie zaobserwowano supresji układu odpornościowego. U pacjentów, którym wszczepiono jednocześnie kilka stentów XIENCE PRO[®], mogą wystąpić ogólnoustrojowe stężenia ewerolimusu, które przejściowo mogą zbliżyć się do poziomów immunosupresyjnych, szczególnie u pacjentów z niewydolnością wątroby lub przyjmujących leki będące inhibitorami cytochromu CYP3A4 bądź glikoproteiny P. Z tego względu należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów przyjmujących inne środki immunosupresyjne lub u których występuje ryzyko supresji układu odpornościowego.

10.7.3 Możliwe zwiększenie poziomu lipidów

Doustne podawanie ewerolimusu pacjentom po transplantacji nerki oraz z rakiem nerkowokomórkowym o wysokim stopniu zaawansowania było związane z dyslipidycznym poziomem stężenia cholesterolu i trójglicerydów w surowicy krwi, które w niektórych przypadkach wymagało leczenia. Wpływ substancji zaobserwowano w przypadku niskich i wysokich dawek podczas przedłużonego doustnego przyjmowania substancji w odpowiednich dawkach. W przypadku stosowania zgodnie ze wskazaniami do użycia narażenie na działanie ogólnoustrojowych stężeń ewerolimusu uwalnianego ze stentu XIENCE PRO[®] powinno być niższe niż narażenie na działanie stężeń występujących zwykłe u pacjentów po transplantacji. W czasie badań klinicznych nad urządzeniami z rodziny stentów SPIRIT i XIENCE nie zaobserwowano zwiększonych stężeń cholesterolu i trójglicerydów w surowicy. Doustne podawanie ewerolimusu w skojarzeniu z cyklosporyną wiązało się ze zwiększonymi stężeniami cholesterolu i trójglicerydów w surowicy krwi.

10.7.4 Cięża

Kategoria C dotycząca ciąży: brak odpowiednich badań nad ewerolimusem lub stentem XIENCE PRO[®] u kobiet w ciąży.

Nie przebadano wpływu na rozwijający się płód¹. Wpływ podobnego stentu XIENCE V w okresie prenatalnym i po urodzeniu u szczurów nie wykazał zmian względem zwierząt kontrolnych (patrz część 10.8 *Rakotworczność, genotoksyczność i toksyczność reprodukcyjna*). Po podaniu zwierzętom doustnej dawki 0,1 mg/kg lub wyższej ewerolimus wykazywał toksyczny wpływ na rozród, w tym embriotoksyczność i fetotoksyczność.

Przed wszczepieniem stentu oraz przez rok po implantacji stentu XIENCE PRO[®] zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji. Chociaż nie istnieją przeciwwskazania, zagrożenia oraz skutki dla rozrodczości nie są w tej chwili znane¹.

10.7.5 Laktacja

Nie wiadomo, czy ewerolimus przenika do mleka ludojaka. Ponadto nie określono właściwości farmakokinetycznych ani profilu bezpieczeństwa ewerolimusu u niemowląt. Z tego względu matki powinny zostać poinformowane o potencjalnych ciężkich reakcjach niepożądanych u niemowląt karmionych piersią. Przed wszczepieniem stentu XIENCE PRO[®] należy podjąć decyzję o kontynuacji lub przerwaniu karmienia albo przeprowadzić alternatywny zabieg.

10.8 Rakotworczność, genotoksyczność i toksyczność reprodukcyjna

Nie oceniano rakotworczności, genotoksyczności i toksyczności reprodukcyjnej stentu XIENCE PRO[®], jednakże przeprowadzono długoterminowe badania dotyczące rakotworczności i teratogenności dla podobnego stentu XIENCE V. Wyniki badania dla stentu XIENCE V, jak opisano poniżej, mają zastosowanie do stentu należącego do systemu stentu wieńcowego uwalniającego ewerolimus XIENCE PRO[®] ze względu na podobny projekt stentu, materiały systemu zakładania i identyczną technologię powlekania stentu.

Przeprowadzono 26-tygodniowe badanie dotyczące rakotworczności w celu oceny potencjału rakotworczego stentów XIENCE V po podskórnym wszczepieniu myszom transgenicznym. W trakcie badania nie stwierdzono żadnych nieprawidłowych obserwacji klinicznych, które wskazywałyby na działanie rakotwórcze w grupie badanej (stent XIENCE V). W grupie badanej nie stwierdzono zwiększonej częstości występowania zmian nowotworowych w porównaniu z grupą ujemnej kontroli. Jednak w grupie dodatniej kontroli i eksperymentalnej dodatniej kontroli stwierdzono znaczny wzrost częstości występowania zmian nowotworowych w porównaniu z grupą badaną lub grupą dodatniej kontroli. Na podstawie wyników tego badania można przypuszczać, że stent XIENCE V nie jest rakotwórczy po wszczepieniu myszom transgenicznym w okresie 26 tygodni.

Badania genotoksyczności przeprowadzono dla stentu XIENCE V w odniesieniu do komórek ssaków i bakterii. Badania te obejmowały mutacje genów u bakterii (test Amesa), mutacje genów w komórkach ssaków (aberracje chromosomalne), test działania klastogennego w komórkach ssaków oraz test mikrojądrowy na erytrocytach ssaków. Na podstawie wyników tych badań stent XIENCE V nie ma działania genotoksycznego.

Ponadto przeprowadzono badanie toksyczności reprodukcyjnej (działania teratogennego) na samichach sznurów Sprague-Dawley. Stent XIENCE V nie wpłynął na płodność ani zdolność reprodukcyjną samiec szczurów rasy Sprague-Dawley. Nie stwierdzono różnicy statystycznej między badanym wyrobem (stentem XIENCE V) a systemem kontrolnym pod względem krotekokołkowicz z ocenianych parametrów. Badany wyrób nie miał wpływu na wielkość miotu i nie powodował wzrostu śmiertelności *in utero*. Ponadto stent XIENCE V nie miał toksycznego wpływu na reprodukcję u potomstwa objętego tym badaniem.

10.9 Substancje objęte ograniczeniami

Co najmniej jeden podzespół tego wyrobu zawiera następującą substancję zdefiniowaną jako CMR 1B w stężeniu powyżej 0,1% wagowego:

kobalt; nr CAS (Chemical Abstracts Service) 7440-48-4; nr WE 231-158-0.

Obecne dowody naukowe potwierdzają, że wyroby medyczne wytwarzane ze stopów kobaltu i stopów stal nierdzewnej zawierających kobalt nie powodują zwiększonego ryzyka nowotworów i nie wywierają negatywnego wpływu na funkcje rozrodcze.

10.10 Informacje na temat bezpieczeństwa w środowisku rezonansu magnetycznego (RM)

Badania niekliniczne wykazały, że stent XIENCE PRO[®] — założony pojedynczo lub w połączeniu z innymi stentami zachodzącymi jeden na drugi w konfiguracji o maksymalnej długości do 71 mm — jest warunkowo bezpieczny w środowisku rezonansu magnetycznego (RM). Pacjenci z tym stentem mogą być bezpiecznie poddani skanowaniu za pomocą systemu MR pod następującymi warunkami:

- statyczne pole magnetyczne o natężeniu 1,5 lub 3 Tesla;
- maksymalna szybkość narastania gradientu 200 T/m/s na oś;
- maksymalny gradient przestrzenny indukcji pola wynoszący 3000 Gs/cm (30 T/m);
- maksymalna zgłoszona przez system rezonansu magnetycznego szybkość pochłaniania promieniowania właściwego energii dla całego ciała (SAR) wynosząca 2,0 W/kg (w normalnym trybie działania).

W zdefiniowanych powyżej warunkach skanowania oczekuje się, że stent XIENCE PRO[®] spowoduje maksymalny wzrost temperatury mniejszy niż 4,5°C po 15 minutach ciągłego skanowania.

W badaniach nieklinicznych artefakt obrazu powodowany przez urządzenie rozciąga się na ok. 6 mm od stentu XIENCE PRO[®] w przypadku obrazowania z zastosowaniem sekwencji echa gradientowego lub sekwencji impulsów escha spinowego i systemu obrazowania RM o indukcyjności pola magnetycznego 3 Tesla.

W takim środowisku rezonansu magnetycznego stent XIENCE PRO[®] nie powinien migrować. Nie przeprowadzono prób nieklinicznych mających na celu ocenie możliwości migracji lub nagrzewania się stentu w polach o indukcji przekraczającej 3 Tesla. Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego w polach o indukcji 1,5 lub 3 Tesla można przeprowadzać bezpośrednio po implantacji stentu XIENCE PRO[®].

11.0 POTENCJALNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Działania niepożądane, które mogą być związane z przeskrośną interwencją wieńcową oraz użyciem stentu w natywnych tętnicach wieńcowych, obejmują między innymi:

- reakcje alergiczne lub nadwrażliwość na lateks, środek kontrastowy, środek znieczulający, materiały wyrobu (kobalt, chrom, nikiel, wolfram, polimer metakrylanu i fluoropolimer), a także reakcje polekowe na ewerolimus, leki przeciwzakrzepowe lub przeciwpłytkowe.
 - powikłania związane z dostępem naczyńnowym, które mogą wymagać przetoczenia krwi lub rekonstrukcji naczynia, w tym:
 - o reakcje w miejscu wprowadzenia cewnika;
 - o krwawienie (podbiciegnięcia krwawe, sączenie, krwiaki, krwotoki, krwotok zaotrzewnowy);
 - o przetoka tętniczko-żylna, tętniak rzekomy, tętniak, rozwarstwienie, perforacja/pęknięcie;
 - o zatorowość (spowodowana powietrzem, tkanką, blaszkami miażdżycowymi lub wyrobem);
 - o uszkodzenie nerwu obwodowego;
 - o niedokrwienie naczyń obwodowych;
 - powikłania dotyczące tętnicy wieńcowej, które mogą wymagać dodatkowej interwencji, w tym:
 - o całkowita niedrożność lub nagłe zamknięcie naczynia;
 - o przetoka tętniczko-żylna, tętniak rzekomy, tętniak, rozwarstwienie, perforacja/pęknięcie;
 - o oderwanie tkanki/przesunięcie blaszki miażdżycowej;
 - o zator (spowodowany powietrzem, tkanką, blaszkami miażdżycowymi, materiałem zakrzepowym lub urządzeniem);
 - o zakrzepica wieńcowa lub w stencie (ostra, podostra, późna, bardzo późna);
 - o zwężenie lub zwężenie wtórne;
 - powikłania dotyczące osierdzia, które mogą wymagać dodatkowej interwencji, w tym:
 - o tamponada serca;
 - o wysięk osierdziowy;
 - o zapalenie osierdzia;
 - zaburzenia rytmu serca (w tym nieswoiste zaburzenia układu przewodzącego serca, komorowe i przedkomorowe zaburzenia rytmu);
 - zaburzenia niedokrwienne serca, w tym:
 - o niedokrwienie mięśnia sercowego;
 - o zawał mięśnia sercowego (w tym ostry);
 - o skurcz tętnicy wieńcowej;
 - o niestabilna lub stabilna dusznica bolesna;
 - udar/zaburzenia krążenia mózgowego (CVA) lub przemijający napad niedokrwienny (TIA);
 - niewydolność układów i narządów:
 - o zatrzymanie akcji serca i oddechu;
 - o niewydolność serca;
 - o niewydolność sercowo-płucna (w tym obrzęk płuc);
 - o całkowita lub częściowa niewydolność nerek;
 - o wstrząs;
 - krwawienie;
 - choroby krwinek (w tym małopłytkowość poheparynowa [HIT]);
 - niedociśnienie/nadciśnienie;
 - zakażenie;
 - nudności i wymioty;
 - kołatanie serca, zawroty głowy i omdlenia;
 - ból w klatce piersiowej;
 - gorączka;
 - ból;
 - zgón.
- Działania niepożądane związane z codziennym doustnym podawaniem ewerolimusu w dawkach w zakresie od 1,5 mg do 10 mg na dobę można znaleźć w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) i dokumentacji dotyczącej leku¹. Ryzyko opisane poniżej obejmuje przewidywane działania niepożądane, istotne dla populacji kardiologicznej, wymienione w punktach przeciwwskazania, ostrzeżenia i środki ostrożności w dokumentacji ChPL ewerolimusu i/lub obserwowane z częstością ≥ 10% w badaniach klinicznych z przyjmowaniem ewerolimusu doustnego z różnych wskazań. W ChPL i dokumentacji leku¹ podano więcej szczegółowych informacji oraz informacji dotyczących rzadszych działań niepożądanych:
- ból w obrębie jamy brzusznej;
 - niedokrwistość;
 - obrzęk naczynioruchowy (zwiększone ryzyko przy jednoczesnym użyciu inhibitora konwertazy angiotensyny [ACE]);

- zakrzepowe incydenty tętnicze;
- krwawienie i koagulopatia (w tym zespół hemolityczno-mocznicowy [HUS], zakrzepowa pianica małopłytkowa [TTP] i zakrzepowa mikroangiopatia — zwiększone ryzyko przy jednoczesnym użyciu cyklosporyny);
- zaparcia;
- kaszel;
- cukrzyca;
- biegunka;
- duszności;
- toksyczność dla zarodka i płodu;
- rumień;
- erytrodermia;
- ból głowy;
- zakrzepica tętnicy wątrobowej (HAT);
- zaburzenia czynności wątroby (w tym zapalenie wątroby i żółtaczka);
- nadwrażliwość na substancję czynną ewerolimusu lub na inne pochodne rapamycyny;
- nadciśnienie;
- zakażenia (bakteryjne, grzybicze, pierwotniakowe lub wirusowe, w tym zakażenia oportunistycznym patogenami); nefropatie powiązane z wirusem poliooma (PVAN), postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa powiązana z wirusem JC (PML), zakażenia zakończone zgonem oraz posocznice u pacjentów leczonych podawanym doustnie ewerolimusem;
- zakrzepica żył i tętnic nerki;
- zmiany wyników badań laboratoryjnych (podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy, białkomoc, hipokalcemia, hiperkalcemia; hiperkalcemia, dyslipidemia, w tym hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia; nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby; spadek stężenia hemoglobiny, limfocytów, neutrofilów i płytek krwi);
- chłoniak i rak skóry;
- niepłodność u mężczyzn;
- zaburzenia miesiączkowania;
- nudności;
- nefrotoksyczność (w połączeniu z cyklosporyną);
- niezakażone zapalenie płuc (w tym śródmiąższowe choroby płuc);
- owrożdżenia jamy ustnej;
- ból;
- zapalenie trzustki;
- wysięk osierdziowy;
- obrzęk obwodowy;
- wysięk opłucnowy;
- zapalenie płuc;
- gorączka;
- wysypka;
- niewydolność nerek;
- zakażenia górnych dróg oddechowych;
- zakażenie dróg moczowych;
- żylna choroba zatorowo-zakrzepowa;
- wymioty;
- powikłania gojenia ran (w tym zakażenia ran i torbiel limfatyczna).

12.0 ZGŁASZANIE DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

Użytkownik i/lub pacjent powinni zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent ma siedzibę, wszelkie poważne zdarzenia, które wystąpiły w związku z tym systemem stentu wieńcowego uwalniającego ewerolimus XIENCE PRO[™]S.

13.0 PODSUMOWANIE DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA I SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ

Podsumowanie bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej (SSCP) dotyczące tego wyrobu jest dostępne pod adresem <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Wyrób można wyszukać za pomocą podstawowego UDI-DI podanego w tabeli 1-1. To jest lokalizacja SSCP po uruchomieniu europejskiej bazy danych o wyrobach medycznych (EUDAMED).

14.0 DOBÓR PACJENTÓW I LECZENIE

14.1 Indywidualizacja leczenia

Opisane powyżej zagrożenia i korzyści należy rozważyć dla każdego pacjenta przed użyciem urządzenia z rodziny XIENCE[™] EECSS. W doborze chorych należy uwzględnić ocenę ryzyka związanego z leczeniem przeciwpłytkowym. Szczególną uwagę należy poświęcić pacjentom z niedawnym przebytym zapaleniem błony śluzowej żołądka lub chorobą wrzodową.

Leki przeciwpłytkowe należy stosować w kombinacji z urządzeniem XIENCE EECSS zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Kolegium Kardiologii (American College of Cardiology, ACC), Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (American Heart Association, AHA) i Towarzystwa Angiografii i Interwencji Sercowo-Naczyniowych (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, SCAI) oraz wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology, ESC). Lekarze powinni korzystać z informacji uzyskanych na podstawie dwóch ilości dowodów klinicznych dotyczących stentów XIENCE i wiedzy zawartej w aktualnym piśmiennictwie dotyczącym stentów uwalniających leki i aktualnych wytycznych oraz uwzględniać indywidualne potrzeby pacjenta, aby określić plan leczenia przeciwpłytkowego/przeciwzakrzepowego do zastosowania u ich pacjentów w praktyce ogólnej.

Należy przestrzegać i zalecać przestrzeganie obecnych wytycznych dotyczących przerywania podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT). Decyzję o przerwaniu lub zawieszeniu terapii DAPT musi podjąć lekarz prowadzący leczenie, uwzględniając przy tym stan danego pacjenta. Na podstawie danych zebranych w ciągu dwóch lat badań klinicznych XIENCE stwierdzono niski wskaźnik występowania zakrzepicy w stencie i nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka zakrzepicy w stencie w przypadku niespodziewanej konieczności przerwania lub zawieszenia terapii DAPT w dowolnym momencie po upływie miesiąca od implantacji stentu wieńcowego XIENCE. Ponadto dla rodziny stentów XIENCE wykazano niskie wskaźniki zakrzepicy w stencie w okresie 1–6 miesięcy u pacjentów z HBR stosujących 1-miesięczną (zaledwie 28 dni) terapię DAPT po zabiegu PCI.

Bardzo ważne jest, aby pacjent przestrzegał zaleceń dotyczących pozabiegowej terapii przeciwpłytkowej. Przewczesne przerywanie przepisanego leczenia przeciwpłytkowego może zwiększyć ryzyko wystąpienia zakrzepicy, zawału mięśnia sercowego lub zgonu. Przed PCI, jeśli u pacjenta przewiduje się wykonanie zabiegu chirurgicznego lub dentyścycznego, który wymaga wczesnego przerwania terapii przeciwpłytkowej, osoba przeprowadzająca

¹ ChPL Certican[™], wersja UK, ChPL Afinitor[™], wersja UK, ChPL Votubia[™], wersja UK, ChPL Afinitor[™], wersja USA oraz ChPL Zortress[™], wersja USA. Najnowsze wersje ChPL zamieszczono na stronach www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu oraz www.fda.gov.

interwencję oraz pacjent powinni starannie rozważyć, czy stent uwalniający lek i związana z nim zalecana terapia przeciwpłytkowa stanowią odpowiedni wybór PCI. Po zabiegu PCI: jeśli u pacjenta zaleca się przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego lub dentystrycznego, należy rozważyć korzyści i zagrożenia zabiegu względem potencjalnego ryzyka związanego z przedwczesnym przerwaniem terapii przeciwpłytkowej.

Pacjentów, u których konieczne jest przedwczesne przerwanie terapii przeciwpłytkowej w następstwie poważnego aktywnego krwawienia, należy ściśle obserwować pod kątem incydentów wieńcowych a następnie, po ustabilizowaniu, wznowić podawanie terapii przeciwpłytkowej tak szybko, jak będzie to możliwe zdaniam lekarza prowadzącego ich leczenie.

WSKAZÓWKI DLA LEKARZA

15.1 Kontrola przed użyciem

1. Przed otwarciem sterylnego opakowania należy dokładnie je sprawdzić pod kątem naruszenia bariery sterylnej. Produktu nie stosować w przypadku naruszenia integralności sterylnego opakowania.
2. Nie używać po upływie terminu przydatności do użycia.
3. Rozedrzeć foliową torebkę i wyjąć torebkę wewnętrzną.

Uwaga: zewnętrzna powierzchnia torebki wewnętrznej NIE jest sterylna. Otworzyć torebkę wewnętrzną i przynieść lub upuścić produkt w sterylne pole, stosując technikę aseptyczną.

4. Przed zastosowaniem produktu XIENCE PRO™ ECSS ostrożnie wyjąć system z opakowania i sprawdzić, czy nie występują zgięcia, złamania i inne uszkodzenia. Sprawdzić, czy stent nie wykraca poza znaczniki radiocieniujące balonu. Nie używać systemu w przypadku wykrycia jakiegokolwiek uszkodzeń. Nie manipulować, nie dotykać ani nie przenosić stentu, ponieważ może to doprowadzić do uszkodzenia powłoki, zanieczyszczenia lub odłączenia się stentu od balonu przeznaczonego do zakładania.

Uwaga: jeżeli w dowolnym momencie podczas stosowania urządzenia XIENCE PRO™ ECSS proksymalny trzon ze stali nierdzewnej ulegnie zgięciu lub skręceniu, zaprzestać stosowania cewnika.

15.2 Potrzebne materiały

- Odpowiednia koszulka tętnicza
- Odpowiedni(e) cewnik(i) prowadzący(e)
- 2–3 strzykawki (10–20 cc)
- 1000 J/500 cc heparynizowanego roztworu soli fizjologicznej (HepNS)
- Obrotowa zastawka hemostatyczna o odpowiedniej minimalnej średnicy wewnętrznej (0,096 cala [2,44 mm])
- Prowadnik 0,014 cala (0,36 mm) x 175 cm (długość minimalna)
- Torquer
- Introducer prowadnika
- Środek kontrastujący rozcieńczony heparynizowanym roztworem soli fizjologicznej w stosunku 1:1
- Urządzenie do napełniania
- Balon do angioplastyki w odpowiednim rozmiarze do rozszerzania wstępnego
- Balon do angioplastyki o małej podatności w odpowiednim rozmiarze do postdylatacji
- Kranik trójdrożny
- Odpowiednie leki przeciwzakrzepowe i przeciwpłytkowe

15.3 Przygotowanie

15.3.1 Zdejmowanie opakowania

Uwaga: torebka foliowa nie stanowi sterylnej bariery. Sterylną barierą stanowi woreczek z zamknięciem (torebka) znajdujący się w środku torebki foliowej. Jedynie zawartość torebki wewnętrznej należy uważać za sterylną. Zewnętrzna powierzchnia torebki wewnętrznej NIE jest sterylna.

1. Ostrożnie wyjąć system zakładania z rurki ochronnej w celu przygotowania systemu zakładania. Jeśli stosowany jest system szybkiej wymiany (RX), nie zginąć ani nie skręcać rurki hypotube podczas wyjmowania.
2. Mandryn produktu oraz ochronną koszulkę stentu wyjąć w następujący sposób: jedną ręką chwycić cewnik proksymalnie względem stentu (po proksymalnej stronie łączenia balonu), a drugą ręką chwycić element ochrony stentu i delikatnie wyjąć, przesuwać w kierunku dystalnym. Jeśli podczas wycofywania mandrynu oraz koszulki stentu wystąpi nietypowy opór, nie stosować tego produktu i zastąpić go innym. Postępować zgodnie z procedurą zwracania produktów w przypadku nieużytego wrobu.

15.3.2 Płukanie kanalu prowadnika

1. Kanał prowadnika przepłukać roztworem HepNS, dopóki płyn nie zacznie wypływać z nacięcia wyjściowego w prowadniku.

Uwaga: unikaj manipulacji stentem podczas przepłukiwania światła prowadnika, ponieważ może to zakłócić umieszczenie stentu na balonie.

15.3.3 Przygotowanie systemu zakładania

1. Przygotować urządzenie do napełniania / strzykawkę z rozcieńczonym środkiem kontrastującym.
2. Podłączyć urządzenie do napełniania / strzykawkę do kranika trójdrożnego; podłączyć do portu napełniania produktu. Nie zginąć trzonu typu hypotube produktu przy podłączaniu do urządzenia do napełniania / strzykawki.
3. Ustawić system zakładania pionowo, końcówką do dołu.
4. Otworzyć kranik do systemu zakładania, stosować podciśnienie przez 30 sekund i zwolnić do położenia neutralnego w celu napełnienia środkiem kontrastującym.
5. Zamknąć kranik do systemu zakładania; usunąć powietrze z urządzenia do napełniania / strzykawki.
6. Powtórzyć czynności od 3 do 5 aż do całkowitego usunięcia powietrza. Jeżeli nie udało się usunąć pęcherzyków powietrza, produkt nie należy używać.
7. W przypadku użycia strzykawki podłączyć do kranika wcześniej przygotowane urządzenie do napełniania.
8. Otworzyć kranik do systemu zakładania.
9. Pozostawić kranik w położeniu neutralnym.

Uwaga: podczas wprowadzania systemu zakładania do naczyń nie wytwarzać podciśnienia w systemie. Może to spowodować odłączenie się stentu od balonu.

Uwaga: jeśli w trzonie widoczne jest powietrze, powrócić do części 15.3.3 Przygotowanie systemu zakładania i wykonać czynności od 3 do 5 w celu zapobieżenia nierównomiernemu rozprężaniu się stentu.

15.4 Procedura zakładania

1. Przygotować dostęp do naczyń zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania.
2. Decyzję o wstępnym rozszerzeniu zmiany za pomocą balonu o odpowiednim rozmiarze należy podjąć w oparciu o charakterystykę pacjenta oraz lezoną zmianę. **W przypadku rozszerzania wstępnego** ograniczyć długość rozszerzania wstępnego za pomocą balonu do PTCA, aby uniknąć powstania uszkodzenia naczyń, które wykrocy poza granice wszczepiałego stentu XIENCE PRO™.
3. W przypadku zmian długich rozmiar stentu dobrać względem średnicy najbardziej dystalnego fragmentu naczyń.

Uwaga: wybierając między dwiema średnicami stentu w przypadku wąskich zmian, wybrać mniejszą średnicę stentu i napełnić. Informacje dotyczące zgodności znajdują się na etykiecie produktu.

4. Utrzymywać neutralne ciśnienie w urządzeniu do napełniania przyłączonym do systemu zakładania. Jak najszybciej otworzyć obrotową zastawkę hemostatyczną.
5. Należy zastosować zakładania na proksymalną część prowadnika, cały czas utrzymując prowadnik w zmianie docelowej.
6. Ostrożnie wprowadzać system zakładania do cewnika prowadzącego i wsuwać po prowadniku do zmiany docelowej. Stosując system szybkiej wymiany Rapid Exchange (RX), sprawdzić, czy rurka hypotube nie ulega skręceniu. Przed wprowadzeniem systemu stentu do tętnicy wieńcowej zapewnić stabilne położenie cewnika prowadzącego.

Uwaga: w przypadku stwierdzenia nietypowego oporu przed wysunięciem stentu z cewnika prowadzącego nie należy przesuwać na siłę. Opór może wskazywać na problem, a wywieranie nadmiernej siły może doprowadzić do uszkodzenia lub odłączenia się stentu. Utrzymać położenie prowadnika w zmianie i wycofać system zakładania oraz cewnik prowadzący jako jedną jednostkę.

7. Prowadzić system zakładania po prowadniku do zmiany docelowej w warunkach bezpośredniej wizualizacji przy użyciu fluoroskopii. Do umieszczenia stentu w odpowiednim położeniu w zmianie należy wykorzystać radiocieniujące znaczniki balonu. Wykonać angiografię, aby potwierdzić odpowiednie położenie stentu. Jeśli stent nie znajduje się w optymalnym miejscu, delikatnie poprawić jego położenie lub wysunąć go (patrz część 15.6 Procedura usuwania). Znaczniki balonu wskazują zarówno krańcówkę stentu jak i ramiona balonu. Nie należy rozprężyć stentu, jeśli nie jest on prawidłowo umieszczony w zmianie docelowej.

Uwaga: jeśli konieczne jest usunięcie systemu stentu przed rozprężeniem, należy zapewnić, aby cewnik prowadzący był umieszczony współosiowo względem systemu zakładania, i ostrożnie wycofać system zakładania do cewnika prowadzącego. Jeżeli w którymkolwiek momencie podczas wyjmowania stentu do cewnika prowadzącego wystąpi nietypowy opór, system zakładania oraz cewnik prowadzący powinny zostać usunięte jako jedna jednostka. Należy tego dokonać w warunkach bezpośredniej wizualizacji przy użyciu fluoroskopii.

8. Zamknąć obrotową zastawkę hemostatyczną. Stent jest teraz gotowy do rozprężenia.

15.5 Procedura rozprężania

UWAGA: patrz Tabela 1-3: Specyfikacje wyrobu *in vitro*, aby uzyskać informacje dotyczące średnicy stentu, ciśnienia nominalnego i RBP.

1. Przed rozprężeniem ponownie potwierdzić prawidłowe umieszczenie stentu względem docelowego zwichnięcia przy użyciu znaczników radiocieniujących balonu.
2. Rozprężyć stent, powoli zwiększając ciśnienie w systemie zakładania o 2 atm. co 5 sekund aż do całkowitego rozprężenia stentu. Całkowicie rozprężyć stent przez napełnienie do minimum wartości ciśnienia nominalnego. Zgodnie z ogólnie przyjętą praktyką początkowo ciśnienie rozprężania dobiera się tak, aby osiągnąć stosunek wewnętrznej średnicy stentu do średnicy referencyjnej naczyńa wynoszący około 1,1.
3. W przypadku zmian długich rozmiar stentu należy dobrać względem średnicy najbardziej dystalnego fragmentu naczyńa i rozprężyć stent co najmniej do wartości ciśnienia nominalnego. Utrzymywać ciśnienie przez 30 sekund. W razie konieczności system zakładania można ponownie napełnić lub dopełnić w celu zapewnienia całkowitego przylegania stentu do ściany naczyńa.
4. Utrzymywać ciśnienie przez 30 sekund, aby zapewnić całkowite rozprężenie stentu. Podczas rozprężania stentu stosować wizualizację fluoroskopową w celu prawidłowej oceny optymalnej średnicy rozprężonego stentu w stosunku do średnic(-y) natywnych tętnic wieńcowych dystalnie i proksymalnie (średnice naczyń referencyjnych). Optymalne rozprężenie stentu i właściwe przyleganie wymagają, aby stent pozostawał w pełnym kontakcie ze ścianą tętnicy.

Uwaga: aby zapoznać się z instrukcją wycofywania systemu zakładania stentu, patrz część 15.6 Procedura usuwania.

5. W razie konieczności system zakładania można ponownie napełnić lub dopełnić w celu zapewnienia całkowitego przylegania stentu do ściany naczyńa.
- Uwaga:** Nie przekraczać oznaczonego RBP wynoszącego 16 atm (1621 kPa).
6. Stentem XIENCE PRO™ w pełni pokryć całą zmianę i część rozszerzaną balonem (w tym rozwarstwienia), co pozwala na odpowiednie pokrycie stentem zdrowej tkanki proksymalnie i dystalnie względem zmiany.
7. Opróżnić balon, stosując przez 30 sekund podciśnienie w urządzeniu do napełniania. Przed przystąpieniem do przesuwania systemu zakładania potwierdzić całkowite opróżnienie balonu. Jeżeli podczas wycofywania systemu zakładania stentu wystąpi nietypowy opór, należy zwrócić szczególną uwagę na pozycję cewnika prowadzącego.

Uwaga: aby zapoznać się z instrukcją wycofywania systemu zakładania stentu, patrz część 15.6 Procedura usuwania.

8. Potwierdzić położenie i rozprężenie stentu przy użyciu standardowych technik angiograficznych. W celu uzyskania optymalnych wyników cały zwichnięty odcinek tętnicy powinien być objęty stentem. Należy stosować wizualizację fluoroskopową podczas rozprężania stentu w celu prawidłowego oceniaenia optymalnej średnicy rozprężonego stentu w stosunku do średnic(-y) tętnicy wieńcowej dystalnie i proksymalnie. Optymalne rozprężenie oznacza, że stent całkowicie przylega do ściany tętnicy. Zwykłokawać kontakt między stentem i ścianą za pomocą standardowych technik angiograficznych, ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS) lub optycznej koherentnej tomografii (OCT).
9. Jeśli średnica założonego stentu wciąż nie odpowiada średnicy referencyjnej naczyńa, do dalszego rozprężania stentu można użyć balonu o większej średnicy. Jeśli podczas wyjściowej angiografii stwierdził się nie w pełni optymalne przyleganie stentu do ścian naczyńa wieńcowego, stent można dodatkowo rozprężyć, używając w tym celu niskoprofilowego, wysokociśnieniowego rozszerzającego cewnika balonowego o małej podatności. Jeśli jest to wymagane, przez odcinek ze stentem należy ostrożnie przeprowadzić wysunięty prowadnik, aby uniknąć uszkodzenia geometrii stentu. Nie należy zostawiać w naczyńu stentu, który nie jest całkowicie rozprężony.

UWAGA: nie rozprężyć stentu poza podane poniżej wartości graniczne.

Nominalna średnica stentu	Ograniczenie rozszerzania
2,0 mm – 3,25 mm	3,75 mm
3,5 mm – 4,0 mm	5,5 mm

10. Jeśli do pokrycia zmiany oraz obszaru rozszerzanego balonem potrzebny jest więcej niż jeden stent XIENCE PRO™, sugeruje się, aby w celu eliminacji prawdopodobieństwa restenozy w lukach pomiędzy stentami zapewnić, aby stenty odpowiednio na siebie nachodziły. Aby zapewnić, że między stentami nie pozostawiono żadnych luk, paski znacznika balonu kolejnego zakładanego stentu XIENCE PRO™ należy umieścić w uprzednio założonym i rozprężonym stencie, a następnie rozprężyć aktualnie zakładany stent.
11. Ponownie potwierdzić położenie stentu podczas angiografii. Powtarzać napełnianie aż do osiągnięcia optymalnego rozprężenia stentu.

15.6 Procedura usuwania

Wycofanie cewnika do zakładania z rozprężonego stentu:

1. Opróżnić balon, stosując podciśnienie w urządzeniu do napełniania. Opróżnienie większych i dłuższych balonów zajmie więcej czasu (aż do 30 sekund) niż balonów mniejszych i krótszych. Potwierdzić opróżnienie balonu pod kontrolą fluoroskopową i odczekać kolejne 10–15 sekund.
2. Nastawić urządzenie do napełniania na podciśnienie lub ciśnienie neutralne.
3. Ustabilizować pozycję cewnika prowadzącego tuż przy uściu tętnicy wieńcowej i zakotwiczyć w miejscu. Utrzymać pozycję prowadnika wzdłuż odcinka z założonym stentem.
4. Delikatnie wyjąć system zakładania stentu, utrzymując powolny, stały nacisk.
5. Zamknąć obrotową zastawkę hemostatyczną.

W przypadku napełnienia oporu podczas wycofywania cewnika do zakładania stentu, należy wykonać niżej podane czynności, aby poprawić zwilżanie się balonu.

- Ponownie napełnić balon aż do uzyskania ciśnienia nominalnego.
- Powtórzyć opisane powyżej czynności od 1 do 5.

Wycofanie systemu zakładania po założeniu stentu; potwierdzenie rozprężenia stentu:

1. Potwierdzić położenie i rozprężenie stentu przy użyciu standardowych technik angiograficznych. W celu uzyskania optymalnych wyników cały zwichnięty odcinek tętnicy powinien być objęty stentem. Należy stosować wizualizację fluoroskopową podczas rozprężania stentu w celu prawidłowego oceniaenia optymalnej średnicy rozprężonego stentu w stosunku do średnic(-y) tętnicy wieńcowej dystalnie i proksymalnie. Optymalne rozprężenie oznacza, że stent całkowicie przylega do ściany tętnicy. Zwykłokawać kontakt między stentem i ścianą za pomocą standardowych technik angiograficznych, ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS) lub optycznej koherentnej tomografii (OCT).
2. Jeśli do pokrycia zmiany oraz obszaru rozszerzanego balonem potrzebny jest więcej niż jeden stent XIENCE PRO™, sugeruje się, aby w celu eliminacji prawdopodobieństwa restenozy w lukach pomiędzy stentami zapewnić, aby stenty odpowiednio na siebie nachodziły.
3. Aby zapewnić, że między stentami nie pozostawiono żadnych luk, paski znacznika balonu kolejnego zakładanego stentu XIENCE PRO™ należy umieścić w uprzednio założonym i rozprężonym stencie, a następnie rozprężyć aktualnie zakładany stent.
4. Ponownie potwierdzić położenie stentu podczas angiografii, aby ocenić stentowany odcinek. Powtarzać napełnianie aż do osiągnięcia optymalnego rozprężenia stentu. Jeżeli konieczna jest postdylatacja, ostateczna średnica stentu powinna odpowiadać średnicy referencyjnej naczyńa. Ściana stentu musi stykać się ze ścianą tętnicy.

15.7 Rozszerzanie odcinków z założonym stentem po procedurze rozprężania

1. Należy podjąć wszelkie środki, aby zapewnić całkowite rozprężenie stentu.
2. Jeśli średnica założonego stentu wciąż nie odpowiada średnicy naczyńa lub stent nie przylega w pełni do ściany naczyńa, do dalszego rozprężania stentu można użyć balonu o większej średnicy. Stent można dodatkowo rozprężyć, używając w tym celu niskoprofilowego, wysokociśnieniowego balonowego cewnika rozszerzającego o małej podatności. Jeśli jest to wymagane, przez odcinek ze stentem ostrożnie przeprowadzić wysunięty prowadnik, aby uniknąć uszkodzenia geometrii stentu. Balon powinien znajdować się w położeniu centralnym w stencie i nie powinien wykraczać poza odcinek z założonym stentem.

UWAGA: nie rozprężyć stentu poza granice wskazane w części 15.5 Procedura rozprężania.

15.8 Karta implantu pacjenta

Lekarz lub pracownik ośrodka zdrowia powinien wykonać następujące czynności związane z kartą implantu pacjenta:

- Wpisać dane identyfikacyjne pacjenta (awers karty), dane ośrodka zdrowia lub lekarza, adres i numer kontaktowy oraz datę wszczepienia na kartce implantu (rewers karty).
- Przykleić odrywalne naklejki z etykiety produktu na kartę.

Przed wypisem należy przekazać pacjentowi całą kartę implantu pacjenta.

16.0 BADANIA KLINICZNE WYROBÓW Z RODZINY SPIRIT I XIENCE

System XIENCE PRO™ ECSS opracowano w oparciu o wyroby XIENCE V™ ECSS, XIENCE PRIME™ ECSS, XIENCE Expedition™ ECSS i XIENCE Alpine™ ECSS.

W systemie XIENCE PRO™ ECSS wykorzystano podobną platformę stentu, identyczną formułę powłoki leku, identyczny podkład leku, podobną nominalną całkowitą zawartość leku, a także identyczne materiały stentu wchodzące w kontakt z balonem, takie jak w przypadku wyrobów XIENCE PRIME ECSS, XIENCE Expedition ECSS oraz XIENCE Alpine ECSS.

Wyrób XIENCE PRO™ ECSS różni się od XIENCE Alpine ECSS wyłącznie systemem zakładania stentu. W systemie zakładania stentu XIENCE PRO™ wykorzystano te samą zasadę działania oraz identyczne materiały, jak w przypadku innych systemów stentu RX firmy Abbott i wieńcowych cewników rozszerzających.

Porównaniu do wyrobów XIENCE V ECSS i XIENCE PRIME ECSS system XIENCE PRO™ ECSS posiada identyczną charakterystykę bezpieczeństwa stentu, to samo ułożenie stentu na balonie pomiędzy znacznikami balonu, podobny profil wejściowy końcówki oraz podobną długość stożka w przypadku rozmiarów stentu XIENCE PRO™ do długości 28 mm. Ze względu na podobną charakterystykę konstrukcji stentów XIENCE PRO™ i XIENCE PRIME oraz XIENCE V, można przewidywać, że w działaniu systemu XIENCE PRO™ ECSS będzie podobne do działania stentów XIENCE V i XIENCE PRIME. Dlatego też w tej części wyniki badań klinicznych stentów XIENCE V i XIENCE PRIME przedstawiono zbiorczo.

16.1 Badania kliniczne przed wprowadzeniem do obrotu

Na podstawie serii badań klinicznych przeprowadzonych przed wprowadzeniem wyrobu do obrotu ustalono bezpieczeństwo zasadnicze oraz skuteczność stosowania stentu XIENCE V. Na podstawie kluczowego randomizowanego badania klinicznego (RCT) SPIRIT III RCT ustalono, że skuteczność stentu XIENCE V jest nie mniejsza niż skuteczność stentu TAXUS¹ Express² (stentu TAXUS). SPIRIT IV jest prospektywnym, randomizowanym, aktywnie kontrolowanym, wielośrodkowym badaniem wykorzystującym metodę pojedynczo ślepej próby, mającym na celu porównanie stentu XIENCE V ze stentem TAXUS Express (stentem TAXUS) w leczeniu do trzech zmian *de novo* o długości ≤ 28 mm w natywnych tętnicach wieńcowych z RVD ≥ 2,5 mm do ≤ 4,25 mm. Na podstawie badania SPIRIT IV ustalono większą skuteczność stentu XIENCE V w porównaniu do stentu TAXUS Express. Rejestr SPIRIT Small Vessel (SV) to prospektywne, prowadzone w jednej grupie, otwarte i wielośrodkowe badanie rejestrowe przeprowadzane w oparciu o rejestry placówek klinicznych na terenie Stanów Zjednoczonych, na podstawie którego ustalono bezpieczeństwo i skuteczność stosowania stentu XIENCE V o średnicy 2,25 mm. SPIRIT PRIME to prospektywne, otwarte, wielośrodkowe, nierandomizowane badanie kliniczne z udziałem dwóch grup terapeutycznych, podczas którego badano systemy stentu XIENCE PRIME i XIENCE PRIME LL w zmianach o standardowej wielkości, na podstawie którego stwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność stosowania stentów XIENCE PRIME i XIENCE PRIME LL. W tabelach od 16.1-1 do 16.1-4 przedstawiono plany badań, wyniki angiografii (w przypadku badań, które wymagały wizyt kontrolnych w celu przeprowadzenia badań angiograficznych) oraz główne wyniki badań klinicznych uzyskane odpowiednio po 1 roku oraz podczas ostatniej wizyty kontrolnej.

Tabela 16.1-2: Wyniki angiografii w badaniach klinicznych wyrobów z rodziny SPIRIT (przed wprowadzeniem do obrotu)

Wyniki angiografii	SPIRIT III RCT 240 dni		SPIRIT Small Vessel 240 dni
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	2,25 mm XIENCE V (N = 69) (M = 69)
Późna utrata światła w stencie (mm)	0,16 ± 0,41 (342)	0,30 ± 0,53 (158)	0,20 ± 0,40 (52)
Późna utrata światła w odcinku (mm)	0,14 ± 0,39 (343)	0,26 ± 0,46 (158)	0,16 ± 0,41 (52)
Restenoza binarna w stencie	2,3% (8/343)	5,7% (9/158)	3,8% (2/52)
Restenoza binarna w odcinku	4,7% (16/344)	8,9% (14/158)	9,6% (5/52)

Uwagi:
– Dane są przedstawione jako średnia (mm) ± SD lub % (n/N).
– N oznacza całkowitą liczbę pacjentów. M oznacza całkowitą liczbę zmian.
– Badanie SPIRIT III i SV po 240 dniach obejmuje okno czasowe przeznaczone na badanie kontrolne (240 + 28 dni).

Tabela 16.1-1: Plany badań klinicznych wyrobów XIENCE V z rodziny SPIRIT (przed wprowadzeniem do obrotu)

	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	Rejestr SPIRIT Small Vessel	Badanie kliniczne SPIRIT PRIME	
				Rejestr zmian o standardowych wielkościach	Rejestr zmian długich
Rodzaj/plan badania	- Wielośrodkowe - Randomizowane - Z pojedynczą ślepą próbą - Z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie	- Wielośrodkowe - Randomizowane - Z pojedynczą ślepą próbą - Z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie	- Wielośrodkowe - Otwarte - W jednej grupie	- Wielośrodkowe - Otwarte - W jednej grupie	- Wielośrodkowe - Otwarte - W jednej grupie
Liczba zakwalifikowanych pacjentów	Ogółem: 1002 XIENCE V: 668 Kontrola TAXUS Express: 334	Ogółem: 3690 XIENCE V: 2460 Kontrola TAXUS Express: 1230 ¹	Ogółem: 150 2,25 mm XIENCE V	Ogółem: 400 XIENCE PRIME	Ogółem: 100 XIENCE PRIME
Leczenie	Do dwóch zmian <i>de novo</i> w różnych naczyniach nasierdżiowych	Do trzech zmian <i>de novo</i> , maksymalnie dwie zmiany na jedno naczynie nasierdżiowe	Do dwóch zmian <i>de novo</i> w różnych naczyniach nasierdżiowych	Do dwóch zmian <i>de novo</i> w różnych naczyniach nasierdżiowych	Do dwóch zmian <i>de novo</i> w różnych naczyniach nasierdżiowych
Wielkość zmiany	Średnica referencyjna naczynia: ≥ 2,5 ≤ 3,75 mm Długość: ≤ 28 mm	Średnica referencyjna naczynia: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm ² Długość: ≤ 28 mm	Średnica referencyjna naczynia: ≥ 2,25 < 2,50 mm Długość: ≤ 28 mm	Średnica referencyjna naczynia: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Długość: ≤ 22 mm	XIENCE PRIME CS: Średnica referencyjna naczynia: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Długość: ≤ 22 mm XIENCE PRIME LL: Średnica referencyjna naczynia: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm Długość: > 22 mm oraz ≤ 32 mm
Pierwszorządowy punkt końcowy	Późna utrata światła w odcinku po 240 dniach	Nieskuteczne leczenie zmiany na tle niedokrwienia po 1 roku (złożony punkt końcowy obejmujący zgon sercowy, zawał mięśnia sercowego (MI) związany z naczyniem docelowym lub TLR na tle niedokrwienia)	TLF (nieskuteczne leczenie zmiany) po 1 roku	TLF (nieskuteczne leczenie zmiany) po 1 roku	TLF (nieskuteczne leczenie zmiany) po 1 roku
Równorzędny pierwszorządowy punkt końcowy	TVF (niepowodzenie związane z naczyniem docelowym) po 270 dniach	Brak	Brak	Brak	Brak
Kliniczne badanie kontrolne	30, 180, 240, 270 dni Od 1 do 5 lat	30, 180, 270 dni Od 1 do 3 lat	30, 240 dni Od 1 do 3 lat	30, 180 dni Od 1 do 3 lat	30, 180 dni Od 1 do 3 lat
Wizyta kontrolna w celu przeprowadzenia badań angiograficznych	240 dni (N = 564)	Brak	240 dni (N = 69)	Brak	Brak

¹ W grupie terapeutycznej leczonej stentem TAXUS 1 pacjent otrzymał 1 stent TAXUS¹ Liberté⁴.
² Średnica referencyjna naczynia (RVD) od ≥ 2,5 mm do ≤ 3,75 mm i rozmiary stentu do 3,5 mm do czasu wprowadzenia na rynek stentu TAXUS o rozmiarze 4,0 mm.

Tabela 16.1-3: Główne wyniki kliniczne uzyskane po 1 roku badań klinicznych wyrobów z rodziny SPIRIT (przed wprowadzeniem do obrotu)

	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT Small Vessel	Badanie kliniczne SPIRIT PRIME	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Rejestr zmian o standardowych wielkościach (N = 401)	Rejestr zmian długich (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)	Nie dot.	Nie dot.
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)
Zgony ogółem	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)
Zgon sercowy	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)
Zawał mięśnia sercowego (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)
Zgon sercowy lub zawał mięśnia sercowego (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)
TLR spowodowana niedokrwieniem	2,3% (56/2416)	4,6% (55/1195)	3,4% (22/655)	5,6% (18/319)	5,1% (7/136)	2,5% (10/399)	2,9% (3/104)
TVR spowodowana niedokrwieniem, bez 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)
Zakrzepica w stencie							
ARC (pewna/ prawdopodobna)	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 (pewna)	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)

- Uwagi:**
- Wszystkie wyliczenia przedstawione w tej tabeli oparto na zliczeniach pacjentów. Pacjentów liczono jedynie jeden raz dla każdego zdarzenia w danym okresie.
 - Okres 1 roku obejmuje okno czasowe przeznaczone na badanie kontrolne (365 + 28 dni) w przypadku wszystkich badań.
 - Nieskuteczne leczenie zmiany (TLF) obejmuje zgon z przyczyn sercowych, zawał mięśnia sercowego (MI) powiązany z naczyniem docelowym i ponowną rewaskularyzację zmiany docelowej (TLR) z powodu niedokrwienia. W badaniach SPIRIT SV i PRIME stosowano definicję ponownej rewaskularyzacji stentowanego odcinka (TLR) ze wskazań klinicznych, a nie TLR spowodowanej niedokrwieniem.
 - Nieskuteczne leczenie naczynia (TVF) obejmuje zgon z przyczyn sercowych, zawał mięśnia sercowego (MI), rewaskularyzację stentowanego odcinka (TLR) oraz rewaskularyzację stentowanego naczynia (TVR) z powodu niedokrwienia oraz zmiany niedocelowe. W badaniach SPIRIT SV i PRIME stosowano definicję ponownej rewaskularyzacji stentowanego odcinka (TLR) oraz ponownej rewaskularyzacji stentowanego naczynia (TVR) ze wskazań klinicznych, a nie TLR oraz TVR spowodowanych niedokrwieniem, jak to miało miejsce podczas badań SPIRIT II, SPIRIT III i SPIRIT IV.
 - Poważne incydenty wieńcowe (MACE) obejmują zgon z przyczyn sercowych, zawał mięśnia sercowego (MI) oraz ponowną rewaskularyzację zmiany docelowej (TLR) z powodu niedokrwienia.

Tabela 16.1-4: Główne wyniki badań uzyskane po ostatnim badaniu kontrolnym w ramach badań klinicznych wyrobów z rodziny SPIRIT (przed wprowadzeniem do obrotu)

	SPIRIT IV 3 lata		SPIRIT III RCT 5 lat		SPIRIT Small Vessel 2 lata	SPIRIT PRIME Badanie kliniczne 1 rok	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Rejestr zmian o standardowych wielkościach (N = 401)	Rejestr zmian długich (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)	Nie dot.	Nie dot.
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)
Zgon ogółem	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)
Zgon sercowy	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)
Zawał mięśnia sercowego (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)
Zgon sercowy lub zawał mięśnia sercowego (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)
TLR spowodowana niedokrwieniem	6,3% (148/2348)	7,9% (92/1158)	8,9% (54/605)	12,9% (37/286)	5,3% (7/133)	2,5% (10/399)	2,9% (3/104)
TVR spowodowana niedokrwieniem, bez 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)
Zakrzepica w stencie							
ARC (pewna/prawdopodobna)	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 (pewna)	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)

- Uwagi:**
- Wszystkie wyliczenia przedstawione w tej tabeli oparto na zliczeniach pacjentów. Pacjentów liczono jedynie jeden raz dla każdego zdarzenia w danym okresie.
 - Dane obejmują okno czasowe przeznaczone na badanie kontrolne + 28 dni w przypadku wszystkich badań.
 - Nieskuteczne leczenie zmiany (TLF) obejmuje zgon z przyczyn sercowych, zawał mięśnia sercowego (MI) powiązany z naczyniem docelowym i ponowną rewaskularyzację zmiany docelowej (TLR) z powodu niedokrwienia. W badaniach SPIRIT SV i PRIME stosowano definicję ponownej rewaskularyzacji stentowanego odcinka (TLR) ze wskazań klinicznych, a nie TLR spowodowanej niedokrwieniem.
 - Nieskuteczne leczenie naczynia (TVF) obejmuje zgon z przyczyn sercowych, zawał mięśnia sercowego (MI), rewaskularyzację stentowanego odcinka (TLR) oraz rewaskularyzację stentowanego naczynia (TVR) z powodu niedokrwienia oraz zmiany niedocelowe.
 - Poważne incydenty wieńcowe (MACE) obejmują zgon z przyczyn sercowych, zawał mięśnia sercowego (MI) oraz ponowną rewaskularyzację zmiany docelowej (TLR) z powodu niedokrwienia.

16.2 **Badania kliniczne po wprowadzeniu do obrotu**

XIENCE V USA jest prospektywnym, wielośrodkowym, zatwierdzonym przez FDA badaniem po wprowadzeniu do obrotu, mającym na celu dalszą ocenę bezpieczeństwa i skuteczności stosowania wyrobu XIENCE V EECSS w rzeczywistej praktyce medycznej po wprowadzeniu do obrotu w Stanach Zjednoczonych, a także w celu wsparcia inicjatywy FDA w zakresie DAPT. Celem prowadzonego w jednej grupie badania klinicznego SPIRIT V Single Arm Study (SAS) była dalsza ocena działania wyrobu XIENCE V EECSS w leczeniu pacjentów ze zmianami *de novo* w tętnicach wieńcowych. XIENCE V India to prowadzone w jednej grupie, prospektywne, otwarte, wielośrodkowe, obserwacyjne badanie rejestrowe mające na celu dalszą ocenę bezpieczeństwa i skuteczności stosowania stentu XIENCE V EECSS w ramach zastosowań komercyjnych w rzeczywistej praktyce medycznej w Indiach. W tabelach od 16.2-1 do 16.2-2 przedstawiono plany badań klinicznych, główne wyniki badań klinicznych odpowiednio po 1. roku oraz po ostatnim badaniu kontrolnym.

Wyniki tych badań wykonanych po wprowadzeniu do obrotu wykazują bezpieczeństwo i skuteczność stentu XIENCE V EECSS w rzeczywistej praktyce medycznej. Co więcej zastosowanie stentu XIENCE V EECSS poprawiło wyniki zgłaszane przez pacjentów po 6 miesiącach (w tym lepszą jakość życia, zmniejszoną częstość ataków dławicy bolesnej, większą stabilność dławicy i zmniejszenie ograniczeń w zakresie aktywności fizycznej), a wspomniane korzystne zmiany utrzymywały się przez 1 rok u pacjentów z chorobą wieńcową.

Tabela 16.2-1: Plany badań klinicznych wyrobów z rodziny SPIRIT i XIENCE V (po wprowadzeniu do obrotu)

	XIENCE V USA kohorta fazy I	XIENCE V USA kohorta z długookresową obserwacją kontrolną	XIENCE V USA kohorta AV-DAPT	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India
Rodzaj/plan badania	• Wielośrodkowe • Prospektywne • W jednej grupie	• Wielośrodkowe • Prospektywne • W jednej grupie	• Wielośrodkowe • Randomizowane • Podwójnie ślepa próba • Kontrolowane placebo	• Wielośrodkowe • Prospektywne • W jednej grupie	• Wielośrodkowe • Prospektywne • W jednej grupie
Liczba zakwalifikowanych pacjentów	8040	4663	868	2663	977
Leczenie	Zgodnie ze standardami obowiązującymi w placówce medycznej	Zgodnie ze standardami obowiązującymi w placówce medycznej	Pacjentów zrandomizowano celem podawania tienopiryny lub placebo przez dodatkowe 18 miesięcy łącznie z aspiryną.	Maksymalnie jedna natywna zmiana docelowa <i>de novo</i> na główne naczynie nasierdziowe lub gałąź boczną (brak uprzednio wszczepianych stentów, bez uprzedniej brachyterapii), maksymalnie 4 planowane stenty uwalniające ewerolimus (EES)	Zgodnie ze standardami obowiązującymi w placówce medycznej
Wielkość zmiany	Brak ograniczeń dotyczących angiografii			RVD = $\geq 2,25 \leq 4,0$ mm Długość ≤ 28 mm na podstawie oceny wizualnej	Brak ograniczeń dotyczących angiografii
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Pewna ARC oraz prawdopodobna zakrzepica w stencie do 1 roku	Pewna ARC oraz prawdopodobna zakrzepica w stencie od 1 roku do 5 lat	MACE (złożony punkt końcowy wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny, zawału mięśnia sercowego (MI) i udaru mózgu) w okresie 12–33 miesięcy	Złożony punkt końcowy wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny, zawału mięśnia sercowego (MI), TVR po 30 dniach	Zakrzepica w stencie ARC (pewna/prawdopodobna) po 1 roku oraz co roku przez okres 3 lat
Równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy	Zgon z przyczyn sercowych lub dowolny zawał mięśnia sercowego (MI) po 1 roku	Zgon z przyczyn sercowych lub dowolny zawał mięśnia sercowego (MI) od 1 roku do 5 lat	Pewne i prawdopodobne (ARC) wystąpienie zakrzepicy w stencie w okresie 12–33 miesięcy	Brak	Zgon sercowy i dowolny zawał mięśnia sercowego (MI) po 1 roku
Kliniczne badanie kontrolne	14, 30, 180 dni i 1 rok	2, 3 i 4 lata	15, 24, 30 i 33 miesiące	30 dni i 1 oraz 2 lata	14, 30, 180 dni i 1, 2 oraz 3 lata
Wizyta kontrolna w celu przeprowadzenia badań angiograficznych	Brak	Brak	Brak	Brak	Brak

Tabela 16.2-2: Główne wyniki badań klinicznych wyrobów z rodziny SPIRIT i XIENCE V (po wprowadzeniu do obrotu)

	XIENCE V USA faza I		SPIRIT V (SAS)		XIENCE V India	
	1 rok		1 rok		2 lata	
	XIENCE V (N = 8040)	XIENCE V (N = 2663)	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)	Nie dot.	Nie dot.	Nie dot.	Nie dot.	
Zgony ze wszystkich przyczyn, zawał mięśnia sercowego (MI) (ARC) i TVR	Nie dot.	7,04% (185/2627)	10,34% (265/2562)	Nie dot.	Nie dot.	
Zgon sercowy lub zawał mięśnia sercowego (MI) (ARC)	7,2% (545/7522)	4,23% (111/2627)	5,74% (147/2562)	1,9% (19/986)	2,8% (26/942)	
Zgon sercowy lub zawał mięśnia sercowego (MI)	3,3% (249/7505)	Nie dot.	Nie dot.	Nie dot.	Nie dot.	
TLR	4,6% (349/7522)	1,90% (50/2627)	3,04% (78/2562)	1,2% (12/986)	1,5% (14/942)	
TVR, bez TLR	2,3% (176/7522)	1,45% (38/2627)	2,26% (58/2562)	0,1% (1/986)	0,1% (1/942)	
Zgony ogółem	2,6% (194/7522)	1,71% (45/2627)	2,97% (76/2562)	0,9% (9/986)	1,7% (16/942)	
Zgon sercowy	1,4% (108/7522)	1,10% (29/2627)	1,87% (48/2562)	0,9% (9/986)	1,7% (16/942)	
Wszystkie zawały mięśnia sercowego (MI) (ARC)	6,3% (475/7522)	3,54% (93/2627)	4,45% (114/2562)	1,3% (13/986)	1,6% (15/942)	
Wszystkie zawały mięśnia sercowego (MI)	2,2% (162/7505)	Nie dot.	Nie dot.	Nie dot.	Nie dot.	
Zakrzepica w stencie						
ARC (pewna/ prawdopodobna)	0,81% (60/7380)	0,65% (17/2607)	0,79% (20/2523)	0,51% (5/986)	0,53% (5/939)	
ARC (pewna)	0,54% (40/7380)	Nie dot.	Nie dot.	0,41% (4/986)	0,43% (4/939)	

- Uwagi:**
- Wszystkie wyliczenia przedstawione w tej tabeli oparto na zliczeniach pacjentów. Pacjentów liczono jedynie jeden raz dla każdego zdarzenia w danym okresie.
 - Dane z badania XIENCE V USA uzyskane w ciągu 1 roku obejmują 42-dniowe okno czasowe lub czas od daty randomizacji, jeśli odbyły się wcześniej niż 407 dni przed drugą fazą kwalifikacji. Dane z badania XIENCE V India uzyskane w ciągu 1 roku obejmują 47-dniowe okno czasowe. Dane z badania SPIRIT V uzyskane w ciągu 1 roku obejmują 28-dniowe okno czasowe.
 - Dane z badania SPIRIT V uzyskane w ciągu 2 lat obejmują 28-dniowe okno czasowe. Dane z badania XIENCE V India uzyskane w ciągu 2 lat obejmują 47-dniowe okno czasowe.
 - Nieskuteczne leczenie zmiany (ARC) obejmuje zgon z przyczyn sercowych, zawał mięśnia sercowego (MI) powiązany z naczyniowym docelowym (zgodnie z definicją ARC) i rewaskularyzację stentowanego odcinka (TLR) ze wskazań klinicznych. Nieskuteczne leczenie zmiany (TLF) obejmuje zgon z przyczyn sercowych, zawał mięśnia sercowego (MI) powiązany z naczyniowym docelowym (zgodnie z definicją protokołu) i rewaskularyzację stentowanego odcinka (TLR) ze wskazań klinicznych.

16.3 Wskazanie obejmujące jednomiesięczną (zaledwie 28 dni) terapię DAPT

Bezpieczeństwo stosowania stentu XIENCE u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia (HBR) leczonych przez 1 miesiąc (zaledwie 28 dni) podwójną terapią przeciwpłytkową (DAPT) podawaną po zabiegu PCI określono w badaniu XIENCE 28.

Badanie XIENCE 28 to prospektywne, wielośrodkowe, otwarte, nierandomizowane badanie prowadzone w jednej grupie, mające na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania 1-miesięcznej (zaledwie 28 dni) podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT) u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia (HBR), u których wykonywano przeszłą/krojącą interwencję wieńcową (PCI) z zastosowaniem stentu XIENCE. Pacjenci kwalifikowali się do włączenia do badania XIENCE 28, jeśli spełnili kryteria kliniczne wskazujące na HBR i, w opinii lekarza kierującego, ryzyko poważnego krwawienia przy stosowaniu DAPT dłużej niż 1 miesiąc przeważało nad korzyścią przeciwwkrzepkową. Aby pacjenci mogli zostać uznani za pacjentów z HBR, musieli spełnić co najmniej jedno z następujących kryteriów: a) wiek ≥ 75 lat; b) wskazanie kliniczne do przewlekłej (trwającej co najmniej 6 miesięcy) terapii przeciwwkrzepkowej; c) obecność w wywiadzie poważnego krwawienia wymagającego opieki medycznej w ciągu 12 miesięcy od procedury wskaźnikowej; d) obecność w wywiadzie udaru (niekrociennego lub krociennego); e) zaburzenia czynności nerek (kreatynina ≥ 2,0 mg/dl) lub niewydolność (konieczność podawania dializy); f) schorzenia ogólnoustrojowe związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (np. zaburzenia hemostazy, w tym stwierdzona w wywiadzie lub występująca obecnie małopłytkowość określana jako liczba płytek krwi < 100 000/mm³); lub dowolne znane zaburzenie krzepnięcia związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia); g) niedokrwistość z poziomem hemoglobiny < 11 g/dl. Stent XIENCE wszczepiono zgodnie ze standardem opieki danego ośrodka. Nie było ograniczenia angiograficznego co do długości zmiany, ale najdłuższy dopuszczalny w badaniu stent XIENCE miał długość 38 mm. Obserwację kliniczną przeprowadzono po 1 miesiącu, 3 miesiącach, 6 miesiącach i 12 miesiącach.

Badanie XIENCE 28 obejmowało 58 ośrodków w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie (XIENCE 28 USA) oraz 52 ośrodki poza USA (XIENCE 28 Global obejmowało ośrodki w Azji i Europie). Ogółem u 1605 pacjentów z HBR wykonano zabieg PCI ze stentem XIENCE i zastosowano terapię DAPT (aspiryna + inhibitor receptora P2Y12) przez pierwszy miesiąc (zaledwie 28 dni) po procedurze wskaźnikowej. Pacjenci zostali ocenieni jako „wolni po 1 miesiącu” i kwalifikowali się do przerwania terapii P2Y12 po 1 miesiącu oraz kontynuowania monoterapii aspiryną do końca badania, jeśli nie stwierdzono u nich zdarzeń (takich jak zawał mięśnia sercowego, ponowna rewaskularyzacja wieńcowa, udar mózgu lub pewna/prawdopodobna zakrzepica w stencie) i przetrzegli zasad stosowania terapii DAPT (zdefiniowanych jako brak przerwy > 7 kolejnych dni) w pierwszym miesiącu po zabiegu.

Celem badania było wykazanie co najmniej równorzędności pierwszorzędnego punktu końcowego obejmującego zgony ze wszystkich przyczyn lub wszystkie zawały mięśnia sercowego (MI; modyfikacja wg ARC) w okresie od 1 do 6 miesięcy po implantacji stentu XIENCE u pacjentów z HBR leczonych 1-miesięczną DAPT w porównaniu z historyczną grupą kontrolną, leczoną trwającą maksymalnie 12 miesięcy DAPT, po stratyfikacji wskaźnika skłonności (PS). Metodę stratyfikacji wskaźnika skłonności (PS) zastosowano w celu zapewnienia rzetelnego porównania między stentem XIENCE 28 a historyczną kontrolą XIENCE V USA (XV USA). Pacjenci z badania XIENCE 28 i XV USA zostali podzieleni na pięć warstw w oparciu o wskaźnik PS obliczony na podstawie ich cech wyjściowych. Pacjenci z podobnym PS zostali przydzieleni do tej samej warstwy. Następnie dla każdej warstwy obliczono wskaźniki zdarzeń. Głównym drugorzędowym punktem końcowym było wykazanie wyższości 1-miesięcznej terapii DAPT w przypadku poważnego krwawienia (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] typu 2–5) w okresie od 1 do 6 miesięcy po implantacji stentu XIENCE u pacjentów z HBR w porównaniu z historyczną grupą kontrolną w badaniu XV USA po stratyfikacji wskaźnika PS.

Wyjściowa charakterystyka pacjentów i zmian w populacji „wolnej po 1 miesiącu” badania XIENCE 28

W grupie 1392 pacjentów „wolnych po 1 miesiącu” 32,5% stanowiły kobiety, a średni wiek wynosił 76 lat. W odniesieniu do kryteriów HBR 68,2% osób było w wieku 75 lat lub starszych, u 47,4% występowała niewydolność nerek, 44,4% przyjmowało doustne leki przeciwwkrzepowe, u 10,4% stwierdzono udar w wywiadzie, u 3,3% poważne krwawienie w wywiadzie, u 14,5% cierpiąco na niedokrwistość, a 2,3% na małopłytkowość. Czynniki ryzyka o dużej prevalencji obejmowały nadciśnienie (84,7%) i dyslipidemię (67,5%). W odniesieniu do stanu serca u 34,1% pacjentów wystąpił ostry zespół wieńcowy (ACS) (zawał mięśnia sercowego (MI) bez uniesienia odcinka ST [NSTEMI] lub niestabilna dławica piersiowa), a 65,9% miało przewlekły zespół wieńcowy. U większości pacjentów (80,3%) leczono tylko jedną zmianę, a średnia całkowita długość stentu na pacjenta wynosiła 27,2 ± 14,4 mm.

Analiza pierwszorzędnego punktu końcowego

Piersworzędowy punkt końcowy został osiągnięty, co wskazuje na to, że stent XIENCE jest bezpiecznie do stosowania u pacjentów z HBR leczonych 1-miesięczną (zaledwie 28 dni) terapią DAPT po zabiegu PCI. W oparciu o liczbę pacjentów i obserwowane wskaźniki w każdej warstwie wyniki pokazują co najmniej równoważność przy wartości p równej 0,0005, spełniając wcześniej określony poziom istotności wynoszący 0,025. Średni wskaźnik stratyfikowany wg PS w okresie 1–6 miesięcy dla zgónów ze wszystkich przyczyn /wszystkich zawałów mięśnia sercowego (MI)

u pacjentów „wolnych po 1 miesiącu” wyniosł 3,5% w badaniu XIENCE 28 w porównaniu z 4,3% w historycznej grupie kontrolnej badania XV USA (Tabela 16.3-1). Ukazuje to, że złożony wskaźnik zgónów ze wszystkich przyczyn / wszystkich MI w okresie 1–6 miesięcy podczas stosowania 1-miesięcznego schematu DAPT nie jest gorszy od zalecanego 12-miesięcznego schematu DAPT w historycznej grupie kontrolnej.

Analiza głównych drugorzędowych punktów końcowych

Metodę stratyfikacji PS zastosowano również do porównania grupy z badania XIENCE 28 z historyczną grupą kontrolną dla punktu końcowego krwawienia BARC 2–5. W oparciu o liczbę pacjentów i obserwowane wskaźniki w każdej warstwie wyniki pokazują wyższość przy wartości p równej 0,1888, co nie spełnia wcześniej określonego poziomu istotności wynoszącego 0,025. Chociaż nie osiągnięto poziomu istotności, średni wskaźnik stratyfikowany wg PS w okresie 1–6 miesięcy dla krwawienia BARC 2–5 u pacjentów „wolnych po 1 miesiącu” był liczbowo niższy w badaniu XIENCE 28 w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (4,9% względem 5,9%; Tabela 16.3-1).

Tabela 16.3-1: Wyniki pierwszorzędných i istotnych drugorzędowych punktów końcowých — zgony ze wszystkich przyczyn / wszystkie zawały mięśnia sercowego (MI) i krwawienie BARC 2–5 w okresie 1–6 miesięcy u pacjentów „wolnych po 1 miesiącu”

	XIENCE 28 Pacjenci „wolni po 1 miesiącu” (N = 1392)	XIENCE V USA Pacjenci „wolni po 1 miesiącu” (N = 1411)	Wartość p
Zgony ze wszystkich przyczyn / wszystkie zawały mięśnia sercowego (MI)	3,5%	4,3%	0,0005*
Krwawienie BARC 2–5	4,9%	5,9%	0,1888**

* Wartość p dla co najmniej równoważności; margines co najmniej równoważności i jednostronny poziom istotności wynoszą odpowiednio 2,5% i 0,025.

** Wartość p dla wyższości; poziom istotności dla wyższości wynosi 0,025.

Inne drugorzędowe punkty końcowe

Inne drugorzędowe punkty końcowe analizowane w badaniu XIENCE 28 obejmowały krwawienie BARC 3–5 i zakrzepicę w stencie w okresie 1–6 miesięcy u pacjentów „wolnych po 1 miesiącu”.

Chociaż nie określono tego z góry, zastosowano metodologię stratyfikacji PS w celu zapewnienia rzetelnego porównania wskaźników krwawienia BARC 3–5 między badaniem XIENCE 28 a historyczną grupą kontrolną z badania XV USA. Analiza ta sugeruje lepsze wyniki dla krwawienia w przypadku stosowania 1-miesięcznej terapii DAPT w porównaniu z 12-miesięczną terapią DAPT. Średni wskaźnik stratyfikowany wg PS w okresie 1–6 miesięcy dla krwawienia BARC 3–5 u pacjentów „wolnych po 1 miesiącu” był istotnie niższy w badaniu XIENCE 28 w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (2,2% względem 4,5%; Tabela 16.3-2).

Tabela 16.3-2: Analiza ze stratyfikacją PS dla krwawienia BARC 3–5 w okresie 1–6 miesięcy u pacjentów „wolnych po 1 miesiącu”

	XIENCE 28 Pacjenci „wolni po 1 miesiącu” (N = 1392)	XIENCE V USA Pacjenci „wolni po 1 miesiącu” (N = 1411)	Wartość p*
Krwawienie BARC 3–5 (średni współczynnik stratyfikowany wg PS)	2,2%	4,5%	0,0156

* Wartość p dla wyższości; poziom istotności dla wyższości wynosi 0,025. Analiza ad-hoc.

Wskaźnik pewnej/prawdopodobnej zakrzepicy w stencie bez stratyfikacji PS w okresie 1–6 miesięcy u pacjentów „wolni po 1 miesiącu” wynosił 0,3% w badaniu XIENCE 28 oraz w historycznych grupach kontrolnych (Tabela 16.3-3).

Tabela 16.3-3: Zakrzepica w stencie w okresie 1–6 miesięcy u pacjentów „wolnych po 1 miesiącu” (bez stratyfikacji PS)

	XIENCE 28 Pacjenci „wolni po 1 miesiącu” (N = 1392)	XIENCE V USA Pacjenci „wolni po 1 miesiącu” (N = 1411)
Pewna/prawdopodobna zakrzepica w stencie wg ARC	0,3%	0,3%

17.0 SPOSÓB DOSTARCZANIA

Sterylnie – to urządzenie sterylizowano tlenkiem etylenu. Produkt niepiropenny. Nie używać, jeśli opakowanie było otwarte lub uszkodzone.

Wyrob jednorazowego użytku nie może być ponownie stosowany u innego pacjenta, ponieważ nie został zaprojektowany tak, by po pierwszym użyciu działał dalej zgodnie z przeznaczeniem. Zmiany właściwości mechanicznych, fizycznych i/lub chemicznych wywołane powtórny użyciem, czyszczeniem i/lub resterylizacją mogą negatywnie wpływać na integralność budowy wyrobu i/lub materiałów, prowadząc do skażenia z powodu zwężenia odpowię i/lub przeszerzeni oraz niekorzystnie wpływając na bezpieczeństwo i/lub działanie wyrobu. Brak oryginalnej etykiety może prowadzić do nieprawidłowego użycia oraz uniemożliwić identyfikację wyrobu. Brak oryginalnego opakowania może prowadzić do uszkodzenia wyrobu, utraty sterylności oraz może skutkować ryzykiem uszkodzeń na zdrowiu pacjenta i/lub użytkownika.

Zawartość – jeden (1) system stentu wieńcowego uwalniającego ewerolimus XIENCE PRO™.

Przechowywanie – przechowywać w suchym, ciemnym i chłodnym miejscu. Chronić przed światłem. Nie wyjmować z pudełka przed przygotowaniem się do użycia. Przechowywać w temperaturze 25°C (77°F); dozwolone odchylenia w zakresie 15–30°C (59–86°F).

XIENCE PRO™ S

Everolimuszt kibocsátó szívkoszorúérstent rendszer

HASZNÁLATI TUDNIVALÓK FELÍRÓ ORVOSOK SZÁMÁRA

Tartalomjegyzék

1.0	ASZKŐZ LEÍRÁSA
1-1.	tablázat: A termék neve és méretei
1-2.	tablázat: A XIENCE PRO [™] S everolimuszt kibocsátó szívkoszorúér-szent és bevonata összetétele
1-3.	tablázat: Az eszköz <i>in vitro</i> specifikációi
2.0	JAVALLATOK
3.0	RENDELTERÉS
4.0	JAVALLAT SZERINTI FELHASZNÁLÓK ÉS KÉPZÉSŰK
5.0	JAVALLAT SZERINTI KLINIKAI ELŐNY
6.0	ELLENJAVALLATOK
7.0	AZ ASZKŐZ VÁRHATÓ ÉLETTARTAMA
8.0	FIGYELMEZTETÉSEK
9.0	KORLÁTOZÁSOK
10.0	ÖVINTÉZKEDÉSEK
10.1	A sztent kezelése
10.2	A sztent elhelyezése
10.3	Egyéb eljárásokkal együtt történő alkalmazás
10.4	A sztent/rendszer eltávolítása
10.5	Beültetés után
10.6	Használat speciális betegcsoportoknál
10.6.1	Terhesség
10.6.2	Szoptatás
10.6.3	Gyermekgyógyászati felhasználás
10.7	Gyógyszerkölcsönhatások
10.7.1	Kölcsönhatás gyógyszerekkel vagy más anyagokkal
10.7.2	Immunosuppressziós potenciál
10.7.3	Lipidszintnövelő potenciál
10.7.4	Terhesség
10.7.5	Szoptatás
10.8	Karcinogénitás, genotoxicitás és reprodukciós toxicitás
10.9	Korlátozott anyagok
10.10	A mágneses rezonanciás képalkotással (MRI-vel) kapcsolatos biztonsági információ
11.0	LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK
12.0	MELLÉKHATÁSOK JELENTÉSE
13.0	A BIZTONSÁGI ÉS KLINIKAI TELJESÍTMÉNY ÖSSZEFOGLALÓJA
14.0	A BETEGEK KIVÁLASZTÁSA ÉS KEZELÉSE
14.1	A kezelés személyre szabása
15.0	INFORMÁCIÓ A KLINIKUS SZÁMÁRA
15.1	A használat előtti ellenőrzés
15.2	Szükséges anyagok
15.3	Előkészítés
15.3.1	A csomagolás eltávolítása
15.3.2	A vezetődrótlumen átóltatása
15.3.3	A bevezetőrendszer előkészítése
15.4	Bevezetési eljárás
15.5	Kinyitási eljárás
15.6	Eltávolítási eljárás
15.7	A sztentelt szegmensek kinyitási utáni tágtátása
15.8	Betegimplantátum-kártya
16.0	SPIRIT ÉS XIENCE KLINIKAI VIZSGÁLATOK
16.1	Forgalomba hozatal előtti klinikai vizsgálatok
16.1-1.	tablázat: SPIRIT klinikai vizsgálatok XIENCE V sztenttel: a klinikai vizsgálatok elrendezése (forgalomba hozatal előtt)
16.1-2.	tablázat: SPIRIT klinikai vizsgálatok: angiográfias eredmények (forgalomba hozatal előtt)
16.1-3.	tablázat: SPIRIT klinikai vizsgálatok: elsődleges 1 éves klinikai kimenetek (forgalomba hozatal előtt)
16.1-4.	tablázat: SPIRIT klinikai vizsgálatok: elsődleges klinikai kimenetek a legutóbbi utánkövetés óta (forgalomba hozatal előtt)
16.2	Forgalomba hozatal utáni klinikai vizsgálatok
16.2-1.	tablázat: A SPIRIT és XIENCE V klinikai vizsgálatok elrendezése (forgalomba hozatal után)
16.2-2.	tablázat: SPIRIT és XIENCE V vizsgálatok: elsődleges klinikai kimenetek (forgalomba hozatal után)
16.3	Egy hónapos (legalább 28 napos) DAPT-javallat
16.3-1.	tablázat: Elsődleges és hangsúlyos másodlagos végpontok eredményei – Összes halálozás/Mi összesen és BARC 2–5 vérzés 1–6 hónap után az 1 hónapon át eseménymentes betegeknél
16.3-2.	tablázat: A BARC 3–5 vérzés PS-sztratifikált elemzése 1–6 hónap után az 1 hónapon át eseménymentes betegeknél
16.3-3.	tablázat: Sztenttrombózis 1–6 hónap után az 1 hónapon át eseménymentes betegeknél (nem-PS-sztratifikált)
17.0	KISZERELÉS

1.0 AZ ASZKŐZ LEÍRÁSA

A XIENCE PRO[™]S everolimuszt kibocsátó szívkoszorúérstent rendszer (EECSS) nevű orvosi eszköz a következőket tartalmazza:

Egy előre szerelt, L-605 kobalt-króm (CoCr) ötvözetből készült XIENCE PRO^S sztent, amely két réteggel, egy primer réteggel és egy gyógyszermátrixréteggel van bevonva. A primer réteg poli-n-butil-metakrillátlból (PBMA) áll, amely inaktív polimer a sztent és a gyógyszer mátrixréteg közötti tapadás javítására. A gyógyszer mátrixréteg a poli-vinilidén-fluorid-ko-hexafluor-propén (PVDF-HFP) kopolimer és az everolimus nevű antiproliferatív gyógyszer keveréke.

A termékcsalád a következőket tartalmazza:

1-1. tablázat: A termék neve és méretei

Terméknév	Alapvető UDI-DI (egyedi eszközazonosító-eszközazonosító)	Sztentátmérő (mm)	Sztenthossz (mm)
XIENCE PRO ^S	8717648DES00011C	2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

Az L-605 kobalt-króm (CoCr) ötvözetből készült sztent tömege, az elérhető everolimus dózis, illetve a PVDF-HFP- és PBMA-tartalom a sztenten az egyes méreteknek megfelelően a következőképpen változik:

1-2. tablázat: A XIENCE PRO^S everolimuszt kibocsátó szívkoszorúér-szent és bevonata összetétele

Sztentátmérő (mm)	Sztenthossz (mm)	Az L-605 kobalt-króm ötvözetből készült sztent tömege (mg)	Gyógyszerdózis (µg)	PVDF-HFP (µg)	PBMA (µg)
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	8	7,8	39	189	42
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	12	11,4	58	286	64
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	15	13,8	72	350	79
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	18	16,2	85	415	93
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	23	21,0	111	543	122
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	28	24,6	131	640	144
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	33	29,4	157	769	173
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	38	33,0	177	866	194
3,5, 4,0	8	11,1	53	261	59
3,5, 4,0	12	15,4	72	351	79
3,5, 4,0	15	20,6	99	485	109
3,5, 4,0	18	24,0	117	575	129
3,5, 4,0	23	29,2	145	709	159
3,5, 4,0	28	36,2	181	888	199
3,5, 4,0	33	41,3	209	1023	230
3,5, 4,0	38	46,5	236	1157	260

- Két sugárfogó jelzés a ballon alsó részén, amelyek fluoroszkópiásan jelzik a ballon munkahosszát és a kitágított sztent hosszát.
- Két jelzés a bevezetőrendszer proximális szárán (a diszális csücsőtől 95 cm-re, illetve 105 cm-re proximálisan), amelyek a bevezetőrendszer egy brachialis vagy egy femoralis vezetőkatéter végéhez viszonyított pozícióját jelzik. A katéter munkahossza 145 cm.
- A szár színváltozása a vezetődróttal lépései rovtájkait jelöli.

1-3. tablázat: Az eszköz *in vitro* specifikációi

Sztentátmérő (mm)	Sztenthossz (mm)	* Vezetőkatéter-méret minimális kompatibilitása (belső átmérő)	** A sztent <i>in vitro</i> névleges nyomása		Garantált hasadási nyomás (RBP)		A sztent szabad területe (%)
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	84
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86

* Az (F) ekvivalensérték tekintetében lásd a gyártó egyedi specifikációját.

** Biztosítsa, hogy a sztent teljesen kinyíljon (lásd: 15.5 Kinyitási eljárás). A kinyitáshoz szükséges nyomásokat a lézió jellemzői alapján kell meghatározni.

2.0 JAVALLATOK

A XIENCE PRO[™]S everolimuszt kibocsátó szívkoszorúérstent rendszer a szívkoszorúér-lumen átmérőjét növeli a következő esetekben:

- Diszkrét *de novo* natív szívkoszorúér-léziók miatt bekövetkező, tüneteket okozó ischaemiás szívbetegséggel élő betegek.
- A véráram helyreállítása akut miokardialis infarktuson átesett betegek szívkoszorúérében, akiknél a tünetek legfeljebb 12 órája jelentek meg.
- Olyan betegek kezelésére, akiknél kísérőbetegségként diabetes, akut koronária szindróma, kettős érelváltozás (két lézió két különböző epicardialis érben), kis szívkoszorúerekben lévő léziók vannak jelen; olyan léziók, amelyek esetében a kezelés az oldalágak elzáródásával jár (léziók, amelyek oldalágának átmérője < 2 mm, vagy ahol az oszcális stenosis < 50%); idős betegek kezelésére (életkor ≥ 65), valamint férfiak és nők kezelésére egyaránt.
- Magas vérzési kockázati (HBR) betegek kezelésére, kettős tromboticaaggregáció-gátló terápiában (DAPT) legalább 28 napig.
- Olyan betegek kezelésére, akiknél sztenten belüli restenosis történt a szívkoszorúér-léziókban; krónikus, teljes elzáródásos szívkoszorúér-léziók vannak jelen (meghatározás szerint olyan szívkoszorúér-léziók, ahol a TIMI-áramlás 0, és több mint 3 hónapon át tart); valamint a szívkoszorúér-bifurkáció léziói esetében.

Minden esetben rövidebbnek kell lennie a kezelt lézióhossznak, mint amilyen a névleges sztenthossz (8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm, 33 mm vagy 38 mm), ahol a referenciár átmérője ≥ 2,00 mm és ≤ 4,25 mm.

3.0 RENDELTERÉS

A XIENCE PRO[™]S everolimuszt kibocsátó szívkoszorúérstent rendszer a szívkoszorúér-lumen átmérőjének növelésére szolgál.

4.0 JAVALLAT SZERINTI FELHASZNÁLÓK ÉS KÉPZÉSŰK

Ezt az eszközt intervenció kardiológus/intervenció radiológus/érsébéz vagy más olyan orvos használhatja, aki képesben részesült a kardiovaszkuláris intervenciók technikáinak szívkatórterhas laboratóriumi vagy sebészeti helyiségben, képzésként berendezés használatával, perkután technikák vagy sebészeti vágás alkalmazásával történő végrehajtása során a szívkoszorúerek ateroszklerotikus szűkületének kezelése céljából.

5.0 JAVALLAT SZERINTI KLINIKAI ELŐNY

A XIENCE PRO[™]S everolimuszt kibocsátó szívkoszorúérstent rendszer javallat szerinti klinikai előnyei koszorúér-indikációknál a következők:

- A gyógyszeres kezeléshez képest jobb revaskularizációs eredmények
- Más perkután koronária intervenció (PCI) eszközökhöz képest jobb eredmények az új generációs gyógyszerkibocsátó sztenteknek köszönhetően
- Nincs megnövekedett iszkémiás kockázat és csökken a súlyos vérzés kockázata (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] 3–5) rövidebb DAPT-vel a HBR populációban

6.0 ELLENJAVALLATOK

A XIENCE PRO™S everolimus kibocsátó szívkoszorúérstent rendszer használata ellenjavallott a következő esetekben:

- Az everolimusra vagy a szerkezetiileg hasonló anyagokra túlérzékeny betegeknel, illetve akiknél ezek ellenjavalltak, valamint a stent összetevőire (kobalt, króm, nikkel, volfrám, metakril polimer és fluoropolimer) vagy a kontrasztanyagra túlérzékeny betegeknel.
- Azon betegeknel, akik nem tolerálják a véráldadásgátót az eljárás alatt, vagy a trombocitaaggregáció-gátló kezelést az eljárás után, beleértve az allergias vagy túlérzékeny betegeket is.

7.0 AZ ESZKÖZ VÁRHÁTÓ ÉLETTARTAMA

A XIENCE PRO™S everolimus kibocsátó szívkoszorúérstent rendszer egy olyan orvosi eszköz, amelyet a koszorúér lumenális átmérőjének javítására ültetnek be részben vagy teljesen elzáródott beszűkült koszorúerekbe (*de novo* léziók vagy újra beszűkült erek).

A XIENCE PRO™S everolimus kibocsátó szívkoszorúérstent rendszer várható élettartama legalább 10 év.

A XIENCE PRO™S everolimus kibocsátó szívkoszorúér-stentek nem távolítandók el a beültetés után.

8.0 FIGYELMEZTETÉSEK

- A XIENCE PRO™S everolimus kibocsátó szívkoszorúér-stent és az eszköz bevezetőrendszer kizárólag egyszer használható. Nis ismételten felhasználni, újrafeldolgozni vagy újratertilizálni Ne lépje túl a termék csomagolásán feltüntetett szavatossági dátumot. Az újrafelhasználás, az újrafeldolgozás vagy az újratertilizálás veszélyeztetheti az eszköz és/vagy a bevezetőrendszer szerkezeti integritását, és/vagy az eszköz megbízhatóságát okozhatja, ami beteg sérüléséhez, megbetegedéséhez vagy halálához vezethet. Az újrafelhasználás, az újrafeldolgozás és az újratertilizálás a készülék szennyeződésének kockázatát is hordozhatja, és/vagy a beteg megfertőződését vagy keresztfertőződését okozhatja, így többek között fertőző betegség(ek) átvitelét egyik betegről a másikra. A készülék és/vagy a bevezetőrendszer szennyeződése a beteg sérüléséhez, megbetegedéséhez vagy halálához vezethet.
- Az eljárást követően trombocitaaggregáció-gátló kezelést kell alkalmazni (lásd: 14.1. *A kezelés személyre szabása*).
- Ez a termék nem használható olyan betegek esetében, akik valószínűsíthetően nem tartják be a javasolt trombocitaaggregáció-gátló terápát.
- Mivel ennek az eszköznek a használata sztenttrombózis, érrendszeri szövődmények és/vagy vérzéses események veszélyét hordozza magában, a betegeket körültekintő szakértelmenni kell kiválasztani.
- Nem ajánlott az olyan betegek kezelése, akiknek a léziója nem teszi lehetővé az angioplasztikas ballon teljes feltöltését.
- A XIENCE PRO[®]S everolimus kibocsátó szívkoszorúér-stent everolimus- és polimerbevonattal van ellátva az implantátumok közötti hezvarlás.
- A készülék disztális és köztes részei, a katéter csúcsa és a ballon elkeskenyedő részei HYDROCOAT™ hidrofili bevonattal vannak ellátva.
- Olvassa el a 15.3. *Előkészítés c. részt*, hogy további információkat tudjon meg arról, hogyan kell előkészíteni és használni ezt az eszközt a rendeltetésszerű működés érdekében. A címkén szereplő figyelmeztetések betartásának elmulasztása az eszköz bevonatának károsodásához vezethet, ami beavatkozást tehet szükségessé vagy súlyos mellékhatásokhoz okozhat.

9.0 KORLÁTOZÁSOK

A stent beültetését kizárólag megfelelően képzett orvosok végezhetik.

10.0 ÖVINTÉZÉSEK

10.1 A stent kezelése

- A stent behelyezését csak olyan kórházban szabad elvégezni, ahol könnyen végrehajtható sürgősségi szívkoszorúér bypass graft (CABG) műtét.
- A **folíatásnak nem képez steril védőgátat.** Stent védőgátát a folíatásnak belül lévő belső tasakok (tasak) képez. **Kizárólag a belső tasak tartalma tekinthető sterlinek. A belső tasak külső felülete NEM steril.**
- A sterilitás fenntartásának ellenőrzéséhez győződjön meg arról, hogy a belső csomagolás által alkotott steril védőgát nem volt-e felnyitva vagy megsérülve a használatba vétel előtt.
- Ügyeljen arra, hogy a stent bevezetése, kinyitása és a ballon visszahúzása során kellő óvatossággal irányítsa a vezetőkatéter csúcsát. A stent bevezetőrendszerének visszahúzása előtt fluoroszkópiás eljárással vizuálisan győződjön meg arról, hogy a ballon teljesen le van-e eresztve, hogy elkerülje a vezetőkatéter behatolását az érbe, illetve az artéria sérülését.
- Különbösen ügyelni kell arra, hogy a ballonnal lévő stentet ne érintse meg, illetve semmilyen módon ne változtassa meg annak helyzetét. Ez főleg a katéter csomagolásból történő eltávolítása, a vezetődróra való felhelyezés, valamint a forgó vérszűgató szelep átperitén és a vezetőkatéter csatlakozóján keresztül történő előrtolás során fontos.

Ne mozgassa, ne érintse meg, illetve ne fogja meg a stentet, mert az a bevonat sérülést, beszennyeződést, vagy a stent bevezetőballonból való elmozdulást okozhatja.

Ne törölje le az eszközt száraz gézzel, és ne törölje túl erősen, mert ez károsíthatja az eszköz bevonatát.

Nem használjon alkoholt, fertőtlenítőtoldatokat vagy más oldószereket az eszköz előkezeléséhez, mert ez kiszámíthatatlan változásokat okozhat a bevonatban, ami befolyásolhatja az eszköz biztonságosságát és teljesítményét.

Ne áztassa a XIENCE PRO™S everolimus kibocsátó szívkoszorúér-stentet. Az utasításokat lásd: 15.3.2 *A vezetődrótlumen átbitlése*.

Kizárólag az előírt ballonfeltöltő közeget szabad használni. Nem használhat levegőt vagy bármilyen gáznemű anyagot a ballon feltöltéséhez, mivel az egyetlenen táglást okozhat, és ezzel nehezíti a stent kinyitását. Ha gáznemű anyag használata esetén felszakad a ballon, tennál a légembólia és/vagy az érsrülés lehetsége.

Használat után az eszközt, annak tartozékait és csomagolását megfelelő módon kell osztályozni ártalmatlanítás céljából (pl. biológiai veszély, éles részek, nem veszélyes hulladé(stb.) és gondosan ártalmatlanítani kell a létesítményi eljárásoknak, valamint a vonatkozó törvényeknek és előírásoknak megfelelően.

10.2 A stent elhelyezése

- Olyan vezetőkatétereket használjon, amelyek lumenméretei alkalmasak a stent bevezetőrendszerének befogadására.

- A stent kinyitása előtt ne készítse elő és ne töltse fel előre a bevezetőrendszert, hacsak arra nincs kifejezett utasítás. Alkalmazza a 15.3.3 *A bevezetőrendszer előkészítése című részben* ismertetett ballonbitlési eljárást.
- Az előtáglítás végrehajtása során megfelelő ballonméretet kell használni. Ennek elmulasztása növelheti a stent behelyezését, és előjárásbeli komplikációkat okozhat.
- A lézió megfelelő méretű ballonnal történő előtáglításra vonatkozóan a beteg és a lézió jellemzői alapján kell dönteni. A kevésbé komplex szívkoszorúér-léziók prediktámeszközzel történő direkt sztentlése a gyakorlatban ugyanolyan hatékonyak és biztonságosak bizonyult, mint az előtáglítás sztentlése. 28 mm-ig terjedő eszközökse esetében. Ha előtáglítást végeznek, korlátozni kell a PTCA-ballonnal történő előtáglítás hosszát, hogy elkerülhető legyen a behelyezett stent területén kívüli érsrülés.
- A bevezetőrendszernek az érbe történő bevezetésekor ne fejtsen ki negatív nyomást a bevezetőrendszerre. Ez a stentnek a ballonnal történő valószínű okozhatja.
- Ne fordítsa el a katétet egy (1) teljes fordulattal nagyobb mértékben.
- A stent beültetése az ér diszsekcijához vezethet a stenthez képest disztálisán és/vagy proximálisan, és az ér hirtelen elzáródásá/teljes elzáródását okozhatja, ami további beavatkozást igényel (CABG műtét, további táglítás, további stentek elhelyezése vagy egyéb).
- A ki nem táglított stent kizárólag egyszer visszahúzható a vezetőkatéterbe. A ki nem táglított stentet tilos visszavezetni az artériába, ha már visszahúzták a vezetőkatérbe. Ezt követően kerülni kell a vezetőkatérbe disztális végem keresztül történő be- és kifelé mozgást, mivel a vezetőkatérbe történő visszahúzásakor a stent megsérülhet vagy elmozdulhat.
- Ha a ki nem nyitott szívkoszorúérstent-rendszer eltávolítása során bármikor ellenállást érezhet, kövesse a 10.4 *A stent/rendszer eltávolítása* című részben ismertetett lépéseket.
- Ne nyissa ki a stentet, ha nincs megfelelően elhelyezve az érben (lásd a 10.4 *A stent/rendszer eltávolítása* című részt).
- A stent kinyitására szolgáló rendszeren feltöltött ballongja átmérőjének megközelítőleg akkorának kell lennie, mint az ér átmérője. A stent túlméretezése az ér kirepedéséhez vezethet. A stent teljes kitágításának biztosítása érdekében a ballont legalább a névleges nyomásértékig fel kell tölteni.
- Ne lépje túl a termék címkéjén jelzett garantált hasadási nyomást (RBP)! Figyelje a ballon nyomását a feltöltés folyamán. A termék címkéjén megadott értének nagyobb nyomás alkalmazása a ballon kihatásadást eredményezhet, valamint intonakárosodás és -diszsekciót okozhat.
- Bár a stent bevezetőrendszerének ballongja elég erős ahhoz, hogy lehetővé tegye a stent szakadás nélküli táglulását, a ballonnak a stenthez képest disztális és a stent teljes kinyitása előtti kerületi szakadása miatt a ballon a stenthez rögzülhet, és ilyenkor csak sebészeti úton távolítható el. A ballon szakadása esetén vissza kell húzni, és ha szükséges, a régi táglókatétet ki kell cserélni egy újra a vezetődróton, hogy befejezhesse a stent táglulását.
- Ne táglítsa a stentet a 15.5 *Kinyitási eljárás* szakaszban jelzett határértékeken túl.
- Utótáglítás végrehajtásakor nagy nyomást kell alkalmazni egy noncompliant ballonnal.
- A stent nem elegendő mértékű kitágítása a stent elmozdulásához vezethet. Ügyelni kell arra, hogy megfelelő méretű stentet válasszon, hogy annak teljes felületé érintkezzen az artéria falával a ballon leeresztését követően. Mindent el kell követni annak érdekében, hogy a stent ne legyen alultáglítva. Lásd: 15.0 *Információ a klinikus számára*.
- A stent elhelyezése potenciálisan veszélyezteti az oldalgát átjárhatóságát.
- A stenteltávolítási módszerek (járulékos drótok, kacsok és/vagy fogók használatát) a koszorúér-rendszer és/vagy az érrendszer hozzáférési helyének további traumáját idézhetik elő. Vérzés, vérömleny vagy álaeurizma alakulhat ki szövődményként.
- Az ugyanazon érben lévő több lézió kezelése esetén a disztális lézió sztentelését a proximális lézió sztentelésé előtt végezze el. Az ilyen sorrendben történő sztentelés kizáróbból a proximális sztenten történő áthadást a disztális stent elhelyezésekor, és csökkenti a proximális stent károsodásának vagy elmozdulásának lehetőségét.
- Győződjön meg arról, hogy a stentet terület lefedi a lézió/disszekció teljes területét, és hogy a stentek között nincs rés.
- Amennyiben több gyógyszerkibocsátó stentre van szükség, kizárólag hasonló összetételű stentanyagok (pl. azonos kobalt-króm stentiszubsztátumú és azonos gyógyszerkibocsátó polimerbevonattal ellátott XIENCE™ everolimus kibocsátó szívkoszorúérstent rendszerek) használhatók. Az egyéb gyógyszerkibocsátó stentekkel vagy bevonatos stentekkel történő esetleges kölcsönhatást nem értékelték, és azt kerülni kell. Több, különböző fémekből készült, egymással érintkező stent behelyezése fokozhatja az *in vivo* korrozio lehetőségét, bár az L-605 CoCr ötvözetből készült stent és a 316L rozsdamentes acél ötvözetből készült stent együttes alkalmazásával végzett *in vitro* korrozios vizsgálatok során a korrozio nem fokozódott.
- A beteg gyógyszer- és polimerexpozíciójának méréke közvetlenül a beültetett stentek számával arányos. Egy beteg legfeljebb négy XIENCE PRO[®]S stentet, illetve a XIENCE stentcsaládba (azaz XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Xpedition™, XIENCE Alpine™, XIENCE Sierra™ és XIENCE Skyport™) tartozó egyéb, everolimus kibocsátó, < 38 mm méretű szívkoszorúérstentet kaphat, a kezelt erek számától és a lézió hosszától függően. A sürgősségi stentelésben részesült betegek a XIENCE termékcsaládba tartozó további beültetéseket foghatnak kapni. Több, a XIENCE termékcsaládba tartozó stent használata azt eredményez, hogy a beteg nagyobb mennyiségű gyógyszer és polimer kap.
- A XIENCE PRO[®]S stentek biztonságosságát és hatásosságát mindaddig nem állapították meg olyan betegek körében, akik a céllézió korábbi brachyterápiájában vagy a XIENCE PRO[®]S stentekkel kezelt terület resztlenítésének kezelésére alkalmazott brachyterápiában részesültek. Mind a vaszkuláris brachyterápia, mind a XIENCE PRO[®]S stent módosítja az artéria remodellingjét. A két kezelés lehetséges együttes hatása az artériás remodelingre nem ismert.

10.3 Egyéb eljárásokkal együtt történő alkalmazás

Míg a komplex lézióknak az ér előkészítése mechanikus atherectomiás eszközök használatával is történhet, a klinikai vizsgálatokban nem állapították meg hivatalosan a XIENCE PRO[®]S stentek biztonságosságát és hatékonyságát sem a mechanikus atherectomiás eszközökkel (írányított atherectomiás katéterek, forgó atherectomiás katéterek), sem a lézeres angioplasztikai katéterekkel történő használat esetén.

10.4 A stent/rendszer eltávolítása

- A stent bevezetőrendszerének eltávolítása a stent kinyitása előtt:**
 - Ha a stentrendszert a kinyitást megelőzően el kell távolítani, ügyeljen arra, hogy a vezetőkatér koaxiálisan helyezkedjen el a stent bevezetőrendszeréhez képest, és ötvözetek húzza vissza a stent bevezetőrendszerét a vezetőkatérbe. Ha a stent vezetőkatérbe történő visszahúzása során bármikor szokatlan ellenállást érezkel, a stent bevezetőrendszerét és a vezetőkatétet egyetlen egységként kell eltávolítani. Ezt közvetlen fluoroszkópiás megfigyelés mellett kell végezni.
- A stent eltávolítászszere/az utótáglító ballon visszahúzása a kinyitott sztentből:**
 - A feltöltőeszközre kifejtett negatív nyomással eresze le a ballont. A nagyobb és hosszabb ballonnak leeresztéséhez több idő (maximum 30 másodperc) szükséges, mint a kisebb és rövidebb ballonnak leeresztéséhez. Fluoroszkópiával ellenőrizze a ballon leeresztését, és várjon 10–15 másodperccel hosszabb ideig.
 - Állítsa a feltöltőeszközt „negatív” vagy „semleges” nyomásra.
 - Stabilizálja a vezetőkatéter pozícióját, és rögzítse ezen a helyen. Tartsa fenn a vezetődrót pozícióját a stentiszegmensben keresztül.
 - Állandó lassú nyomás alkalmazásával óvatosan távolítsa el a stent bevezetőrendszerét/az utótáglító ballont.
 - Szorítsa meg a forgó vérszűgató szelepet.

Megjegyzések:

- Ha a katéter kinyitott sztentből való eltávolítás során ellenállást észlel, az alábbi lépésekket segítheti elő a ballon összehúzását:
 - Töltsé fel újra a ballont a névleges nyomásra, eresze le, és állítsa a nyomást semlegesre.
 - Ismétlje meg a fenti 1–5. lépéseket.
- Ha a ballon kinyitott sztentből történő eltávolítása után bármikor, bármilyen mértékű ellenállást érez a stent bevezetőrendszerének vagy az utótágló ballonnak a vezetőkatérbe való visszahúzása során, az egész rendszert egyetlen egységként távolítsa el.
- Ha nem tartja be ezeket a lépéseket és/vagy túlságosan nagy erőfjt ki a bevezetőrendszerre, akkor ez a stent és/vagy a bevezetőrendszer alkatrészeinek elhagyását vagy károsodását okozhatja.
- Ha meg kell tartani a vezetődrót pozícióját a későbbi artériás/léziót érintő hozzáférésehez, akkor hagyja a helyén a vezetődrótot, és távolítsa el a rendszert minden egyéb alkatölelemet.

10.5 Beültetés után

- Amennyiben egy újonnan kinyitott stentben vezetődrótot, ballont, bevezetőrendszert vagy képkatét vizsgálatához használt katétereket kell átvezetni, körültekintően járjon el, nehogy megváltoztassa a stent geometriáját.
- A kezelést követő retonosni a stentet tartalmazó artériás szegmens ismételt táglulását igényelheti. A stentek ismételt táglulásának hosszú távú kimenetele jelenleg nem ismert.
- Ha a betegről kórosoktat eljárással felleteket kell készíteni, lásd: 10.1 *A mágneses rezonanciás képkatétással (MRI-vel) kapcsolatos biztonsági információ*.

10.6 Használat speciális betegcsoportoknál

10.6.1 Terhesség

Terhesség. C kategória: Lásd 10.7.4 *Terhesség*. Terhes nők esetében nem végeztek megfelelő vizsgálatokat az everolimusmal vagy XIENCE PRO[®]S stenttel kapcsolatban. Nem vizsgálták a fejlődő magzatra kifejtett hatásokat.¹

Ezt a terméket nem vizsgálták terhes nők és gyermeknemzést tervező férfiak körében.

A XIENCE PRO[®]S stent használata terhes nők esetén csak akkor javasolt, ha a stent potenciális előnyei meghaladják az esetleges kockázatokat.

10.6.2 Szoptatás

Lásd: 10.7.5 *Szoptatás*. Az everolimus anyatejbe történő kiválasztására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Figyelembe véve a stent fontosságát az anya számára, döntést kell hozni arról, hogy a stent beültetése előtt az anya abbahagyja-e a szoptatást, vagy sem.

10.6.3 Gyermekgyógyszási felhasználás

A XIENCE PRO[®]S everolimus kibocsátó szívkoszorúér-stent biztonságosságát és hatásosságát gyermekeknél nem igazolták.

10.7 Gyógyszerkölcsönhatások

10.7.1 Kölcsönhatás gyógyszerekkel vagy más anyagokkal

Az everolimus nagy mértékben metabolizálja a citokróm P4503A4 (CYP3A4) a májban és bizonyos mértékben a bélfalban, továbbá az everolimus az ellentanszporter P-glikoprotein (PgP) szubsztátra. Ezért az everolimus felvételcsődását és az azt követő eliminációját befolyásolhatja a CYP3A4- és PgP-útonvalóan is ható gyógyszerek. Számos olyan hatóanyag ismert, amely befolyásolja az everolimus metabolizálását, és más gyógyszerkölcsönhatások is előfordulhatnak.

Hivatalos gyógyszerkölcsönhatás-vizsgálatokat nem végeztek a XIENCE PRO[®]S stenttel, mivel a sztentből kibocsátott everolimusnak korlátozott expozíciója volt. Ezért, amikor a XIENCE PRO[®]S stent beültetését mérlegelik egy olyan beteg esetében, aki az everolimusmal ismert kölcsönhatásra lépő gyógyszerrel szed, vagy ha egy XIENCE PRO[®]S stent beültetésén nemrég átesett beteg ilyen típusú gyógyszerrel történő kezelését kezdeményezik, kellő figyelmet kell fordítani mind a szisztémás, mind a helyiell az érfalban kialakuló gyógyszerkölcsönhatásokra.

Az orális gyógyszerként felírt everolimus kölcsönhatása léphet többek között a következő gyógyszerekkel és élelmiszerekkel:

- CYP3A4/P-glikoprotein izoenzim inhibitorok:
 - gombaellenes szerek (pl. flukonazol, ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, vorikonazol);
 - makrolid antibiotikumok (pl. eritromicin, klaritromicin, telitromicin);
 - calciumcsatorna-blokkolók (pl. verapamil, nikardipin, diltiazem);
 - proteáz-inhibitorok (pl. ritonavir, atazanavir, szakvinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir);
 - egyéb anyagok (pl. ciklosporin, nefazodon, ciszaprid, metoklopramid, bromokriptin, cimetidin, danazol, szildenafil, tefenadil, asztemizol, gréprút/gréprútél, digoxin);

¹ Certican® UK SmPC, Afinitor® UK SmPC, Votubia® UK SmPC, Afinitor® US label és Zortress® US label. Az alkalmazási előírások/kísérőiratok legfrissebb verziót lásd: www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu vagy www.fda.gov.

- CYP3A4/P-glikoprotein izoenzim-induktorok
 - antibiotikumok (pl. rifampin, rifabutin, ciprofloxacín, ofloxacín);
 - gőrcsoldók (pl. karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin);
 - nem nukleozid típusú reverztranszkriptáz-inhibitorok (pl. efavirenz, nevirapin);
 - glükokortikoidok (pl. dexametazon, prednizon, prednizolon);
 - HMGCoA-redukáz-inhibitorok (pl. szimvasztatin, lovasztatín);
 - egyéb anyagok (pl. közönséges orbáncfű).

A gyógyszerkölcsönhatásokra vonatkozó részletes információkat lásd az everolimus legfrissebb kísérődokumentumaiban.¹

10.7.2 Immunszuppressziós potenciál

Az everolimus, a XIENCE PRO[®] sztent aktív hatóanyaga egy immunszuppresszív szer. A SPIRIT és XIENCE klinikai vizsgálatok során immunszuppresszió nem volt megfigyelhető. Ugyanakkor azoknál a betegeknél, akik több XIENCE PRO[®] sztentet kapnak egyszerre, elképzelhető, hogy az everolimus szisztémás koncentrációja ideiglenesen megközelíti az immunszuppresszív szintet, különösen olyan betegeknél, akiknél májelégtelenségük van, vagy pedig CYP3A4- vagy P-glikoprotein-gátló gyógyszereket szednek. Ezért ügyelni kell olyan betegekre esetében, akik más immunszuppresszív gyógyszereket szednek, vagy akiknél fennáll az immunszuppresszió kialakulásának kockázata.

10.7.3 Lipidszintnövelő potenciál

A vesetranszplantáció áttéset és az előrehaladott veseséjtes rákban betegek esetében az orális everolimus használata megnövekedett szérum koleszterin- és trigliceridszintekhez vezetett, ami néhány esetben kezelést igényelt. A hatás hosszan tartó alacsony és magas dózisu orális terápia esetén egyaránt tapasztalható volt, a dózissal arányosan. Az alkalmazási javallatok szerint történő használat esetén a XIENCE PRO[®] sztentből származó szisztémás everolimuskoncentráció várhatóan szignifikánsan alacsonyabb, mint a transzplantált betegeken általában tapasztalható koncentráció. A SPIRIT és XIENCE klinikai vizsgálatok során nem volt megfigyelhető megnövekedett szérum koleszterin- és trigliceridszint. Az everolimus kidoszorításon kombináltan történő orális alkalmazását megnövekedett szérum koleszterin- és trigliceridszinttel hozták összefüggésbe.

10.7.4 Terhesség

Terhesség, C kategória: Terhes nők esetében nem végeztek megfelelő vizsgálatokat az everolimusszal vagy XIENCE PRO[®] sztenttel kapcsolatban.

Nem vizsgálták a fejlődő magzatra kifejtett hatásokat.¹ Egy hasonló sztent, a XIENCE V hatása a patkányok születés előtti és utáni fejlődésére azonos volt a kontrollkórnál (lásd: *10.8 Rákgénitosis, genotoxicitás és reprodukciós toxicitás*). 0,1 mg/kg-os vagy nagyobb, szájon át adagolt dózisban az állatoknál az everolimus reprodukciós toxicitást mutatott, beleértve az embriotoxicitást és a magzati toxicitást.

Javasolt a hatékony fogamzásgátlás elkezdése a XIENCE PRO[®] sztent beültetése előtt, és a fogamzásgátlás folytatása egy évig a beültetést követően. Bár nem áll fenn ellenjavallat, jelenleg nem ismeretesek a kockázatok és a reprodukciós hatások.¹

10.7.5 Szoptatás

Az everolimus anyatejbe történő kiválasztására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Az everolimus farmakokinetikail és biztonságossági profilja nem került meghatározásra csecsemők esetében. Következésképpen az anyákat tájékoztatni kell az everolimus szoptatott csecsemőkre kifejtett lehetséges súlyos mellékhatásairól. A XIENCE PRO[®] sztent beültetése előtt döntést kell hozni arról, hogy az anya abbahagyja-e a szoptatást, vagy egy alternatív beavatkozást választanak.

10.8 Rákgénitosis, genotoxicitás és reprodukciós toxicitás

A XIENCE PRO[®] sztent rákgénitosisát, genotoxicitását és reprodukciós toxicitását nem értékelték; azonban hosszú távú rákgénitosisi és teratológiai vizsgálatokat végeztek a hasonló XIENCE V sztenttel. A XIENCE V sztent vizsgálati eredményei, amelyek leírása alább található, alkalmazhatók a XIENCE PRO[®] everolimus kibocsátó szvkoszorúerszent rendszer szintjére a hasonló szten kialakítás és bevezetőrendszer-anyagok, illetve az azonos sztentbevonási technológia miatt.

Egy 26 hetes rákgénitosisi vizsgálatot végeztek a XIENCE V sztentek rákgénogén potenciáljának értékelésére transzgenikus egerekbe történő szubkután implantációt követően. A vizsgálat során nem volt rendelkezésre gye utóli klinikai megfigyelés, amely a vizsgálati csoport (XIENCE V sztent) esetében rákgénogén hatást jelzett volna. A vizsgálati csoportban nem mutatkozott a neoplasztikus elváltozások nagyobb előfordulási gyakorisága a negatív kontrollcsoporthoz képest. Ugyanakkor a pozitív kontrollcsoport és a kísérleti pozitív kontrollcsoport észrevehető növekedést mutatott a neoplasztikus elváltozások előfordulási gyakoriságában a vizsgálati és a negatív kontrollcsoporthoz képest egyaránt. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a XIENCE V sztent nem tűnik karcinogénnek, ha 26 hétre transzgenikus egerekbe ültetik be.

A XIENCE V sztenttel genotoxicitási vizsgálatokat végeztek emlősejtekben és baktériumokban. Ezek a vizsgálatok magukban foglalták a baktériumokban előforduló génmutatciókat (Ames-teszt), az emlősejtekben előforduló génmutatciókat (kromoszóma-ábráció), a klastrogénitäs vizsgálatát emlősejtekben és az emlősök eritrocita mikronukleusz-tesztjét. E vizsgálatok eredményei alapján a XIENCE V sztent nem genotoxikus.

Ezenkívül reprodukciós toxicitási (teratológiai) vizsgálatot végeztek nőstény Sprague-Dawley patkányokon. A XIENCE V sztent nem befolyásolta a nőstény Sprague-Dawley patkányok termékenységét vagy reprodukív képességét. A vizsgált cikk (XIENCE V sztent) és a kontrollrendszer között az értékel paraméterek bármelyikét tekintve nem volt statisztikai különbség. A vizsgált cikk nem befolyásolta az alom méretét, és nem okozott az *in utero* mortalitásban sem növekedést. Ezenkívül a XIENCE V sztent nem okozott reprodukciós toxicitást az utódokban ezen vizsgálat során.

10.9 Korlátozott anyagok

Ennek az eszköznek egy vagy több alkotóeleme 0,1% tömegszázaléknál nagyobb koncentrációban tartalmazza a következő, CMR 18-48-cím meghatározott anyagot: kobalt; CAS-szám (Chemical Abstracts Series) 7440-48-4; EK-szám: 231-158-0.

A jelenlegi tudományos bizonyítékok alátámasztják, hogy a kobaltotól szétbőli és rozsdamentes acéltövezetekből gyártott orvosi eszközök nem növelik a rákos megbetegedések kockázatát és nincsenek káros hatással a reprodukcióra.

10.10 A mágneses rezonancias képalotásokkal (MRI-vel) kapcsolatos biztonsági információ

Nem klinikai vizsgálatok során megállapították, hogy a XIENCE PRO[®] sztent egyszeres, illetve, maximum 71 mm-es szakaszon egymást átfedő többszörös alkalmazásban MR-környezetben feltétlenül biztonságos. Az ezzel az eszközzel rendelkező beteg biztonságosan szkennehető a következő feltételek mellett:

- 1,5 vagy 3 tesla térérősségű statikus mágneses mező
- A grádiens rendszer maximális grádienslejtője tengelyenként 200 T/m/s
- A térérősség grádiense legfeljebb 3000 gauss/cm (30 T/m)
- Az MR-rendszer teljes testre átlagolt maximális specifikus abszorpció rátája (SAR) 2,0 W/kg (normál üzemmódban).

A fentiekben meghatározott képalotási feltételek mellett a XIENCE PRO[®] sztent 15 perces folyamatos szkennelés után várhatóan 4,5 °C-nál alacsonyabb maximális hőmérséklet-emelkedést mutathat.

Nem klinikai teszteslés során az eszköz által okozott, képen megjelenő műtermék a XIENCE PRO[®] sztenttől körülbelül 6 mm-re terjed gradiens echo vagy spin echo impulzussekvenencia és 3 teslas MRI-rendszer használatában.

A XIENCE PRO[®] sztentnek nem szabad elvándorolnia ebben az MRI környezetben. Mindaddig nem végeztek 3 tesla értéknl magasabb térerővel nem klinikai teszteslést a sztent elvándorlásának vagy felmelegedésének értékelésére. A XIENCE PRO[®] sztent beültetését követően azonnal végezhető MRI 1,5 vagy 3 teslas térerővel.

11.0 LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

A PCI-s kezelési eljárásokkal és a sztent natív szvkoszorúerekben történő használatával kapcsolatos mellékhatások többek között, de nem kizárólagosan a következők:

- A latexszel, kontrasztanyaggal, anesztikummal, az eszközök anyagaival (kobalt, króm, nikkel, volfrám, metakril polimer és fluoropolimer) szembeni allergias reakciók vagy túlérzékenység, és az everolimusszal, alvadásgátlókkal, illetve tromboticaaggregáció-gátlókkal szembeni gyógyszerreakciók.
- Érhőzférési szövődmények, amelyek transzfúziót vagy érkorrekciót tehetnek szükségessé, beleértve a következőket:
 - A katéter helyén kialakuló reakciók
 - Vérzés (vérálfalutás, szivárgás, vérömleny, vérzés, retroperitoneális vérzés)
 - Arteriovenosus fistula, ála neurizma, aneurizma, disszekció, perforáció/ruptúra
 - Embólia (levegő, szövet, plakk, trombusanyag vagy eszköz miatt)
 - Perifériás idegkárosodás
 - Perifériás ischaemia
- Koszorúér-szövődmények, amelyek további beavatkozást igényelhetnek, többek között:
 - Teljes okklúzió vagy hirtelen elzáródás
 - Arteriovenosus fistula, ála neurizma, aneurizma, disszekció, perforáció/szakadás
 - Szövetprolapszus/plakkeltmozdulás
 - Embólia (levegő, szövet, plakk, trombusanyag vagy eszköz miatt)
 - Szvkoszorúér- vagy szentrombózis (akut, szubakut, késői, nagyon késői)
 - Stenózis vagy resztenózis
- Perikardiális szövődmények, amelyek további beavatkozást igényelhetnek, többek között:
 - Szívtamponád
 - Perikardiális effúzió
 - Pericarditis
- Szívrizmuszavarok (beleértve: aszisztikus, ingerületvezetési zavarok, pitvari vagy kamrai aritmia)
- Ischaemias kardiológiai betegségek, beleértve:
 - Miokardiális ischaemia
 - Miokardiális infarktus (beleértve az akut változatát is)
 - Szvkoszorúérgörcs
 - Instabil vagy stabil angina pectoris
- Stroke, cerebrovaszkuláris esemény (CVA) vagy transziens ischaemias áttak (TIA)
- Szervi működészavarok:
 - Légzés-keingés láialása
 - Szívelégtelenség
 - Kardiopulmonális elégtelenség (beleértve a pulmonális odémát)
 - Veseelégtelenség
 - Sökk

- Vérzés
- Vérsejtetkek érintő rendellenességek (beleértve a heparin indukált trombotocpéniát [HIT-et])
- Alacsony vérnyomás/magas vérnyomás
- Fertőzés
- Hányinger és hányás
- Palpitáció, szédülés és ájulás
- Mellkasi fájdalom
- Láz
- Fájdalom
- Halál

A napi 1,5 mg – 10 mg dózisban orálisan alkalmazott everolimus adásával együtt járó mellékhatások leírása megtalálható az alkalmazási előírásban (SmPC) és a gyógyszer címkeén.¹ Az alább leirt kockázatok magukban foglalják az everolimus kísoroainatnak/ alkalmazási előírásának (SmPC) Ellenjavallatokat, illetve Figyelmeztetéseket és óvintézkedése cím részében leirt olyan várható mellékhatásokat, amelyek relevánsak a cardialis populációban, és/vagy amelyek előfordulása ≥ 10% volt a különféle javallatok szerint alkalmazott orális everolimus klinikai vizsgálatában. A további részletes információkat és a kevésbé gyakori mellékhatásokat lásd a gyógyszer alkalmazási előírásban (SmPC) és kísoroirataban¹:

- Hasi fájdalom
- Anaemia
- Angiodéma (fokozott kockázat angiotenzin-konvertáló enzim [ACE] inhibitor egyidejű használata mellett)
- Artériás trombozosis események
- Vérzés és coagulopathia (beleértve a hemolitikus urémias szindrómát [HUS], a trombotikus trombotocpénias purpurát [TTP] és a trombotikus mikroangiópátiát – fokozott kockázat egyidejű ciklosporinhasználat esetében)
- Székrekedés

- Köhögés
- Diabetes mellitus
- Hasmenés
- Dyspnoe
- Embriónális-magzati toxicitás
- Erythema
- Exfoliatív dermatitis
- Fejfájás
- Arteria hepatica trombozís (HAT)
- Májbetegségek (beleértve: hepatitisz és sárgaság)
- Az everolimus hatóanyaggal vagy más rapamicinszármazékokkal szembeni túlérzékenység
- Magas vérnyomás
- Fertőzés (bakteriális, gomba-, vírus- vagy protozoonfertőzés, beleértve az opportunista kórokozó által okozott fertőzéseket). Polyma virussal összefüggő nephropathia (PVAN), JC-virussal összefüggő progresszív, multifokális leukoencephalopathia (PML), halálos kimenetelű fertőzéseket és szépszját jelentettek orális everolimus-szal kezelt betegeknben.
- A vese artériáinak és vénáinak trombozisa
- A laboratóriumí teszt eredmények eltérései (a szérum kreatininszint megemelkedése, proteinuria, hipokalémia; hiperkalémia, hiperglikémia, diszlipidémia, beleértve a hiperkolesterinémiát és a hipertrigliceridémiát; rendellenes májfunkciós értékek; a hemoglobinszint, a limfocitaszám, a neutrofilszám és a trombocitaszám csökkenése)

- Limfóma és bőrárk
- Meddőség férfiaknál
- Menstruációs rendellenességek
- Hányinger
- Nefrototoxicitás (ciklosporinmal kombinálva)
- Nem fertőzés eredetű pneumonitis (beleértve az intersticiális tüdőbetegséget)
- Szájfekélyek
- Fájdalom
- Pancreatitis
- Pericardiális effúzió
- Periféris odéma
- Pleurális effúzió
- Pneumonia
- Láz
- Kiütés
- Veseelégtelenség
- Felső légúti fertőzés
- Hguyúti fertőzés
- Vénás tromboembólia
- Hányás
- A sebgyógyulás szövődményei (beleértve a sebelfertőzést és a limfokélet)

12.0 MELLÉKHATÁSOK JELENTÉSE

A felhasználóknak és/vagy betegnek jelenítenie kell a XIENCE PRO™[®] everolimus kibocsátó szvkoszorúerszent rendszerrel kapcsolatban bekövetkezt súlyos eseményeket a gyártónak, valamint a felhasználó és/vagy beteg illetősége szerinti európai tagállam illetékes hatóságának.

13.0 A BIZTONSÁGI ÉS KLINIKAI TELJESÍTMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÓÁ

Az eszköz biztonsági és klinikai teljesítményének (SSCP) összefoglalója a https://ec.europa.eu/tools/edumed címen érhető el. Keresse meg az eszközt az 1-1. táblázatban megadott alapvető UDI-Id (egyedi eszközzonosító-eszközzonosító) segítségével. Ez az SSCP helye az orvosi eszközökre vonatkozó európai adatbázis (EUADAMED) megnyitása után.

14.0 A BETEGEK KIVÁLASZTÁSA ÉS KEZELÉSE

14.1 A kezelés személyre szabása

A XIENCE™ ECCESS termékcsaládba tartozó eszköz használata előtt minden betegnél mérlegelni kell a fentiekben ismertetett kockázatok és előnyöket. A beteg kiválasztása során figyelembe vett tényzők között szerepelnie kell a huzamos időn át tartó tromboticaaggregáció-gátló terápia kockázataira vonatkozó döntésnek is. Kifejezetten meg kell fontolni azon eseteket, ahol a kózműtáiban akut gastritis vagy peptikus fekély lépett fel.

A XIENCE ECCESS rendszerrel kombinácóban tromboticaaggregáció-gátló gyógyszereket kell alkalmazni a következők ajánlása szerint: American College of Cardiology, American Heart Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (ACC/AHA/SCAI), European Society of Cardiology (ESC) irányelvei. Az orvosoknak a XIENCE sztentekre vonatkozó számos klinikai bizonyítékú adatok információit, valamint a gyógyszerkibocsátó sztentekkel kapcsolatos aktuális szakirodalmi adatok, az aktuális irányelvek és az egyes beteg egyéni szükségleteinek együttes figyelembe vételével kell meghatározniuk a betegéknél általánosán alkalmazandó tromboticaaggregáció-gátló/alvadásgátló kezelési rendet.

A kettős tromboticaaggregáció-gátló kezelés (DAPT) abbahagyására vonatkozó jelenleg érvényben lévő irányelveket követni kell; alkalmazásuk javasolt. Az adott beteg állapotának figyelembe vételével a kezelőorvos felelőssége eldönteni, hogy a DAPT kezelést megszakítsa-e vagy abbahagyja-e a beteg. Amennyiben a DAPT előre nem látható megszakítása vagy abbahagyása válik szükségessé a XIENCE szvkoszorúér-szent beültetését követő egy hónap elteltével bármikor, a XIENCE szvkoszorúerret érintő klinikai vizsgálatából származó kétéves adatok a sztentrombózis alacsony előfordulási arányát mutatják, és nem figyeltek meg, hogy a sztentrombózisnak megnövekedett volna a kockázata. Továbbá a XIENCE sztentcsaládba tartozó sztenteknél bizonyítottan alacsony a sztentrombózis aránya 1–6 hónap után a PCI-t követő 1 hónapos (legálább 28 napos) DAPT-kezelést kapó HBR-betegeknél.

Nagyon fontos, hogy a beteg betartsa a beavatkozás után tromboticaaggregáció-gátló kezelésre vonatkozó utasításokat. Az előírt tromboticaaggregáció-gátló gyógyszer korai abbahagyása a trombozís, miokardiális infarktus vagy halál fokozott kockázatát eredményezheti. A PCI-t megelőzően, amennyiben a tromboticaaggregáció-gátló terápia korai abbahagyását szükségessé tevő műtéti vagy fogászati beavatkozás várható, a PCI-t végző személynek és a betegnek körültekintően mérlegelnie kell, hogy a gyógyszerkibocsátó sztent és a vele járó ajánlott tromboticaaggregáció-gátló terápia lenne-e a megfelelő PCI-opció. Amennyiben a PCI-t követően műtéti vagy fogászati beavatkozás ajánlások, mérlegelni kell a beavatkozás előnyeit és kockázatait a tromboticaaggregáció-gátló terápia korai befejezésével járó lehetséges kockázatokkal szemben. Azokat a betegeket, akiknél szignifikáns mértékű akut vérzés miatt szükségessé vált a tromboticaaggregáció-gátló kezelés korai abbahagyása, szoros megfigyelés alatt kell tartani a cardialis események monitorozása céljából, és stabilizálásaukat követően a tromboticaaggregáció-gátló kezelést a kezelőorvosok döntése szerint a lehető legrövidebb időn belül újra kell indítani.

¹ Certican® UK SmPC, Afinitor® UK SmPC, Votubia® UK SmPC, Afinitor® US label és Zorress® US label. Az alkalmazási előírások/kísérőiratok legfrissebb verzióit lásd: www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu, www.fda.gov.

15.0 INFORMÁCIÓ ÉS KLINIKUS SZÁMÁRA

15.1 A használat előtti ellenőrzés

1. Felnyitás előtt tüzetlens vizsgálgja át a steril csomagolást, és ellenőrizze a steril védőreteg épességét. Ne használja, ha a steril csomagolás sérült.
2. Nem használható a „Szavatossági dátum” elmúltát követően.
3. Nyissa fel a fóliatasakot, és vegye ki a belső tasakot.
- Megjegyzés:** A belső tasak külseje NEM steril. Nyissa fel a belső tasakot, és aszeptikus technika alkalmazásával adja át/eltse a steril területre.
4. A XIENCE PRO™ S ECSSS használata előtt óvatosan vegye ki a rendszert a csomagból, és vizsgálja meg, hogy nincs-e elgörgülő, megtörve vagy nem sértült-e más módon. Ellenőrizze, hogy a sztent nem nyúl-e túl a ballon sugárfogás jelzésein. Nem használható, ha bármilyen hibát észlel. Ügyeljen arra, hogy ne mozgassa, ne érintse meg, illetve ne fogja meg a sztentet, mert az a bevonat sérülést, beszennyeződést, vagy a sztent bevezetőballonból való elmozdulását okozhatja.

Megjegyzés: Ha a XIENCE PRO® ECSSS használata során bármikor meggörcsöl vagy megtörik a rozsdamentes acél proximális szár, ne használja tovább a katétert.

15.2 Szükséges anyagok

- Megfelelő artériás hüvely
- Megfelelő vezetőkátéter(ek)
- 2–3 db fecskendő (10–20 cm³)
- 1000 E/500 cm³ heparinos fiziológiás sóoldat (HepNS).
- Forgó vérzéstgató szelep megfelelő minimális belső átmérővel (2,44 mm [0,096 hüvelyk])
- 0,36 mm (0,014 hüvelyk) x 175 cm-es (minimális hosszúságú) vezetődórt
- Forgatószelek
- Vezetődórt-bevezető
- Kontrasztanyag, heparinos fiziológiás sóoldattal 1:1 arányban hígítva
- Feltöltőszeköz
- Megfelelő méretű előtágító angioplasztikás ballon
- Megfelelő méretű noncompliant utótágító angioplasztikás ballon
- Háromutas zárcsap
- Megfelelő áradásgátló és trombocitaaggregáció-gátló gyógyszerek

15.3 Előkészítés

15.3.1 A csomagolás eltávolítása

Megjegyzés: A fóliatasak nem képez steril védőgátat. Steril védőgátat a fóliatasakon belül lévő belső zacskó (tasak) képez. Kizárólag a belső tasak tartalma tekinthető steriliinek. A belső tasak külső felületé NEM steril.

1. Az előkészítéshez óvatosan vegye ki a bevezetőrendszert a védőcsőből. Gyorscsérés (Rapid Exchange; RX) rendszer alkalmazása esetén az eltávolítás során ne hajlítsa meg, illetve ne törje meg a hipocsövet.
2. Távolítsa el a termék mandrinját és a sztentvédő hűvelőt úgy, hogy megfogja a katétert a sztentől közvetlenül proximálisan (a proximális ballonszaktakozási helynél), és a másik kezével megfogja a sztentvédőt, majd óvatosan disztális irányba húzza távolítsa el azt. Ha a termék mandrinjának és a sztentvédő hűvelőnek az eltávolítása során szokatlan ellenállás érzhető, akkor ne használja fel a terméket, hanem cserélje el egy másikra. A fel nem használt eszköz visszaküldéséhez alkalmazza a termék visszaküldésére vonatkozó eljárás.

15.3.2 A vezetődórtlumen átöltése

1. Öblítse át a vezetődórt-lumet HepNS-oldattal mindaddig, amíg a folyadék el nem lép a vezetődórt kivezési rovátkáján.

Megjegyzés: A vezetődórt-lumen átöltése során ne mozdítsa meg a sztentet, mert azazl módosíthatja a sztent elhelyezkedését a ballonnal.

15.3.3 A bevezetőrendszer előkészítése

1. Készítsen elő egy hígított kontrasztanyagot tartalmazó feltöltőszeköz/fecskendőt.
2. Csatlakoztasson egy feltöltőszeköz/fecskendőt a zárcsapoz; csatlakoztassa ezt a termék feltöltőnyílásához. A feltöltőszeköz/fecskendő csatlakoztatásakor ne hajlítsa meg a termék hipocsövet.
3. Állítsa a bevezetőrendszert függőleges helyzetbe, csúcsával lefelé.
4. Nyissa ki a zárcsapot a bevezetőrendszer felé, végezen szívat 30 másodpercig, majd hagyja abba, hogy a kontrasztanyag feltöltse.
5. Zárja el a zárcsapot a bevezetőrendszer felé, majd távolítsa el az összes levegőt a feltöltőszeköz/b/fecskendőből.
6. Ismételje meg a lépéseket 3-tól 5-ig, amíg az összes levegő el nem távozik. Ha maradnak buborékok, a termék nem használható.
7. Fecskendő használata esetén csatlajon előkészített feltöltőszeköz a zárcsapoz.
8. Nyissa ki a zárcsapot a bevezetőrendszer felé.
9. Hagyja a rendszert semleges nyomáson.

Megjegyzés: A bevezetőrendszernek az érbe történő bevezetésekor ne fejtss ki negatív nyomást a bevezetőrendszerre. Ez a sztentnek a ballonnól történő leválaszt okozhatja.

Megjegyzés: Ha a szárlan levegő látható, ismételje meg a 15.3.3 A bevezetőrendszer előkészítése című rész lépéseit 3-tól 5-ig, hogy ezzel megelőzze a sztent egyenetlen kitágulását.

15.4 Bevezetési eljárás

1. A szokásos eljárás szerint készítsé elő az érbehatolás helyét.
2. A lézió megfelelő méretű ballonnal történő előtágítására vonatkozóan a beteg és a lézió jellemzői alapján kell dönteni. **Ha előtágítást végeznek**, korlátozni kell PTCA-ballonnal történő előtágítás hosszát, hogy elkerülhető legyen a XIENCE PRO® sztent területén kívüli érűrsülés.
3. Hosszú léziók esetében méretezze a sztentet az ér legdisztálisabb szakaszának átmérőjéhez.

Megjegyzés: Ha szűk léziók esetében két sztentátmérő között kell választani, akkor válassza a kisebb átmérőjű sztentet, és töltse fel. A megfelelőségi adatok a termék címkéjén találhatók.

4. Tartson fenn semleges nyomást a bevezetőrendszerhez csatlakoztatott feltöltőszeköz. A lehető legnagyobb mértékben maximálisa ki a forgó vérzéstgató szelepet.
5. Hátulról vezesse rá a bevezetőrendszert a vezetődórt proximális részére, közben tartsa fenn a vezetődórt helyzetét a céllezióhöz.

6. Óvatosan tolja a bevezetőrendszert a vezetőkátéterbe és a vezetődórtba, és tolja el a céllezióig. Gyorscsérés (Rapid Exchange; RX) rendszer alkalmazása esetén mindenképp tartsa egyenesen a hipocsövet. A bevezetőrendszernek a szvkoszorúérbe való betámasztása előtt gondoskodjon a vezetőkátéter stabilitásáról.

Megjegyzés: Ha a sztent vezetőkátéterből történő kilépése előtt szokatlan ellenállás érzhető, ne erőltesse az előrehaladást. Az ellenállás valamilyen problémára utalhat, és túlzott mértékű erő alkalmazása a sztent sérülést, illetve elmozdulását eredményezheti. Tartsa fenn a vezetődórt pozícióját a lézióban, és a bevezetőrendszert a vezetőkátéterrel együtt, egyetlen egységként távolítsa el.

7. A bevezetőrendszert közvetlen fluoroszkóp megjelentés mellett tolja előre a vezetődórt a céllezióhoz. A sztent lezión keresztül történő elhelyezéséhez alkalmazza a sugárfogó ballonlelőléseket. A sztent helyzetének ellenőrzéséhez végezzen angiográfiát. Ha a sztent helyzete nem optimális, óvatosan újra kell pozícionálni, vagy el kell távolítani (lásd: 15.6 *Eltávolítás* eljárás). A ballonlelőlések mind a sztent széléit, mind a ballont válait jelzik. A sztentet tüsz kitágítani, ha a sztent helyzete nem megfelelő a céllezióban.

Megjegyzés: Ha a sztentrendszert a kinyitást megelőzően el kell távolítani, ügyeljen arra, hogy a vezetőkátéter koaxiálisan helyezkedjen el a sztent bevezetőrendszerhez képest, és óvatosan húzza vissza a sztent bevezetőrendszerét a vezetőkátéterbe. Ha a sztent vezetőkátéter felé történő visszahúzása során bármikor szokatlan ellenállást érzek, a sztent bevezetőrendszerét és a vezetőkátétert egyetlen egységként kell eltávolítani. Ezt követően fluoroszkópiás megfigyelés mellett kell végezni.

8. Szorítsa meg a forgó vérzéstgató szelepet. Ezzel a sztent készen áll a kinyitásra.

15.5 Kinyitási eljárás

FIGYELEM: Lásd az 1-3. táblázatot: Az eszköz in vitro specifikációi a sztentátmérő, a névleges nyomás és az RBP értékehez.

1. A kinyitást előtt ismételtlen ellenőrizze a sztent céllezióhoz viszonyított megfelelő pozícióját a sugárfogó ballonlelőlések segítségével.
2. A bevezetőrendszer 5 másodpercenként 2 atmoszféras lépésekben történő nyomás alá helyezésével lassan nyissa ki a sztentet, amíg a sztent teljes ki nem tágu. A sztentet tágítsa ki teljesen, legalább a névleges nyomásig végezve a feltöltést. Az elfogottá gyorlatok általában olyan kezdeti kinyitási nyomást céloz meg, amely kb. a referencia véreredény átmérőjének 1,1-szeresével egyenlő belső sztentátmérőárányt ér el.
3. Hosszú léziók esetében a sztentet méretezze az ér legdisztálisabb szakaszának átmérőjéhez, és tágítsa ki legalább a névleges nyomásra. Tartsa fenn a nyomást 30 másodpercig. Annak érdekében, hogy a sztent az artéria falára teljesen felteküdjön, szükség esetén a bevezetőrendszert újra nyomás alá helyezheti, vagy a nyomás fokozható.
4. A sztent teljes kitágításához tartsa fent a nyomást 30 másodpercig. Fluoroszkópos megjelentést kell alkalmazni a sztent tágítása során annak érdekében, hogy helyesen meg lehessen íteni az optimális sztentátmérő, a proximális és disztális natív szvkoszorúér-átmérőkhöz (referencia véreredény átmérőjéhez) viszonyítva. A sztent optimális tágulásához és a megfelelő felfekvéshez a sztentnek teljes érintkezésben kell lennie az artéria falával.

Megjegyzés: A sztent bevezetőrendszerének visszahúzásával kapcsolatos útmutatást lásd: 15.6 *Eltávolítás* eljárás.

5. Annak érdekében, hogy a sztent az artéria falára teljesen felteküdjön, szükség esetén a bevezetőrendszert újra nyomás alá helyezheti, vagy a nyomás fokozható.

Megjegyzés: Ne lépje túl a címkén feltüntetett 16 atm (1621 kPa) RBP-t (rated burst pressure – garantált hasadási nyomás).

6. Teljesen fedje le az egész léziót és a ballonnal kezelt területet (a diszekciókat is beleértve) a XIENCE PRO® sztenttel, ezzel biztosítva a lézióhoz képest proximálisan és disztálisan elhelyezkedő egészséges szövetekre kiterjedő, megfelelő sztentfedést.
7. A feltöltőszeközre 30 másodpercig kifejtett negatív nyomással erőszre le a ballont. Győződjön meg arról, hogy a ballon teljesen le van-e engedve, meg mialőtt átmozdítja a bevezetőrendszer. Amennyiben a sztent bevezetőrendszerének visszahúzása során szokatlan ellenállás érzhető, fordítsjon kiemelt figyelmet a vezetőkátéter helyzetére.

Megjegyzés: A sztent bevezetőrendszerének visszahúzásával kapcsolatos útmutatást lásd: 15.6 *Eltávolítás* eljárás.

8. Standard angiográfiás eljárásokkal győződjön meg a sztent helyzetéről és arról, hogy megfelelően kinyílt-e. Az optimális eredmény érdekében a sztentnek be kell fednie a teljes stenosisos artériaszegmenst. Fluoroszkópos megjelentést kell alkalmazni a sztent tágítása során annak érdekében, hogy helyesen meg lehessen íteni a kitágított sztent optimális átmérőjét, a proximális és disztális natív szvkoszorúér-átmérő(k)hoz viszonyítva. Az optimális kitágulás érdekében a sztentnek teljes mértékben érintkeznie kell az artéria falával. A sztent érrallal való érintkezését rutin angiográfiával, intravasculáris ultrahangos vizsgálattal (IVUS) vagy optikai koherencia tomográfiával (OCT) kell ellenőrizni.
9. Amennyiben a kinyitott sztent mérete még mindig nem megfelelő a referencia véreredény átmérőjéhez képest, a sztent további tágításához használhat nagyobb ballont. Amennyiben az első angiográfiás kép nem ér el az optimális szintet, a sztent egy kismértékű (low-profile), nagy nyomású, noncompliant értágító ballonkatéterral tovább tágítható. Amennyiben ez szükséges, a sztenttel szegmenst óvatosan újrakeresztetheti egy próbált vezetődórttal annak érdekében, hogy elkerülhető legyen a sztent geometriájának megváltozása. A kinyitott sztentet nem szabad úgy hagyni, hogy nincs teljesen kitágítva.

FIGYELEM: Ne tágítsa a sztentet az alábbi határértékeken túl.

Névleges sztentátmérő	Tágítási határ
2,0 mm – 3,25 mm	3,75 mm
3,5 mm – 4,0 mm	5,5 mm

10. Amennyiben a lézió és a ballonnal kezelt terület lefedéséhez egynél több XIENCE PRO® sztentre van szükség, a hégazok miatti reszténziós elkerülése érdekében javasolt a sztentek egymás közötti megfelelő mértékű átfedése. Annak biztosítása érdekében, hogy a sztentek között ne legyenek hégazok, a második XIENCE PRO® sztent ballonjának jelzősávját a tágítás előtt a kinyitott sztent belsejében kell elhelyezni.
11. Ellenőrizze a sztent helyzetét és az angiográfiás eredményeket. Ismételje meg a feltöltéseket mindaddig, amíg el nem ér a sztent optimális kinyitását.

15.6 Eltávolítási eljárás

A sztent bevezetőkátéterének visszahúzása a kinyitott sztentből:

1. A feltöltőszeközre kifejtett negatív nyomással erőszre le a ballont. A nagyobb és hosszabb ballonnak leeresztéséhez több idő (maximum 30 másodperc) szükséges, mint a kisebb és rövidebb ballonnak leeresztéséhez. Fluoroszkópiával ellenőrizze a ballon leeresztését, és várjon 10–15 másodpercel hosszabb ideig.

2. A feltöltőszeközöt állítsa „negatív” vagy „semleges” nyomásra.
3. Közvetlenül a szvkoszorúér száradékához helyezze el a vezetőkátétert, és rögzítse ezen a helyen. Tartsa fenn a vezetődórt pozícióját a sztentsegmensen keresztül.
4. Állandó lassu nyomás alkalmazásával óvatosan távolítsa el a sztent bevezetőrendszerét.
5. Szorítsa meg a forgó vérzéstgató szelepet.

Amennyiben a sztent bevezetőkátéterének visszahúzása során ellenállás tapasztalható, a következő lépéseket alkalmazza a ballon összcspukásának előleéséhez:

- Töltse fel ismét a ballont a névleges nyomásra.
- Ismételje meg a fenti 1–5. lépéseket.

A sztent bevezetőrendszerének visszahúzása után; a sztent kinyitásának ellenőrzése:

1. Standard angiográfiás eljárásokkal győződjön meg a sztent helyzetéről és arról, hogy megfelelően kinyílt-e. Az optimális eredmény érdekében a sztentnek be kell fednie a teljes stenosisos artériaszegmenst. Fluoroszkópos megjelentést kell alkalmazni a sztent tágítása során annak érdekében, hogy helyesen meg lehessen íteni a kitágított sztent optimális átmérőjét, a proximális és disztális natív szvkoszorúér-átmérő(k)hoz viszonyítva. Az optimális kitágulás érdekében a sztentnek teljes mértékben érintkeznie kell az artéria falával. A sztent érrallal való érintkezését rutin angiográfiával, intravasculáris ultrahangos vizsgálattal (IVUS) vagy optikai koherencia tomográfiával (OCT) kell ellenőrizni.
2. Amennyiben a lézió és a ballonnal kezelt terület lefedéséhez egynél több XIENCE PRO® sztentre van szükség, a hégazok miatti reszténziós elkerülése érdekében javasolt a sztentek egymás közötti megfelelő mértékű átfedése.
3. Annak biztosítása érdekében, hogy a sztentek között ne legyenek hégazok, a második XIENCE PRO® sztent ballonjának jelzősávját a tágítás előtt a kinyitott sztent belsejében kell elhelyezni.
4. Ellenőrizze a sztent helyzetét és az angiográfiás eredményeket a sztenttel terület felmérése érdekében. Ismételje meg a feltöltéseket mindaddig, amíg el nem ér a sztent optimális kinyitását. Ha utótágításra van szükség, ellenőrizze, hogy a végző sztentátmérő megfelel-e a referencia véreredény átmérőjének. Győződjön meg arról, hogy a sztent fala érintkezik az artéria falával.

15.7 A sztenttel szegmensek kinyitás utáni tágítása

1. Mindent el kell követni annak érdekében, hogy a sztent ne legyen alultágítva.
2. Amennyiben a kinyitott sztent mérete még mindig nem megfelelő az értármérőhöz képest, vagy nem érintkezik teljesen az érrallal, a sztent további tágításához használható nagyobb ballon, vagy a sztent egy kismértékű (low-profile), nagy nyomású, noncompliant ballonos tágítókátéterral tovább tágítható. Amennyiben ez szükséges, a sztenttel szegmenst óvatosan újrakeresztetheti egy próbált vezetődórttal annak érdekében, hogy elkerülhető legyen a sztent elmozdulása. A ballont centrálizálni kell a sztenten belül, és az nem nyúlhat túl a sztenttel területen.

FIGYELEM: Ne tágítsa a sztentet a 15.5 Kinyitási eljárás részben jelzett határértékeken túl.

15.8 Betegimplantátum-kártya

Az orvosnak vagy az egészségügyi központnak az alábbi lépéseket kell végrehajtania a beteg implantátumkártyáján:

- Írja be a beteg azonosítóját (a kártya előlő oldalán), az egészségügyi központ vagy az orvos adatait, a címet és a kapcsolattartási számot, valamint a beültetés dátumát az implantátumkártyán (a kártya hátoldalán).
- Helyezze a termék címkéje lezuható matricát a kártyára.

A betegnek távozása előtt át kell adni a teljes betegimplantátum-kártyát.

16.0 SPIRIT és XIENCE KLINIKAI VIZSGÁLATOK

A XIENCE PRO™ S ECSSS a következő referenciaeszközökön alapszik: XIENCE V™ ECSSS, XIENCE PRIME™ ECSSS, XIENCE Expedition™ ECSSS és XIENCE ALPINE™ ECSSS.

A XIENCE PRO® ECSSS hasonló sztentplatformot, ugyanazt a gyógyszerbevonat-összetételt és gyógyszerfogat, hasonló névleges teljes gyógyszerfogatmalt, valamint ugyanazokat a sztenttel érintkező ballonanyagokat alkalmazza, mint a XIENCE PRIME ECSSS, a XIENCE Expedition ECSSS és a XIENCE ALPINE ECSSS.

A XIENCE PRO® ECSSS csak a sztent bevezetőrendszerében különbözik a XIENCE Alpine ECSSS eszköztől. A XIENCE PRO® sztent bevezetőrendszere ugyanazon a működési elven alapul, és ugyanazokat az anyagokat alkalmazza, mint az Abbott RX (gyorscsérés) sztentrendszere és szvkoszorúér-tágító katéterei.

A XIENCE V ECSSS és a XIENCE PRIME ECSSS eszközkel összevetve a XIENCE PRO® ECSSS azonos sztentbiztonsági jellemzőkkel rendelkezik, azonos a sztent elhelyezkedése a ballonnal a ballonlelőlések között, hasonló a csúcsbehatolási profilja, és hasonló hosszúságú az elkeskenyödő része a XIENCE PRO® sztentmértek vonatkozásában, max. 28 mm-es hosszú. Tekintve, hogy a XIENCE PRO® sztent tulajdonságai hasonlóak a XIENCE PRIME és XIENCE V sztentek tulajdonságaihoz, a XIENCE PRO® ECSSS teljesítménye várhatóan a XIENCE V és XIENCE PRIME eszközök teljesítményéhez lesz hasonló. Ezért ebben a részben a XIENCE V és a XIENCE PRIME sztentek klinikai vizsgálati adatainak összefoglalása olvasható.

16.1 Forgalmaba hozatal előtti klinikai vizsgálatok

A XIENCE V sztent elsődleges biztonságosságát és hatásosságát egy sor forgalomba hozattal megező klinikai vizsgálatok állapították meg. A SPIRIT II RCT volt a legfontosabb randomizált klinikai vizsgálat (RCT), amely megállapította, hogy a XIENCE V sztent nem volt rosszabb, mint a TAXUS® Express® sztent (TAXUS sztent). A SPIRIT IV egy prospektív, randomizált, aktív kontrollós, egyszerűes vak, multicentrikus vizsgálat, amely a XIENCE V sztentet és a TAXUS Express sztentet (TAXUS sztent) hasonlítva össze olyan kezelések esetében, ahol maximum három ≤ 28 mm hosszúságú *de novo* lézió van natív szvkoszorúerekben, és az RVD értéke ≥ 2,5 mm és ≤ 4,25 mm. A SPIRIT IV vizsgálat megállapította, hogy a XIENCE V sztent jobb, mint a TAXUS Express sztent. A SPIRIT Small Vessel (SV) Registry egy prospektív, egycsarny, nyílt, egyesült állomásköb multicentrikus regisztrárvizsgálat, amely megállapította a XIENCE V 2,25 mm átmérőjű sztent biztonságosságát és hatásosságát. A SPIRIT PRIME egy prospektív, nyílt, multicentrikus, nem randomizált klinikai vizsgálat két vizsgálati csoporttal, az alpmérte XIENCE PRIME és XIENCE PRIME LL sztentrendszerek felhasználásával, amely megállapította a XIENCE PRIME és a XIENCE PRIME LL sztentek biztonságosságát és hatásosságát. A 16.1-1 – 16.1-4. táblázatok a vizsgálatok érendezését, az angiográfiás eredményeket (az angiográfiás utánkövetést igénylő vizsgálatok esetében), és az 1 év utáni, illetve adott esetben a legutóbbi utánkövetés óta fennálló elsődleges klinikai kimeneteket ismertetik.

16.1-1. táblázat: SPIRIT klinikai vizsgálatok XIENCE V sztenttel: a klinikai vizsgálatok elrendezése (forgalomba hozatal előtt)					
	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	SPIRIT Small Vessel regiszter	SPIRIT PRIME klinikai vizsgálat	
				Alapméret regiszter	Hosszú lézió regiszter
A vizsgálat típusa/ elrendezése	• Multicentrikus • Randomizált • Egyszeres vak • Aktiv kontrollis	• Multicentrikus • Randomizált • Egyszeres vak • Aktiv kontrollis	• Multicentrikus • Nyílt • Egykaros	• Multicentrikus • Nyílt • Egykaros	• Multicentrikus • Nyílt • Egykaros
Bevont résztvevők száma	Összesen: 1002 XIENCE V: 668 TAXUS Express kontroll: 334	Összesen: 3690 XIENCE V: 2460 TAXUS Express kontroll: 1230 ¹	Összesen: 150 2,25 mm-es XIENCE V	Összesen: 400 XIENCE PRIME	Összesen: 100 XIENCE PRIME
Kezelés	Max. két <i>de novo</i> lézió különböző epicardialis erekben	Max. három <i>de novo</i> lézió különböző epicardialis ereként	Max. két <i>de novo</i> lézió különböző epicardialis erekben	Max. két <i>de novo</i> lézió különböző epicardialis erekben	Max. két <i>de novo</i> lézió különböző epicardialis erekben
Lézió mérete	RVD: ≥ 2,5 ≤ 3,75 mm Hossz: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm ² Hossz: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,25 ≤ 2,50 mm Hossz: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Hossz: ≤ 22 mm	XIENCE PRIME CS: RVD: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Hossz: ≤ 22 mm XIENCE PRIME LL: RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm Hossz: > 22 mm és ≤ 32 mm
Elsődleges végpont	Szegmensen belüli késői csökkenés 240 napnál	Ischaemia okozta céllézió-elegendenség 1 évnél (szívhalál, céler MI-je vagy ischaemia okozta TLR miatt)	TLF (céllézió elégtelensége) 1 évnél	TLF (céllézió elégtelensége) 1 évnél	TLF (céllézió elégtelensége) 1 évnél
Másik elsődleges végpont	TVF 270 napnál	Nincs	Nincs	Nincs	Nincs
Klinikai utánkövetés	30, 180, 240, 270 nap, 1-től 5 évig	30, 180, 270 nap, 1-től 3 évig	30, 240 nap, 1-től 3 évig	30, 180 nap, 1-től 3 évig	30, 180 nap, 1-től 3 évig
Angiográfias utánkövetés	240 nap (N = 564)	Nincs	240 nap (N = 69)	Nincs	Nincs

¹ A TAXUS szient karban volt 1 résztvevő, aki 1 TAXUS¹ Liberté² sztentet kapott.
² RVD ≥ 2,5 mm és ≤ 3,75 mm közötti, a sztent mérete legfeljebb 3,5 mm, amíg a 4,0 mm-es TAXUS nem kapható.

16.1-3. táblázat: SPIRIT klinikai vizsgálatok: elsődleges 1 éves klinikai kimenetek (forgalomba hozatal előtt)							
	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT Small Vessel	SPIRIT PRIME klinikai vizsgálat	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm-es XIENCE V (N = 144)	Alapméret regiszter (N = 401)	Hosszú lézió regiszter (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)	Nincs adat	Nincs adat
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)
Összes halálozás	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)
Szívhalál	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)
Szívhalál vagy 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)
Ischaemia által okozott 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)
Ischaemia által okozott TVR, nem 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)
Szintrombózis							
ARC (egyértelmű/valószínű)	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 (egyértelmű)	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)

Megjegyzések:
– A táblázatban szereplő mindegyik szám a résztvevők számát jelenti. A résztvevőket az egyes időszakokon belül, mindegyik eseményre csak egyszer számították be.
– Az 1 év magába foglalja az utánkövetési ablakot (365 + 28 nap) valamennyi vizsgálat vonatkozásában.
– A TLF tartalmazza a szívhalált, a célernek tulajdonítható MI-t és az ischaemia okozta TLR-t. A SPIRIT SV és PRIME a klinikailag indikált TLR definícióját alkalmazta, nem pedig az ischaemia okozta TLR definícióját.
– A TVF tartalmazza a szívhalált, az MI-t, az ischaemia miatti TLR-t és TVR-t, a nem célléziót érintőket is beleértve. A SPIRIT SV és PRIME klinikailag indikált TLR és TVR definícióját alkalmaztat nem pedig az ischaemia okozta TLR és TVR definícióját, amelyet a SPIRIT II, SPIRIT III, és SPIRIT IV esetében alkalmaztak.
– A MACE tartalmazza a szívhalált, az MI-t és az ischaemia okozta TLR-t.

Angiográfias eredmények	SPIRIT III RCT 240 nap		SPIRIT Small Vessel 240 nap
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	2,25 mm-es XIENCE V (N = 69) (M = 69)
Szenten belüli késői csökkenés (mm)	0,16 ± 0,41 (342)	0,30 ± 0,53 (158)	0,20 ± 0,40 (52)
Szegmensen belüli késői csökkenés (mm)	0,14 ± 0,39 (343)	0,26 ± 0,46 (158)	0,16 ± 0,41 (52)
Szenten belüli bináris restenosis	2,3% (8/343)	5,7% (9/158)	3,8% (2/52)
Szegmensen belüli bináris restenosis	4,7% (16/344)	8,9% (14/158)	9,6% (5/52)

Megjegyzések:
– Az adatok középértékek (mm) ± SD vagy %-ok (n/N).
– N a betegek összlétszáma. M a léziók összesített száma.
– A SPIRIT III és SV 240 nap tartalmazza az utánkövetési ablakot is (240 + 28 nap).

16.1-4. táblázat: SPIRIT klinikai vizsgálatok: elsődleges klinikai kimenetek a legutóbbi utánkövetés óta (forgalomba hozatal előtt)

	SPIRIT IV 3 év		SPIRIT III RCT 5 év		SPIRIT Small Vessel 2 év	SPIRIT PRIME klinikai vizsgálat 1 év	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm-es XIENCE V (N = 144)	Alapméret regiszter (N = 401)	Hosszú lézió regiszter (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)	Nincs adat	Nincs adat
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)
Összes halálozás	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)
Szívhalál	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)
Szívhalál vagy 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)
Ischaemia által okozott 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)
Ischaemia által okozott TVR, nem 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)
Szenttrombózis							
ARC (egyértelmű/valószínű)	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 (egyértelmű)	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)

- Megjegyzések:**
- A táblázatban szereplő mindegyik szám a résztvevők számát jelenti. A résztvevőket az egyes időszakokon belül, mindegyik eseményre csak egyszer számították be.
 - Az adat magában foglalja a + 28 napos utánkövetési ablakot valamennyi vizsgálat vonatkozásában.
 - A TLF tartalmazza a szívhalált, a célernek tulajdonítható MI-t és az ischaemia okozta TLR-t. A SPIRIT SV és PRIME a klinikailag indikált TLR definícióját alkalmazta, nem pedig az ischaemia okozta TLR definícióját.
 - A TVF tartalmazza a szívhalált, az MI-t, az ischaemia miatti TLR-t és TVR-t, a nem célleíziót érintőket is beleértve.
 - A MACE tartalmazza a szívhalált, az MI-t és az ischaemia okozta TLR-t.

16.2 Forgalomba hozatal utáni klinikai vizsgálatok

A XIENCE V USA egy prospektív, multicentrikus, FDA által előírt forgalomba hozatalt követő vizsgálat volt a XIENCE V EECSS további biztonságosságának és hatásosságának valós körülmények közötti értékelésére, az USA-ban történő kereskedelmi forgalomba hozatalt követően, valamint az FDA kettős trombocitaaggregáció-gátló kezelési (DAPT) kezdeményezésének támogatására. A SPIRIT V Single Arm Study (SAS) vizsgálatának célkitűzése a XIENCE V EECSS teljesítményének további felmérése volt *de novo* szívkoszorúér-léziókkal élő betegek kezelésében. A XIENCE V India egy prospektív, nyílt, multicentrikus, megfigyeléses, egykaros regisztervizsgálat a XIENCE V EECSS további biztonságosságának és hatásosságának kiértékelésére az indiai valós környezetben történő kereskedelmi alkalmazás során. A 16.2-1 – 16.2-2 táblázatok a klinikai vizsgálati elrendezést, valamint az 1 éves, illetve a legutóbbi utánkövetés óta elkezdett elsődleges klinikai eredményeket ismertetik.

Ezeknek a forgalomba hozatalt követő klinikai vizsgálatoknak az eredményei demonstrálják a XIENCE V EECSS valós körülmények között megtapasztalható biztonságosságát és hatásosságát. Továbbá a XIENCE V EECSS javította a betegek által jelentett kimeneteket (beleértve a jobb életminőséget, az angina gyakoriságának csökkenését, az angina stabilitásának javulását, valamint a fizikai korlátozottság csökkenését) a 6 hónapos időpontra; és a javulások az 1 éves időpontra is fennmaradtak a szívkoszorúér-betegséggel élő betegek körében.

16.2-1. táblázat: A SPIRIT és XIENCE V klinikai vizsgálatok elrendezése (forgalomba hozatal után)

	XIENCE V USA I. fázisú kohorszvizsgálat	XIENCE V USA hosszú távú utánkövetéses kohorszvizsgálat	XIENCE V USA AV-DAPT kohorszvizsgálat	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India
A vizsgálat típusa/ elrendezése	• Multicentrikus • Prospektív • Egykaros	• Multicentrikus • Prospektív • Egykaros	• Multicentrikus • Randomizált • Kettős vak • Placebokontrollos	• Multicentrikus • Prospektív • Egykaros	• Multicentrikus • Prospektív • Egykaros
Bevont résztvevők száma	8040	4663	868	2663	977
Kezelés	Vizsgálóhely szerinti standard ellátás	Vizsgálóhely szerinti standard ellátás	A betegek (aszpirin mellett) további 18 hónapig kezelésként vagy tiopiridint vagy placebót kaptak, a randomizálástól függően	Maximum egy <i>de novo</i> , natív céllézió fő epicardialis erenként vagy oldaláganként (nincs korábbi sztentbeültetés, nincs korábbi brachyterápia), maximum 4 tervezett EES	Vizsgálóhely szerinti standard ellátás
Lézió mérete	Nincsenek angiográfiás megszorítások			RVD = ≥ 2,25 ≤ 4,0 mm Hossz ≤ 28 mm szemmérték alapján	Nincsenek angiográfiás megszorítások
Elsődleges végpont	ARC egyértelmű és valószínű szenttrombózis 1 évig terjedően	ARC egyértelmű és valószínű szenttrombózis az 1. évtől az 5. évig	MACE (összes elhalálozás, MI és stroke összevonva) 12–33 hónap	Valamennyi elhalálozás, MI, TVR összesítve 30 napnál	ARC ST (egyértelmű/valószínű) 1 évnél, és azt követően évente 3 évig
Másik elsődleges végpont	Szívhalál vagy bármilyen MI 1 évnél	Szívhalál vagy bármilyen MI 1. évtől 5. évig	ARC egyértelmű és valószínű ST 12–33 hónap	Nincs	Szívhalál és bármilyen MI 1 évnél
Klinikai utánkövetés	14, 30, 180 nap és 1 év	2, 3 és 4 év	15, 24, 30 és 33 hónap	30 nap, 1 év és 2 év	14, 30, 180 nap és 1, 2, valamint 3 év
Angiográfiás utánkövetés	Nincs	Nincs	Nincs	Nincs	Nincs

16.2-2. táblázat: SPIRIT és XIENCE V vizsgálatok: elsődleges klinikai kimenetek (forgalomba hozatal után)					
	XIENCE V USA 1. fázis, 1 év	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V India	
		1 év	2 év	1 év	2 év
	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)	Nincs adat	Nincs adat	Nincs adat	Nincs adat
Halál, MI (ARC) és TVR összesen	Nincs adat	7,04% (185/2627)	10,34% (265/2562)	Nincs adat	Nincs adat
Szívhalál vagy MI (ARC)	7,2% (545/7522)	4,23% (111/2627)	5,74% (147/2562)	1,9% (19/986)	2,8% (26/942)
Szívhalál vagy MI	3,3% (249/7505)	Nincs adat	Nincs adat	Nincs adat	Nincs adat
TLR	4,6% (349/7522)	1,90% (50/2627)	3,04% (78/2562)	1,2% (12/986)	1,5% (14/942)
TVR, nem TLR	2,3% (176/7522)	1,45% (38/2627)	2,26% (58/2562)	0,1% (1/986)	0,1% (1/942)
Összes halálozás	2,6% (194/7522)	1,71% (45/2627)	2,97% (76/2562)	0,9% (9/986)	1,7% (16/942)
Szívhalál	1,4% (108/7522)	1,10% (29/2627)	1,87% (48/2562)	0,9% (9/986)	1,7% (16/942)
MI (ARC) összesen	6,3% (475/7522)	3,54% (93/2627)	4,45% (114/2562)	1,3% (13/986)	1,6% (15/942)
MI összesen	2,2% (162/7505)	Nincs adat	Nincs adat	Nincs adat	Nincs adat
Sztenttrombózis					
ARC (egyértelmű/valószínű)	0,81% (60/7380)	0,65% (17/2607)	0,79% (20/2523)	0,51% (5/986)	0,53% (5/939)
ARC (egyértelmű)	0,54% (40/7380)	Nincs adat	Nincs adat	0,41% (4/986)	0,43% (4/939)

Megjegyzések:

- A táblázatban szereplő mindegyik szám a résztvevők számát jelenti. A résztvevőket az egyes időszakokon belül, mindegyik eseményre csak egyszer számították be.
- A XIENCE V USA 1 éves adatai tartalmaznak egy 42 napos ablakot vagy a randomizációs dátumot, ha az a 407. napnál korábban történt a második bevonási fázis esetében. A XIENCE V India 1 éves adatai tartalmaznak egy 47 napos ablakot. A SPIRIT V 1 éves adatai tartalmaznak egy 28 napos ablakot.
- A SPIRIT V 2 éves adatai tartalmaznak egy 28 napos ablakot. A XIENCE V India 2 éves adatai tartalmaznak egy 47 napos ablakot.
- A TLF (ARC) tartalmazza a szívhalált, a célerémek tulajdonítható MI-t (az ARC-definíció szerint) és a klinikailag indikált TLR-t.
- A TLF tartalmazza a szívhalált, a célerémek tulajdonítható MI-t (a protokoll definíció szerint) és a klinikailag indikált TLR-t.

16.3 Egy hónapos (legalább 28 napos) DAPT-javallat

A XIENCE sztent biztonságosságát az 1 hónapos (legalább 28 napos) kettős trombocitaaggregáció-gátló terápiával (DAPT) kezelt, magas vérzési kockázatú (HBR) betegek esetében a XIENCE 28 vizsgálatban állapították meg.

A XIENCE 28 vizsgálat egy prospektív, egykaros, multicentrikus, nyílt elrendezésű, nem randomizált vizsgálat, amelynek célja az 1 hónapos (legalább 28 napos) kettős trombocitaaggregáció-gátló terápia (DAPT) biztonságosságának értékelése magas vérzési kockázatú (HBR) betegek esetében, akik PCI-ben részesülnek XIENCE sztenttel. A betegek akkor voltak beválaszthatók a XIENCE 28-ba, ha teljesítették a HBR-re utaló klinikai kritériumokat, és ha a beutaló orvos véleménye szerint az 1 hónাপnál hosszabb DAPT-vel járó súlyos vérzés kockázata meghaladta az antitrombotikus előnyt. Ahhoz, hogy a betegek HBR-nek minősüljenek, az alábbi kritériumok közül legalább egynek teljesülnie kellett: a) életkor ≥ 75 év; b) krónikus (legalább 6 hónapos) antikoagulációs terápia klinikai indikációja; c) az index eljárástól számított 12 hónapon belül orvosi ellátást igénylő súlyos vérzés; d) stroke az anamnézisben (ischaemiás vagy hemorrhagiás); e) veseelégtelenség (kreatinin ≥ 2,0 mg/dl) vagy súlyos veseelégtelenség (dialízisfüggő); f) fokozott vérzési kockázattal járó szisztémás állapotok (pl. hematológiai rendellenességek, beleértve az anamnézisben lévő vagy a jelenleg fennálló trombocitopeniát, amelyet úgy határoztak meg, hogy a trombocytaszám < 100 000/mm³, vagy bármely ismert vérárvadási rendellenesség, amely fokozott vérzési kockázattal jár); g) vérszegénység, ahol a hemoglobin < 11 g/dl. A XIENCE sztentet a vizsgálohely standard ellátása szerint ültették be. Nem volt angiográfias korlátozás a lézió hosszára, de a vizsgálat során megengedett leghosszabb XIENCE sztent 38 mm volt. A klinikai utánkövetés 1 hónap, 3 hónap, 6 hónap és 12 hónap elteltével történt.

A XIENCE 28 vizsgálat 58 vizsgálohelyből állt az Amerikai Egyesült Államokban és Kanadában (XIENCE 28 USA) és 52 USA-n kívüli vizsgálohelyből (a XIENCE 28 Globál európai és ázsiai helyszíneket is magában foglalja). Összesen 1605 HBR-beteg részesült XIENCE sztenttel végzett PCI-ben és kapott DAPT-1 (aszpirin + P2Y12-receptor-inhibitor) az indexjárás utáni első hónapon (legalább 28 napos időszakban). A betegeket „1 hónapon át eseménymentesnek” minősítették, és jogosultak voltak a P2Y12-kezelés felfüggesztésére 1 hónap után, és a vizsgálat végéig folytatták az aszpirin-monoterápiát, ha eseménymentesek voltak (miokardialis infarktusot, ismételt koronária revaszkularizációt, stroke-tól vagy egyértelmű/valószínű sztenttrombózist), illetve DAPT-kompatibilisek voltak (definíció szerint nincs megszakítás > 7 egymást követő nap) az eljárás követő első hónapban.

A vizsgálat célja az volt, hogy a XIENCE implantációt követően 1 hónapig DAPT-vel kezelt HBR-betegeknél 1–6 hónap után a teljes halálozás vagy az összes miokardialis infarktus (MI, módosított ARC) elsődleges végpontjának noninferioritását mutassa, összehasonlítva a korábbi, legfeljebb 12 hónapos DAPT-vel kezelt kontrollal, hajlamossági pontszám (PS) szerinti sztratifikálás után. A PS szerinti sztratifikálási módszert alkalmazták a XIENCE 28 és a XIENCE V USA (XV USA) korábbi kontrolljának korrektt összehasonlítására. A XIENCE 28 és XV USA betegeket öt rétegbe osztották a kiindulási jellemzőikből számított PS alapján. A hasonló PS-t mutató betegeket ugyanabba a rétegbe sorolták be. Az eseményarányokat ezután minden rétegbe kiszámították. A fő másodlagos végpont az 1 hónapos DAPT-folényt mutatta súlyos vérzés esetén (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] 2–5 típusú) a XIENCE sztent implantációját követő 1 és 6 hónap közötti időszak elteltével HBR-betegeknél, összehasonlítva az XV USA korábbi kontrolljával a PS szerinti sztratifikálás után.

Kiindulási beteg- és elváltozásjellemzők a XIENCE 28 1 hónapon át eseménymentes populációban

Az 1392 fő, 1 hónapon át eseménymentes beteg közül 32,5% volt nő, az átlagéletkor 76 év volt. A HBR-kritériumokat illetően 68,2% volt 75 éves vagy idősebb, 47,4%-uknak volt veseelégtelensége, 44,4% kapott orális antikoagulánsot, 10,4% thrombocitopeniát volt stroke, 3,3%-ban súlyos vérzés, 14,5%-ban volt vérszegénység és 2,3%-ban trombocitopenia. A magas prevalenciájú kockázati tényezők közé tartozik a magas vérnyomás (84,7%) és a diszlipidémia (67,5%). A szív állapotát illetően a betegek 34,1%-ánál mutattak ki akut koronária szindrómát (ACS) (nem ST-elevációs myocardialis infarktus [NSTEMI] vagy instabil angina), és 65,9%-uknak volt krónikus koronária szindrómája. A betegek többségénél (80,3%) egyetlen elváltozást kezeltek, és a betegekenként átlagos teljes sztenthossz 27,2 ± 14,4 mm volt.

Elsődleges végpont elemzése

Az elsődleges végpont teljesülése igazolta, hogy a XIENCE sztent biztonságos a PCI után 1 hónapig (legalább 28 napig) DAPT-vel kezelt HBR-betegeknél. A betegek száma és az egyes rétegekben megfigyelt arányok alapján az eredmények 0,0005 noninferioritási p-értéket mutatnak, ami megfelel az előre meghatározott 0,025 szignifikanciaszintnek. Az 1–6 hónapos PS-sztratifikált átlagos arány az összes halálozás/összes MI esetében 1 hónapon át eseménymentes betegeknél 3,5% volt a XIENCE 28-ban, míg 4,3% az XV USA korábbi kontrolljában (16.3-1. táblázat). Ez azt mutatta, hogy az 1–6 hónapos teljes halálozás/teljes MI összehasonlított aránya 1 hónapos DAPT-kezelés esetén noninferior az ajánlott 12 hónapos DAPT-kezeléshez képest a korábbi kontrollban.

Fő másodlagos végpont elemzése

A PS-sztratifikálási módszert a XIENCE 28 vizsgálat csoportjának a BARC 2–5 vérzés végpontjának korábbi kontrolljával való összehasonlítására is alkalmazták. A betegek száma és az egyes rétegekben megfigyelt arányok alapján az eredmények 0,1888 szuperioritási p-értéket mutatnak, amely nem felelt meg az előre meghatározott 0,025 szignifikanciaszintnek. Bár a szignifikanciaszint nem teljesült, a BARC 2–5 vérzés 1–6 hónapos PS-sztratifikált átlagos aránya az 1 hónapon át eseménymentes betegeknél szignifiszerűen alacsonyabb volt a XIENCE 28-ban a korábbi kontrollhoz képest (4,9% kontra 5,9%; 16.3-1. táblázat).

16.3-1. táblázat: Elsődleges és hangsúlyos másodlagos végpontok eredményei – Összes halálozás/MI összesen és BARC 2–5 vérzés 1–6 hónap után az 1 hónapon át eseménymentes betegeknél

	XIENCE 28 1 hónapon át eseménymentes betegek (N = 1392)	XIENCE V USA 1 hónapon át eseménymentes betegek (N = 1411)	p-érték
Minden haláloset/ Minden MI	3,5%	4,3%	0,0005*
BARC 2–5 vérzés	4,9%	5,9%	0,1888**

* Noninferioritási p-érték; a noninferioritási margó és az egyoldali szignifikanciaszint 2,5%, illetve 0,025.

** Szuperior p-érték; a szuperior szignifikanciaszint 0,025.

Egyéb másodlagos végpontok

A XIENCE 28-ban elemzett egyéb másodlagos végpontok közé tartozik a BARC 3–5 vérzés és sztenttrombózis 1–6 hónap után az 1 hónapon át eseménymentes betegeknél. Bár nem volt előre meghatározva, a PS-sztratifikálási módszertant alkalmazták a BARC 3–5 vérzési arányok korrektt összehasonlításának biztosítására a XIENCE 28 és az XV USA korábbi kontrollja között. Ez az elemzés az 1 hónapos DAPT-hez kapcsolódó jobb vérzési eredményekre utal a 12 hónapos DAPT-vel összehasonlítva. A BARC 3–5 vérzés 1–6 hónapos PS-sztrifikált átlagos aránya az 1 hónapon át eseménymentes betegeknél jelentősen alacsonyabb volt a XIENCE 28-ban a korábbi kontrollhoz képest (2,2% kontra 4,5%; 16.3-2. táblázat).

16.3-2. táblázat: A BARC 3–5 vérzés PS-sztrifikált elemzése 1–6 hónap után az 1 hónapon át eseménymentes betegeknél			
	XIENCE 28 1 hónapon át eseménymentes betegek (N = 1392)	XIENCE V USA 1 hónapon át eseménymentes betegek (N = 1411)	p-érték*
BARC 3–5 vérzés (PS-sztrifikált átlagos arány)	2,2%	4,5%	0,0156

* Szuperior p-érték; a szuperior szignifikanciaszint 0,025. Ad-hoc elemzés.

A nem-PS-sztrifikált egyértelmű/valószínű sztenttrombózis aránya 1–6 hónap után, 1 hónapon át eseménymentes betegeknél 0,3% volt mind a XIENCE 28-ban, mind a korábbi kontrollcsoportokban (16.3-3. táblázat).

16.3-3. táblázat: Szenttrombózis 1–6 hónap után az 1 hónapon át eseménymentes betegeknél (nem-PS-sztrifikált)

	XIENCE 28 1 hónapon át eseménymentes betegek (N = 1392)	XIENCE V USA 1 hónapon át eseménymentes betegek (N = 1411)
ARC egyértelmű/ valószínű sztenttrombózis	0,3%	0,3%

17.0 KISZERELÉS

Steril – Ezt az eszközt etilén-oxid gázzal sterilizálták. Nem pirogén. Ha használja, ha a csomagolás nyitva van vagy sérült!

Ezt az egyszeri felhasználásra tervezett eszközt tilos másik betegnél újra felhasználni, mert a felépítése nem teszi lehetővé, hogy az első használatot követően is rendelkezésszerűen fel lehessen használni. Az újrafelhasználásból, tisztításból és/vagy újraszterilizálásból adódóan megváltozhatnak az eszköz mechanikai, fizikai és/vagy kémiai tulajdonságai, ami károsíthatja a szerkezet és/vagy a felhasznált anyagok épségét, esetleges szennyeződéshez vezetve a vékony részek és/vagy terak miatt, így csökkenhet az eszköz biztonsága és/vagy teljesítménye. Az eredeti címké hiánya nem megfelelő használathoz vezethet, és ellehetetleníti a nyomkövethetőséget. Az eredeti csomagolás hiánya az eszköz sérüléséhez, a sterilitás megszűnéséhez, illetve a beteg és/vagy a felhasználó sérülésének kockázatahoz vezethet.

Tartalma – Egy (1) XIENCE PRO™^S everolimus kibocsátó szivkoszorúerszent rendszer (EECSS).

Tárolás – Száras, sötét, hűvös helyen tárolandó. Óvja a fénytől. Csak akkor távolítsa el a kartondobozból, amikor készen áll az eszköz használatára. Tárolás 25 °C-on (77 °F); a megengedett hőmérséklet-tartomány 15–30 °C (59–86 °F).

XIENCE PRO™ S

Lékový koronární stent s everolimem, s příslušenstvím

INFORMACE PRO PŘEDEPISUJÍCÍHO LÉKAŘE

Obsah

1.0	POPIS ZAŘÍZENÍ
	Tabulka 1-1: Název výrobku a velikosti
	Tabulka 1-2: Složení stentu a povlaku koronárních stentů XIENCE PRO ^S s everolimem
	Tabulka 1-3: Specifikace prostředku <i>in vitro</i>
2.0	INDIKACE
3.0	URČENÉ POUŽITÍ
4.0	URČENÝ UŽIVATEL A ŠKOLENÍ UŽIVATELŮ
5.0	ZAMÝŠLENÝ KLINICKÝ PŘÍNOS
6.0	KONTRAINDIKACE
7.0	OČEKÁVANÁ ŽIVOTNOST PROSTŘEDKU
8.0	VÝSTRAHY
9.0	OMEZENÍ
10.0	BEZPEČNOSTNÍ UPOZORNĚNÍ
	10.1 Manipulace se stenty
	10.2 Umístění stentu
	10.3 Použití v kombinaci s dalšími postupy
	10.4 Vyjímání stentu/systému
	10.5 Po implantaci
	10.6 Použití u zvláštních skupin
	10.6.1 Těhotenství
	10.6.2 Kojení
	10.6.3 Použití u dětí
	10.7 Interakce s jinými léčivými přípravky
	10.7.1 Interakce s léky nebo jinými látkami
	10.7.2 Potenciál potlačení imunity
	10.7.3 Potenciál zvýšení lipidů
	10.7.4 Těhotenství
	10.7.5 Kojení
	10.8 Karcinogenita, genotoxicita a reprodukční toxicita
	10.9 Látky podléhající omezení
	10.10 Bezpečnostní informace pro zobrazování magnetickou rezonancí (MR)
11.0	MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY
12.0	HLAŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ
13.0	SOUHRN BEZPEČNOSTNÍCH A KLINICKÝCH PARAMETRŮ
14.0	VÝBĚR A LÉČBA PACIENTA
	14.1 Individualizace léčby
15.0	INFORMACE O KLINICKÉM POUŽITÍ
	15.1 Kontrola před použitím
	15.2 Potřebný materiál
	15.3 Příprava
	15.3.1 Odstranění obalu
	15.3.2 Propláchnutí lumen vodícího drátu
	15.3.3 Příprava zaváděcího systému
	15.4 Postup zavedení
	15.5 Postup rozvinutí
	15.6 Postup vyjímání
	15.7 Dilatace segmentů stentu po rozvinutí
	15.8 Karta implantátu pacienta
16.0	ŘADA KLINICKÝCH STUDIÍ SPIRIT A XIENCE
	16.1 Klinická hodnocení před uvedením na trh
	Tabulka 16.1-1: Návrhy klinických studií pro XIENCE V řady SPIRIT (před uvedením na trh)
	Tabulka 16.1-2: Výsledky angiografických vyšetření řady klinických hodnocení SPIRIT (před uvedením na trh)
	Tabulka 16.1-3: Hlavní klinické výsledky prvního roku řady klinických hodnocení SPIRIT (před uvedením na trh)
	Tabulka 16.1-4: Hlavní klinické výsledky posledního sledování řady klinických hodnocení SPIRIT (před uvedením na trh)
	16.2 Klinická hodnocení po uvedení na trh
	Tabulka 16.2-1: Návrhy programů klinických hodnocení SPIRIT a XIENCE V (po uvedení na trh)
	Tabulka 16.2-2: Hlavní klinické výsledky programu hodnocení SPIRIT a XIENCE V (po uvedení na trh)
	16.3 Indikace duální protidestičkové léčby (DAPT) v délce jednoho měsíce (28 dní)
	Tabulka 16.3-1: Výsledky primárního cíle a sekundárních cílů se statistickou silou – všechna úmrtí/všechny IM a krvácení BARC 2–5 od 1 do 6 měsíců u pacientů bez příhod po dobu 1 měsíce
	Tabulka 16.3-2: Analýza krvácení BARC 3–5 stratifikací PS od 1 do 6 měsíců u pacientů bez příhody po dobu 1 měsíce
	Tabulka 16.3-3: Tromboza stentu od 1 do 6 měsíců u pacientů bez příhod po dobu 1 měsíce (bez stratifikace PS)
17.0	STAV PŘI DODÁNÍ

1.0 POPIS ZAŘÍZENÍ

Lékový koronární stent XIENCE PRO™ S s everolimem, s příslušenstvím (EECSS) je zdravotnický prostředek, který zahrnuje:

Předmontovaný stent XIENCE PRO^S ze slitiny kobaltu a chromu (CoCr) L-605, který je potažen dvěma vrstvami: základní vrstvou a vrstvou lékové matrice. Základní vrstva je tvořena poly n-butylnmethakrylátem (PBMA), což je neaktivní polymer ke zlepšení adheze mezi stentem a vrstvou lékové matrice. Vrstva lékové matrice je tvořena kopolymerem polyvinyliden fluorid-ko-hexafluorpropylen (PVDF-HFP) smíchaným s antiproliferativním léčivem everolimem.

Produktovou řadu tvoří:

Tabulka 1-1: Název výrobku a velikosti

Název produktu	Základní UDI-DI	Průměr stentu (mm)	Délka stentu (mm)
XIENCE PRO ^S	8717648DE0001TC	2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25; 3,5; 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

Hmotnost stentu ze slitiny kobaltu a chromu (CoCr) L-605, dostupná dávka everolimu a obsah PVDF-HFP a PBMA na stentu se liší podle velikosti následovně:

Tabulka 1-2: Složení stentu a povlaku koronárních stentů XIENCE PRO^S vylučujících everolimus

Průměr stentu (mm)	Délka stentu (mm)	Hmotnost stentu ze slitiny kobaltu a chromu L-605 (mg)	Dávka léku (µg)	PVDF-HFP (µg)	PBMA (µg)
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	8	7,8	39	189	42
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	12	11,4	58	286	64
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	15	13,8	72	350	79
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	18	16,2	85	415	93
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	23	21,0	111	543	122
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	28	24,6	131	640	144
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	33	29,4	157	769	173
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	38	33,0	177	866	194
3,5; 4,0	8	11,1	53	261	59
3,5; 4,0	12	15,4	72	351	79
3,5; 4,0	15	20,6	99	485	109
3,5; 4,0	18	24,0	117	575	129
3,5; 4,0	23	29,2	145	709	159
3,5; 4,0	28	36,2	181	888	199
3,5; 4,0	33	41,3	209	1023	230
3,5; 4,0	38	46,5	236	1157	260

- Dvě RTG kontrastní značky umístěné pod balónkem, které při prosvícení rentgenovými paprsky označují pracovní délku balónku a délku expandovaného stentu.
- Dvě proximální značky na tubusu zaváděcího systému (95 cm a 105 cm od proximálního k distálnímu hrotu), které indikují relativní polohu zaváděcího systému vzhledem ke konci brachiálního nebo femorálního vodícího katetru. Pracovní délka katetru je 145 cm.
- Změna barvy tubusu označuje zářez na výstupu vodícího drátu.

Tabulka 1-3: Specifikace prostředku *in vitro*

Průměr stentu (mm)	Délka stentu (mm)	* Kompatibilita minimální velikosti vodícího katetru (vnitřní průměr)	** Jmenovitý tlak stentu <i>in vitro</i>		Jmenovitý tlak prasknutí balónku (RBP)		Povrchová plocha bez stentu (%)
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	84
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86

* Ekvivalent (F) najdete ve specifikaci konkrétního výrobce.

** Zajištěte úplné rozvinutí stentu (viz část 15.5 *Postup rozvinutí*). Tlak při rozvinutí musí být přizpůsoben povaze léze.

2.0 INDIKACE

Lékový koronární stent s everolimem, s příslušenstvím XIENCE PRO™ S je indikován k rozšíření lumen koronárních cév při následujících stavech:

- U pacientů se symptomatickou ischemickou chorobou srdeční způsobenou diskrétními lézemi *de novo* nativních koronárních tepen.
- K obnovení průtoku krve v koronárním řečišti u pacientů s akutním infarktem myokardu, pokud uběhlo méně než 12 hodin od nástupu symptomů.
- K léčbě pacientů se souběžným výskytem diabetu, akutního koronárního syndromu, duálních cévních lézí (dvě léze ve dvou různých epikardiálních cévách), lézí v malých koronárních cévách; lézí, u nichž léčba vede k zablokování bočních větví (léze s bočními větvemi o průměru < 2 mm nebo ostální stenózou < 50 %); k léčbě starších pacientů (věk ≥ 65 let) a k léčbě mužů i žen.
- K léčbě pacientů s vysokým rizikem krvácení (HBR) při již 28denní duální protidestičkové léčbě (DAPT).
- K léčbě pacientů, u kterých se projevila restenóza uvnitř stentu v lézích koronárních tepen; chronické celkové uzavření lézí koronárních tepen (definované jako léze koronárních tepen s průtokem TIMI 0 trvající déle než 3 měsíce); a léze bifurkace koronární tepny.

Ve všech případech musí být délka ošetřované léze menší než nominální délka stentu (8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm, 33 mm nebo 38 mm) s průměrem referenční cévy ≥ 2,00 mm a ≤ 4,25 mm.

3.0 URČENÉ POUŽITÍ

Lékový koronární stent s everolimem, s příslušenstvím XIENCE PRO™ S je indikován k rozšíření lumen koronárních cév.

4.0 URČENÝ UŽIVATEL A ŠKOLENÍ UŽIVATELŮ

Tento prostředek je určen k použití intervenčním kardiologem / intervenčním radiologem / cévním chirurgem nebo jiným lékařem, který byl vyškolen v kardiovaskulárních intervenčních technikách, v laboratorní srdeční katetrizace nebo v chirurgickém komplexu vybaveném(m) zobrazovacím zařízením pro léčbu aterosklerotického zúžení v koronárních tepnách za použití perkutánních technik nebo chirurgického zákroku.

5.0 ZAMÝŠLENÝ KLINICKÝ PŘÍNOS

Níže jsou uvedeny zamýšlené klinické přínosy lékového koronárního stentu XIENCE PRO™ S s everolimem, s příslušenstvím:

- Lepší výsledky revaskularizace oproti lékařskému ošetření
- Lepší výsledky s novou generací stentů vylučujících léčivo oproti jiným prostředkům pro perkutánní koronární intervenci (PCI)
- Žádné zvýšené riziko ischemie a menší riziko velkého krvácení (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] 3–5) s kratší dobou DAPT pro populaci HBR

6.0 KONTRAINDIKACE

Lékový koronární stent s everolimem, s příslušenstvím XIENCE PRO™ S je kontraindikován při použití v následujících případech:

- Pacienti s přecitlivělostí nebo kontraindikací na everolimus nebo strukturálně příbuzné sloučeniny nebo se známou přecitlivělostí na složky stentu (kobalt, chrom, nikl, wolfram, metakrylový polymer a fluoropolymer) nebo s přecitlivělostí na kontrastní látku.
- Pacienti, kteří nedokáží tolerovat antikoagulační režim během výkonu nebo protidestičkový režim po výkonu, včetně alergie nebo hypersenzitivní.

7.0 OČEKÁVANÁ ŽIVOTNOST PROSTŘEDKU

Lékový koronární stent XIENCE PRO™S s everolimem, s příslušenstvím je zdravotnický prostředek implantovaný za účelem zlepšení lumenálního průměru koronární tepny v částečně nebo úplně uzavřených stenotických koronárních cévách (*de novo* lézích nebo restenózách cév).

Očekávaná životnost lékového koronárního stentu XIENCE PRO^S s everolimem, s příslušenstvím je minimálně 10 let.

Lékové koronární stenty XIENCE PRO^S s everolimem nejsou určeny k odstranění po implantaci.

8.0 VÝSTRAHY

- Lékový koronární stent XIENCE PRO™S vylučují everolimus a zaváděcí systém jsou určeny pouze pro jednorázové použití. Nepoužívejte opakovaně, neresapujte, neresapujte sterilizaci. Zkontrolujte datum „Datum spotřeby“ na obalu. Opětovné použití, repasování nebo opětovná sterilizace mohou narušit strukturální integritu prostředku a/nebo zavaděcího systému a/nebo způsobit selhání prostředku, což může mít za následek poranění, nemoc nebo smrt pacienta. Opětovné použití, repasování nebo opětovná sterilizace mohou také vyvolat riziko kontaminace prostředku a/nebo způsobit infekci nebo zkrácení infekci pacienta, mimo jiné včetně přenosu infekčních nemocí z jednoho pacienta na druhého. Znečištění prostředku a/nebo zavaděcího systému může způsobit zranění, nemoc nebo smrt pacienta.

- Po výkonu je zapotřebí podávat protiděsítkovou léčbu (viz část 14.1 Individualizace léčby).
- Tento produkt se nesmí používat u pacientů, kteří pravděpodobně nebudou splňovat podmínky pro doporučenou protiděsítkovou léčbu.
- Výběr pacientů musí podléhat pečlivému posouzení, protože použití tohoto prostředku s sebou nese riziko trombózy stentu, cévních komplikací a/nebo krvácivých příhod.
- Nedoporučuje se léčit pacienty, kteří mají lézi bránící úplnému naplnění balónku při angioplastice.
- Lékový koronární stent XIENCE PRO^S s everolimem je po celé délce implantačního stentu potažen vrstvou everolimu a polymeru.

Distální a středová část prostředku, hrot a zúžení balónku jsou potaženy hydrofilní vrstvou HYDROCOAT™.

V části 15.3 Příprava najděte informace tom, jak tento prostředek připravít a používat, aby byl zajištěno jeho správné fungování. Nedodržení výstrah na tomto štítku může mít za následek poškození povlaku prostředku, což může vyžadovat zásah nebo vést k závažným nežádoucím účinkům.

9.0 OMEZENÍ

Implantaci stentů smí provádět pouze lékaři, kteří mají odpovídající školení.

10.0 BEZPEČNOSTNÍ UPOZORNĚNÍ

10.1 Manipulace se stenty

- Implantaci stentů je dovoleno provádět pouze v centrech, která jsou schopna v pohotovostním režimu provést aortokoronární bypass (CABG).
- Plastový obal není sterilní bariérou.** Sterilní bariéru tvoří vnitřní sáček (kapsa) uvnitř plastového obalu. **Za sterilní lze považovat pouze obsah vnitřního sáčku. Vnější strana vnitřní kapsy NENÍ sterilní.**
- Abyste se potvrdilo zachování sterility, ujistěte se před použitím, že nedošlo k porušení sterilní bariéry vnitřního obalu či jejímu poškození.
- Je zapotřebí věnovat pozornost kontrole hrotu vodičného katetru během zavádění stentu, rozvinutí a vyjmutí balónku. Před vyjmutím zavaděcího systému stentu si vizuálně pomocí skiaskopie ověřte úplné vyfouknutí balónku, aby se zabránilo pohybu zavaděcího katetru do cévy a následnému poškození arterie.
- Zvláštní pozornost je třeba věnovat tomu, aby se stent na balonku nepoškolil ani neposunul. Toto je nejdůležitější při vyjímání katetru z obalu, jeho umístování na vodiči drát a jeho zasouvání přes adaptér rotačního hemostatického ventilu a nástavec vodičného katetru.
- Se stentem nemanipuluje a nedotýkejte se jej,** může to způsobit poškození potahu, kontaminaci nebo uvolnění stentu ze zavaděcího balónku.
- Prostředek neutříteje suchou gázou ani ho nadměrně neutřítejte, protože by mohlo dojít k poškození jeho povlaku.
- K předběžnému ošetření prostředkem nepoužívejte alkohol, antiseptické roztoky ani jiná rozpouštědla, protože by to mohlo způsobit nepředvídatelné změny v povlaku, které by mohly ovlivnit bezpečnost a funkčnost prostředku.

- Lékový koronární stent XIENCE PRO™S s everolimem nenamáčejte. Viz pokyny v části 15.3.2 *Propláchnutí lumen vodičného drátu*.
- Používejte výhradně médium doporučené k naplnění balónku. K nafouknutí balónku nepoužívejte vzduch ani jiné plynné médium, protože by to mohlo způsobit nerovnoměrnou expanzi a obtíže při rozvinutí stentu. Pokud by bylo použito plynné médium a došlo by k prasknutí balónku, hrozí vytvoření vzduchové embolie a/nebo poranění cév.

- Po použití se musí prostředek, jeho příslušenství a obal vyfouknout k likvidaci odpovídajícím způsobem (např. biologicky nebezpečný materiál, ostré předměty, odpad, který není nebezpečný atd.), a řádně zlikvidovat v souladu s postupy zařízení a platnými zákony a předpisy.

10.2 Umístění stentu

- Používejte vodičí katetry s rozměrem lumen dostatečným pro vložení zavaděcího systému stentu.
- Zaváděcí systém nepřipravuje ani nepřítě před zavedením stentu jinak, než je doporučeno. Balonek propláchněte technikou popsanou v části 15.3.3 *Příprava zavaděcího systému*.
- Pro provádění predilatace používejte vhodnou velikost balónku. Pokud tak neudělíte, může to zvýšit obtížnost umístění stentu a zkomplikovat postup.
- Při rozhodování o predilataci léze balonkem vhodné velikosti je nutné vycházet z charakteristiky pacienta i léze. Přímé stentování v méně komplexních lézích koronárních cév doplnkovým prostředkem se v reálném klinickém prostředí prokázalo jako stejně účinné a bezpečné jako stentování s predilatací, a to při délce prostředku až do 28 mm. Pokud se provádí predilatace, omezte její délku na nezbytné minimum, aby balonek PTCA nezpůsobil poranění okolní části cévy mimo hranice implantovaného stentu.
- Při zavádění zavaděcího systému do cévy na něj neaplikujte podtlak. Mohlo by dojít k uvolnění stentu z balónku.

- Neotáčejte katetrem o více než jednu (1) plnou otáčku.
- Implantace stentu může způsobit disekci cévy distálně a/nebo proximálně od stentu a může způsobit náhlý uzavěr cévy / totální okluzi cévy vyžadující další zákrok (CABG, další dilataci, umístění dalších stentů apod.).
- Neexpondujte stent lze zatahovat zpět do vodičného katetru pouze jednou. Jakmile byl až jednou zatažen zpět do vodičného katetru, nelze už neexpondovaný stent zadržet do tepny. Další pohyby dovnitř nebo ven distálním zakončením vodičného katetru by se neměl provádět, protože stent by se mohl při zatahování zpět do vodičného katetru poškodit nebo uvolnit.
- Pokud kdykoli během vyjímání nerozvinutého systému koronárního stentu s příslušenstvím, postupujte si kroky uvedené v části 10.4 *Vyjímání stentu/systému*.
- Neexpondujte stent, pokud nebude řádně umístěn v cévě (viz část 10.4 *Vyjímání stentu/systému*).
- Průměr naplněného balónku v systému používaném pro rozvinutí stentu by měl přibližně odpovídat průměru cévy. Nadměrná velikost stentu může způsobit prasknutí cévy. Aby byla zaručena úplná expanze stentu, je třeba balonek naplnit minimálně na jmenovitý tlak.
- Nepřekračujte jmenovitý tlak prasknutí balónku (RBP) uvedený na štítku výrobku. Sledujte tlak v balónku během plnění. Použití hodnot tlaku vyšších než povolených může způsobit prasknutí balónku s možným poškozením a disekcí intimy.
- I když je balonek zavaděcího systému stentu dostatečně silný, aby expanďoval stent bez prasknutí, mohla by obvodová prasklina balónku distálně od stentu a před úplnou expanzí stentu způsobit přichycení balónku ke stentu, což by vyžadovalo chirurgické odstranění. V případě prasknutí balónku je třeba jej vytahnout a případně zavést přes vodiči drát novými dilatačními katétry, aby bylo možné dokončit expanzi stentu.
- Nedilatajte stent nad limity uvedené v části 15.5 *Postup rozvinutí*.
- Při provádění postdilatace se musí pracovat při vysokém tlaku s nekompatibilním balonkem.
- Nedostatečná expanze stentu může mít za následek jeho pohyb. Je třeba dbát na správnou velikost stentu, aby bylo jisté, že je stent po vypuštění balónku v plném kontaktu s arteriální stěnou. Dbejte na to, aby stent nezástal nedostatečně dilatovaný. Viz část 15.0 *Informace o klinickém použití*.
- Umístění stentu může zhoršit průchodnost boční větve cévy.
- Repozice stentu může při některých metodách (použití dalších drátů, oček a nebo klíštěk) způsobit další poranění koronárních cév a/nebo místa vstupu do cévy. Komplikace mohou zahrnovat krvácení, hematom nebo pseudoaneuryzma.
- Při ošetření více lézí ve stejné cévě stentujte nejprve distální lézi a potom proximální. Stentování v tomto pořadí eliminuje nutnost průchodu přes proximální stent při umístování distálního stentu, a tak snižuje riziko uvolnění proximálního stentu.
- Zajistěte, aby stentovávaná partie pokrývala celé místo léze/disekce a aby mezi stenty nebyly žádné mezery.
- Pokud je nutno použít více lékových stentů, používejte pouze stentové materiály s podobným složením (např. lékový koronární stent XIENCE™ s everolimem, s příslušenstvím se stejným substrátem stentu kobalt-chrom a identickým polyemerním potahem vylučujícím léčivo). Potenciální interakce s jinými lékovými nebo potahovými stenty nebyly ověřeny, proto tyto nelze použít. Umístění několika stentů z různých materiálů tak, aby se dotýkaly, může zvýšit riziko vzniku koroze *in vivo*, přestože se u stentu ze slitiny L-605 CoCr v kombinaci se stentem z nerezové oceli 316L v testech *in vitro* zvýšení rizika koroze neprokázalo.
- Intenzita působení léků a polymerů na pacienta je přímo závislá na počtu implantovaných stentů. V závislosti na počtu ošetřovaných cév a délce léze může pacient přijmout až čtyři stenty XIENCE PRO^S nebo více jimi koronární stent s everolimem z řady stentů XIENCE (tj. XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Expedition™, XIENCE Alpine™, XIENCE Sierra™ a XIENCE Skypoint™) < 38 mm. Při zachráněném stentování pacientů je třeba použít další stenty řady XIENCE. Při použití více stentů řady XIENCE bude pacient vystaven účinkům většího množství léku a polymeru.
- Bezpečnost a účinnost stentů XIENCE PRO^S u pacientů, kteří dříve podstoupili brachyterapii cílové léze nebo u nich byla použita brachyterapie k restenóze v místě léčby stentů XIENCE PRO^S, nebyly stanoveny. Cívní brachyterapie i implantovaný stent XIENCE PRO^S mění tvar arterie. Potenciální kombinovaný účinek na arteriální remodelaci těmito dvěma léčebnými postupy není znám.

10.3 Použití v kombinaci s dalšími postupy

- Zatímco příprava cévy s komplexní lézí může zahrnovat použití různých mechanických aterosklerotických prostředků, bezpečnost a účinnost stentů XIENCE PRO^S nebyla zjišťována v klinických studiích s použitím mechanických aterosklerotických prostředků (směrové aterosklerotické katetry, rotační aterosklerotické katetry) nebo laserových angioplastických katetrů.

10.4 Vyjímání stentu/systému

- Vyjímání zavaděcího systému stentu před zavedením stentu:** Pokud je nutné stent vyjmout ještě před zavedením, ujistěte se, že je vodičí katetr umístěn v jedné línii se zavaděcím systémem stentu, a opatrně zatažte zavaděcí systém stentu do vodičného katetru. Pokud během zatahování stentu do vodičného katetru narazíte na neobyčejný odpor, je nutné zavaděcí systém vyjmout i s vodičným katetrem jako jeden celek. To je třeba provést za přímé vizualizace pomocí skiaskopie.
- Vytažení zavaděcího systému stentu / postdilatačního balónku z rozvinutého stentu**

- Vypustte balonek vytvořením podtlaku v inflačním zařízení. Vypuštění větších a delších balónků bude trvat déle (až 30 sekund) než vypuštění menších a kratších balónků. Zkontrolujte vyprázdnění balónku za použití skiaskopie a vyčkejte ještě 10–15 sekund.
- Nastavte inflační zařízení na „podtlak“ nebo na „neutrální tlak“.
- Stabilizujte polohu vodičného katetru a ukověte jej na místě. Udržujte polohu vodičného drátu ve stentovaném segmentu.
- Jemně vytáhněte zavaděcí systém stentu / postdilatační balonek za pomoci pomaleho a stálého tlaku.
- Utáhněte rotační hemostatický ventil.

Poznámky:

- Pokud během vyjímání katetru z rozvinutého stentu narazíte na odpor, zkuste balonek složit znovu a lépe provedením následujících kroků:
 - Napustte znovu balonek až na jmenovitý tlak, vypustte jej a změřte tlak na neutrální.
 - Opakujte výše uvedené kroky 1 až 5.

- Pokud po úspěšném vytáhnutí balónku z rozvinutého stentu kdykoliv během zatahování zavaděcího systému stentu nebo postdilatačního balónku do vodičného katetru narazíte na neobyčejný odpor, vyjměte celý systém jako jeden celek.
- Nesprávné provedení těchto kroků a/nebo použití nepřiměřené síly na zavaděcí systém může způsobit poškození nebo ztrátu stentu a/nebo součástí zavaděcího systému.
- Pokud je nezbytné zachovat polohu vodičného drátu kvůli následnému přístupu k tepné lézi, ponechejte vodiči drát na místě a vyjměte všechny ostatní součásti systému.

10.5 Po implantaci

- Pokud je potřeba nově implantovaným stentem provést vodičí drát, balonek, zavaděcí systém nebo zobrazovací katetry, postupujte opatrně, abyste neporušili geometrii stentu.
- Následná restenóza si může vyžadovat novou dilataci arteriálního segmentu obašobným stentem. Dlouhodobý účinek opakované dilatace stentů není dosud znám.
- Pokud pacient vyžaduje zobrazení, přečtěte si část 10.10 *Bezpečnostní informace pro zobrazování magnetickou rezonancí (MRI)*.

10.6 Použití u zvláštních skupin

10.6.1 Těhotenství

Těhotenství, kategorie C: Viz část 10.7.4 *Těhotenství*. Odpovídající studie týkající se everolimu nebo stentu XIENCE PRO^S u těhotných žen nejsou k dispozici. Jeho účinky na vyvíjející se plod nebyly zkoumány¹.

Tento výrobek nebyl testován na ženách ani na mužích plánujících rodičovství. Stent XIENCE PRO^S používejte u těhotných žen pouze v případě, že potenciální přínos stentu převáží nad potenciálními riziky.

10.6.2 Kojení

Viz část 10.7.5 *Kojení*. Není známo, zda everolimus proniká do lidského mléka. Před implantací stentu je nutné rozhodnout, zda pokračovat v kojení či nikoliv, a zvážit důležitost stentu převáž nad potenciálními riziky.

10.6.3 Použití u dětí

Bezpečnost a účinnost lékového koronárního stentu XIENCE PRO^S vylučujícího everolimus u pediatrických subjektů nebyla stanovena.

10.7 Interakce s jinými léčivými přípravky

10.7.1 Interakce s léky nebo jinými látkami

Everolimus je do značné míry metabolizován cytochromem P4503A4 (CYP3A4) ve stěvně stěné a v játrech a je substrátem pro protisměrný transportní P-glykoprotein (Pgp). Proto může být absorpce a následná eliminace everolimu ovlivněna léky, které působí také na tyto dráhy CYP3A4 a Pgp. O některých lécích je známo, že ovlivňují metabolismus everolimu, a může dojít k interakcím s jinými léčivými přípravky.

Formální studie lékových interakcí nebyly se stentem XIENCE PRO^S provedeny z důvodu omezené expozice everolimu vylučovaného ze stentu. Proto je nutno před implantací systému XIENCE PRO^S pečlivě zvážit potenciální celkové i lokální (v cévní stěně) interakce u pacientů, kteří užívají léky známé svou interakcí s everolimem, nebo při rozhodování o zahájení léčby takovým přípravkem u pacienta, který již systém XIENCE PRO^S má.

Když je everolimus předepsán k perorálnímu užívání, může interagovat s následujícími léky nebo potravinami, zejména:

- inhibitory isozymu CYP3A4 / P-glykoproteinu
 - antimykotiky (např. flukonazol, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol)
 - makrolidovými antibiotiky (např. erythromycin, klaritromycin, telitromycin)
 - blokátory kalciových kanálů (např. verapamil, nikardipin, diltiazem)
 - inhibitory proteáz (např. ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir)
 - jinými (např. cyklosporin, nefazodon, cisaprid, metoklopramid, bromokriptin, cimetidin, danazol, sildenafil, terfenadin, astemizol, grapefruit a grapefruitová šťáva, digoxin)
- induktory isozymu CYP3A4 / P-glykoproteinu
 - antibiotiky (např. rifampin, rifabutin, ciprofloxacín, ofloxacín)
 - antikonvulzivny (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin)
 - nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (např. efavirenz, nevirapin)
 - glukokortikoidy (např. dexametazon, prednison, prednisolon)
 - inhibitory HMG-CoA reduktázy (např. simvastatin, lovastatin)
 - jinými (např. třezalka tečkovaná)

Podrobnější informace o lékových interakcích najděte na nejnovějším lékovém štítku pro everolimus¹.

10.7.2 Potenciál suprese imunity

Everolimus, aktivní složka systému XIENCE PRO^S, je imunosupresivní přípravek. Ve skupině klinických hodnocení SPIRIT a XIENCE nebylo potlačením imunity pozorováno. U pacientů, kteří mají současně několik stentů XIENCE PRO^S, se mohou případné systémové koncentrace everolimu dočasně přiblížit imunosupresivním hladinám, zvláště u pacientů, kteří také mají nedostatečnou funkci jater a kteří užívají léky inhibující CYP3A4 nebo P-glykoprotein. Proto je zapotřebí věnovat pozornost pacientům užívajícím jiné imunosupresivní přípravky nebo pacientům ohroženým potlačením imunity.

10.7.3 Potenciál zvýšení lipidů

Perorální podávání everolimu u pacientů po transplantaci ledvin a pokročilým renálním buněčným karcinomem bylo spojeno se zvýšenými hladinami sérového cholesterolu a triglyceridů, což v některých případech může vyžadovat léčbu. Účinek byl pozorován při dlouhodobé perorální léčbě nízkými i vysokými dávkami v závislosti na dávce. Při použití podle indikace k použití se očekává, že expozice účinkům systémových koncentrací everolimu ze systému XIENCE PRO^S bude významně nižší než expozice koncentrací obvykle získané u transplantovaných pacientů. Zvýšené sérové hladiny cholesterolu a triglyceridů nebyly ve skupině klinických hodnocení SPIRIT a XIENCE pozorovány. Perorální podání everolimu v kombinaci s cyklosporinem je spojováno se zvýšenými sérovými hodnotami cholesterolu a triglyceridů.

¹ SmPC Certican[®] VB, SmPC Afinitor[®] VB, SmPC Votubia[®] VB, štítek Afinitor[®] USA a štítek Zortress[®] USA. Aktuální verze těchto SmPC/štítků najděte na stránkách www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu a www.fda.gov.

10.7.4 Těhotenství

Těhotenství, kategorie C: Odpovídající studie týkající se everolimu nebo stentu XIENCE PROS v těhotných žen nejsou k dispozici.

Jeho účinky na vyvíjející se plod nebyly zkoumány¹. Účinky podobného stentu, XIENCE V, na prenatální a postnatální vývoj potkanů se neliší od kontrol (viz část 10.8 *Karcinogenita, genotoxicita a reprodukční toxicita*). Při podávání zvířatům v perorálních dávkách 0,1 mg/kg nebo vyšších prokázal everolimus účinky na reprodukční toxicitu, včetně embryotoxicity a fetotoxicity.

Před implantací stentu XIENCE PROS se doporučuje zahájit účinnou antikoncepci a pokračovat po dobu jednoho roku po implantaci. Ačkoli v tomto směru neexistují kontraindikace, rizika a účinky na reprodukci nejsou v současné době známa¹.

10.7.5 Kojení

Není známo, zda everolimus proniká do lidského mléka. Farmakokinetika a bezpečnostní profily everolimu u kojenců nebyly stanoveny. Proto je nutné upozornit matky na potenciální závažné nežádoucí účinky everolimu na kojení při kojení. Před implantací stentu XIENCE PROS by mělo být rozhodnuto, zda přerušit kojení nebo provést alternativní postup.

10.8 Karcinogenita, genotoxicita a reprodukční toxicita

Karcinogenita, genotoxicita a reprodukční toxicita stentu XIENCE PROS nebyly hodnoceny; s podobným stentem XIENCE V však byly provedeny dlouhodobé studie karcinogenity a teratologie. Výsledky zkoušek stentu XIENCE V, jak jsou popsány níže, jsou použitelné i pro koronární lékové stent s everolimem, s příslušným XIENCE PROS¹, a to díky podobnému designu stentu, materiálem zaváděcího systému a identické technologii potahování stentu.

Byla provedena 26tydenní studie karcinogenity za účelem vyhodnocení karcinogenního potenciálu stentu XIENCE V po subkutánní implantaci u transgenních myši. V průběhu studie nedošlo při klinickém pozorování k žádným abnormalitám, které by naznačovaly karcinogenní účinek testované skupiny (stent XIENCE V). Testovaná skupina ve srovnání s negativní kontrolní skupinou neprokázala zvýšený výskyt neoplastických lézí. Pozitivní kontrolní a experimentální pozitivní kontrolní skupina však prokázaly výrazné zvýšení výskytu neoplastických lézí ve srovnání s testovanou nebo negativní kontrolní skupinou. Na základě výsledků této studie se stent XIENCE V po implantaci u transgenních myši po dobu 26 týdnů nýl jako karcinogenní.

Byly provedeny studie genotoxicity na stentu XIENCE V v savcích buňkách a bakteriích. Tyto studie zahrnovaly genové mutace v bakteriích (Amešes test), genové mutace v savcích buňkách (chromozomální abrace), test klastogenicity v savcích buňkách a mikrojádrem test savčích erytrocytů. Na základě výsledků těchto studií stent XIENCE V není genotoxický.

Kromě toho byla provedena studie reprodukční toxicity (teratologie) u samic potkanů Sprague-Dawley. Stent XIENCE V neovlivnil plodnost ani reprodukční schopnost samic potkanů Sprague-Dawley. Mezi testovaným předmětem (stent XIENCE V) a kontrolním systémem nebyl statistický rozdíl, pokud jde o některý z hodnocených parametrů. Testovaný předmět neměl žádný vliv na velikost vrta a nezpůsobil žádné zvýšení úmrtnosti *in utero*. Stent XIENCE V navíc v této studii nezpůsobil o potomků žádnou reprodukční toxicitu.

10.9 Látky podléhající omezení

Jedna nebo více složek tohoto prostředku obsahuje následující látku definovanou jako CMR 1B v hmotnostní koncentraci přesahující 0,1 %:

Kobalt, č. v databázi Chemical Abstracts Service (CAS) 7440-48-4; č. EC 231-158-0
Současné vědecké poznatky potvrzují, že zdravotnické prostředky vyrobené z kobaltu a ze slitin nerezové oceli obsahujících kobalt nezvyšují riziko rakoviny ani nežádoucích účinků na reprodukci.

10.10 Bezpečnostní informace pro zobrazování magnetickou rezonancí (MR)

V neklinickém testování bylo prokázáno, že stent XIENCE PROS je jak samotný, tak při překryvu do délky max. 71 mm bezpečný při vyšetření MR za určitých podmínek.

Pacienty s tímto prostředkem je možné bezpečně zkontrolovat za následujících podmínek:

- statické magnetické pole 1,5 nebo 3 tesla
- maximální spádová rychlost 200 T/m/s na osu
- maximální pole prostorového gradientu 3000 Gauss/cm (30 T/m)
- maximální MR systémem hlášená specifická míra absorpce přepočtená na celé tělo (SAR) o velikosti 2,0 W/kg (normální provozní režim)

Za podmínek skenování popsaných výše se očekává, že stent XIENCE PROS vyprodukuje maximální nárůst teploty menší než 4,5 °C po 15 minutách nepřetržitého skenování.

V neklinickém testování obrazový artefakt způsobený prostředkem zasahuje přibližně 6 mm od stentu XIENCE PROS, když je zobrazován pomocí pulzní sekvence s gradientním echem nebo spin echem a systémem MR 3 Tesla.

U stentu XIENCE PROS by v tomto prostředí MR nemělo docházet k migraci. Neklinické testy při intenzitě pole vyšší než 3 tesla k vyhodnocení migrace nebo zahřívání stentu nebyly prováděny. MR při 1,5 tesla nebo 3 tesla lze provádět bezprostředně po implantaci stentu XIENCE PROS¹.

11.0 MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Nežádoucí účinky, které mohou souviset s léčebnými procedurami PCI a použitím stentu v nativních koronárních arteriích, zahrnují mimo jiné následující:

- Alergické reakce nebo přecitlivělost na latex, kontrastní látku, anestezii, materiály zařízení (kobalt, chrom, nikl, wolfram, methakrylový polymer a fluoropolymer) a lékové reakce na everolimus, antiagregační nebo antiagregační léky.
- Komplikace u přístupu do cévy, které mohou vyžadovat transfuzi nebo reparaci cévy, a to včetně následujících:
 - Reakce v místě katetru
 - Krvácení (ekchymóza, prosakování, hematomy, krvácení, retroperitoneální krvácení)
 - Arteriovenózní fistula, pseudoaneuryzma, aneuryzma, disekce, perforace/ruptura
 - Embolizace (vzduchová, tkáňová, plakem, trombotickým materiálem, zařízením)
 - Poranění periferního nervu
 - Periferní ischemie
- Komplikace koronárních tepen, které mohou vyžadovat dodatečný zákrok, včetně následujících:
 - Celková okluze nebo akutní zúžev
 - Arteriovenózní fistula, pseudoaneuryzma, aneuryzma, disekce, perforace/ruptura
 - Prolaps tkáně / posun plaku

- Embolie (vzduchová, tkáňová, plakem, trombotickým materiálem nebo zdravotnickým prostředkem)
- Koronární tromboza nebo tromboza stentu (akutní, subakutní, pozdní, velmi pozdní)
- Stenóza nebo restenóza
- Perikardiální komplikace, které mohou vyžadovat dodatečný zákrok, včetně následujících:
 - Srdeční tamponáda
 - Perikardiální efuze
 - Perikarditida
- Srdeční arytmie (včetně poruch vedení vzruchů, síniových a komorových arytmií)
- Srdeční ischemické stavy, včetně následujících:
 - Ischemie myokardu
 - Infarkt myokardu (včetně akutního)
 - Spasmus koronární tepny
 - Nestabilita nebo stabilní angina pectoris
- Mrtvice / cerebrovaskulární příhoda (CMP) a tranzitorní ischemická ataka (TIA)
- Selhání systémových orgánů:
 - Kardiopiraciální zástava
 - Srdeční selhání
 - Kardiopulmonární selhání (včetně edému plic)
 - Renální insuficience/selhání
 - Šok

- Krvácení
- Krevní choroby (včetně heparinem indukované trombocytopenie [HIT])
- Hypertenze/hypertenze
- Infekce
- Nevolnost a zvracení
- Palpitace, závratě a synkopa
- Bolesti na hrudi
- Horečka
- Bolesti
- Smrt

Nežádoucí účinky spojené s každodenním perorálním užíváním everolimu v dávkách od 1,5 mg do 10 mg denně lze najít v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) a na stránkách k danému léčivu¹. Níže popsaná rizika zahrnují očekávané nežádoucí účinky relevantní pro kardiaky, přičemž jsou popsána v kontraindikacích, upozorněních a bezpečnostních upozorněních na stránkách/SmPC everolimu a/nebo byla pozorována ve výskytch dosahujících $\geq 10\%$ v klinických hodnoceních s perorálním podáváním everolimu v různých indikacích. Podívejte se prosím na SmPC a stránky daného léčiva¹, kde najdete podrobnější informace a méně časté nežádoucí účinky:

- Bolest břicha
- Anémie
- Angioedém (zvýšené riziko při současném užívání inhibitoru angiotenzinu konvertujícího enzymu [ACE])
- Arteriální trombotické příhody
- Krvácení a koagulopatie (včetně hemolytického uremického syndromu (HUS), trombotické trombocytopenické purpury (TTP) a trombotické mikroangiopatie – zvýšené riziko při souběžném používání cyklosporinu)
- Zácpa
- Kašel
- Diabetes mellitus
- Příjem
- Dušnost
- Embryonální a fetální toxicita
- Erytém
- Erytrodermie
- Bolest hlavy
- Trombóza hepatální tepny (HAT)
- Onemocnění jater (včetně hepatitidy a žloutenky)
- Hypersenzitivita na účinnou látku everolimus nebo na jiné deriváty rapamycinu
- Hypertenze
- Infekce (bakteriální, fungální, virální nebo protozoanové infekce, včetně infekcí s oportunistickými patogeny). Neopatie spojená s polyomavirem (PVAN), progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) vyvolaná virem JC, u pacientů léčených perorálně podávaným everolimem byly hlášeny fatální infekce a sepse
- Trombóza tepen a žil v ledvinách
- Změny laboratorních výsledků (zvýšená hodnota kreatininu v séru, proteinurie, hypokalcémie; hyperglykémie, dyslipidémie včetně hypercholesterolemie a hypertriglyceridémie; abnormální testy jaterních funkcí; snížení hladiny hemoglobinu, počtu lymfocytů, neutrofilů a destiček)
- Lymfom a rakovina kůže
- Mužská neplodnost
- Nepravdivost menstruace
- Nevolnost
- Neurotoxita (v kombinaci s cyklosporinem)
- Neinfekční pneumonitida (včetně intersticiálního onemocnění plic);
- Orální ulcerace
- Bolesti
- Pankreatitida
- Perikardiální efuze
- Periferní edém
- Pleurální efuze
- Pneumonie
- Pyrexie
- Vyrážka
- Renální selhání
- Infekce horních dýchacích cest
- Infekce močových cest
- Žilní tromboembolie
- Zvracení
- Komplikace při hojení ran (včetně infekce rány a lymfokély)

12.0 HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

Uživatel a/nebo pacient by měl hlásit jakoukoli závažnou událost, ke které došlo v souvislosti s lékovým koronárním stentem XIENCE PRO¹ s everolimem, s příslušným výrobcí a příslušnému orgánu evropského členského státu, ve kterém má uživatele a/nebo pacient sídlo.

13.0 SOUHRN BEZPEČNOSTNÍCH A KLINICKÝCH PARAMETRŮ

Souhrn údajů o bezpečnosti a klinických parametrech (SSCP) pro tento prostředek je k dispozici na adrese <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Vyhledávejte prostředek pomocí základního UDI-DI uvedeného v tabulce 1.1. Toto je umístění SSCP po spuštění Evropské databáze zdravotnických prostředků (EUDAMED).

14.0 VÝBĚR A LÉČBA PACIENTA

14.1 Individualizace léčby

Před použitím prostředku z řady XIENCE™ EECSS je třeba u každého pacienta zvážit výše popsaná rizika a přínosy. Při zvažování vhodnosti pacienta je nutné posoudit rizika vztahující se k protiděstickové léčbě. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům s nedávno prodláanou aktivní gastritidou nebo peptickým vředem.

Protiděstickové léky by se měly používat v kombinaci s XIENCE EECSS podle pokynů American College of Cardiology, American Heart Association, a Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (ACC/AHA/SCAI) a pokynů European Society of Cardiology (ESC). Při výběru vhodného režimu protiděstickové/antiagregační léčby doporučujeme zohlednit informace z rozsáhlé řady klinických studií XIENCE, aktuální literaturu o lékových stentech, aktuální doporučení a specifické potřeby konkrétního pacienta.

Je třeba dodržet aktuální doporučení pro ukončení léčby duální protiděstickové léčby (DAPT). Rozhodnutí o přerušení či ukončení DAPT léčby je zodpovědností ošetřujícího lékaře, který musí přihlídnout k individuálnímu stavu pacienta. V případě, že je nutné neočekávané přerušit či ukončit DAPT léčbu v době po jednom měsíci od implantace koronárního stentu XIENCE, data za dva roky z klinických hodnocení koronárního stentu XIENCE ukazují nízkou míru výskytu trombozy stentu, a nebylo pozorováno ani zvýšené riziko trombozy stentu. Řada stentů XIENCE navíc prokázala nízkou míru trombozy stentu od 1 do 6 měsíců u pacientů s HBR s 1měsíční (28denní) léčbou DAPT po PCI.

Je velmi důležité, aby pacient dodržoval doporučení k pooperační protiděstickové léčbě. Předčasné ukončení předepsané antiagregační léčby může mít za následek vyšší riziko trombozy, infarktu myokardu nebo smrti. Pokud se u pacienta předpokládá chirurgický nebo stomatologický výkon vyžadující předčasné ukončení protiděstickové léčby, musí lékař spolu s pacientem před PCI posoudit, zda je použití stentu uvolňujícího léčivé látky a související doporučená protiděsticková léčba vhodnou PCI volbou. Pokud potřeba chirurgického nebo stomatologického výkonu vyvstane až po PCI, je nutné posoudit přínos výkonu v porovnání s rizikem při předčasném ukončení protiděstickové léčby.

U pacientů, jejichž protiděstickovou léčbu je nutné předčasné ukončit kvůli masivnímu krvácení, je nutné pečlivě sledovat známky možné srdeční příhody a po jejich stabilizaci je na základě posouzení ošetřujícího lékaře nutné protiděstickovou léčbu co nejdříve obnovit.

15.0 INFORMACE O KLINICKÉM POUŽITÍ

15.1 Kontrola před použitím

1. Před otevřením pečlivě prohleďte sterilní obal a zkontrolujte sterilní bariéru, zda není poškozená. Pokud byla narušena celistvost sterilního obalu, výrobek nepoužívejte.
2. Výrobek nepoužívejte po uplynutí data spotřeby.
3. Otevřete fóliový sáček a vyjměte vnitřní kapsu.
- Poznámka:** Vnější strana vnitřní kapsy **NENÍ** sterilní. Otevřete vnitřní kapsu a aseptickou technikou posuňte nebo vyjměte produkt do sterilní oblasti.
4. Před použitím prostředku XIENCE PRO™ s EECSS opatrně vyjměte systém z obalu a prohleďte, zda nevykazuje známky ohnutí, zlomení nebo jiného poškození. Zkontrolujte, zda stent nezasaahuje za RTG kontrastní značky balonku. Pokud zjistíte jakékoli závady, výrobek nepoužívejte. Se stentem nemanipulujte a nedotýkejte se jej, protože to může způsobit poškození potahu, kontaminaci nebo uvolnění stentu ze zaváděcího balonku.

Poznámka: Pokud kdykoli během používání XIENCE PROS EECSS dojde k ohnutí nebo zlomení proximálního tubusu z nerezové oceli, katetr nepoužívejte.

15.2 Potřebný materiál

- Vhodný arteriální sheath
- Vhodné vodič katetry
- 2–3 stříkačky (1–20 ml)
- 1000 /500 ml heparinovaného fyziologického roztoku (HepFR)
- Rotacíni hemostatický ventil s minimálním vnitřním průměrem 2,44 mm (0,096 palce)
- Vodič drát 0,014" (0,36 mm) x 175 cm (min. délka)
- Rotátor
- Zaváděč vodičho drátu
- Kontrastní látka ředěná heparinovaným fyziologickým roztokem 1:1
- Inflační zařízení
- Predilatační balónek pro angioplastiku o vhodné velikosti
- Postdilatační nepodajný balónek při angioplastice o vhodné velikosti
- Tricestry uzavírací kohout
- Vhodné antiagregační a antiagregační léky

15.3 Příprava

15.3.1 Odstránění obalu

Poznámka: Plastový obal není sterilní bariérou. Sterilní bariéru tvoří vnitřní sáček (kapsa) uvnitř plastového obalu. Za sterilní lze považovat pouze obsah vnitřního sáčku. Vnější strana vnitřní kapsy **NENÍ** sterilní.

1. Opatrně vyjměte zaváděcí systém z ochranné trubice, abyste jej mohli připravit. Pokud používáte rychlovýměnný systém (označení „RX“), dávejte pozor, aby během vyjímání nedošlo k zlomení nebo ohnutí hypodermální trubičky.
2. Odstraňte mandrén výrobku a sheath stentu tak, že jednou rukou uchopíte katetr těsně proximálně za stentem (v místě připojení proximálního balonku) a druhou rukou uchopíte chránič stentu, který opatrně odstraníte narem distálním směrem. Pokud během odstraňování mandrénu a pouzdra stentu narazíte na nevykylující odpor, tento výrobek nepoužívejte a vyměřte jej za jiný. Nepoužité výrobky vraťte podle pokynů pro vrácení.

15.3.2 Propíchlutí lumen vodičho drátu

1. Propíchlutě lumen vodičho drátu heparinovaným fyziologickým roztokem, až začne vytékat ze zářezu na výstupu vodičho drátu.

Poznámka: Během propíchlutí lumen vodičho drátu nemanipulujte se stentem, protože by se tím mohlo porušit upevnění stentu na balonku.

¹ SmPC Certican[®] VB, SmPC Afinitor[®] VB, SmPC Votubia[®] VB, štítek Afinitor[®] USA a štítek Zortress[®] USA. Aktuální verze těchto SmPC/stítků najdete na stránkách www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu a www.fda.gov.

15.3.3 Příprava zaváděcího systému

- Napilte inflační zařízení/strikačku naředěnou kontrastní látkou.
- Napřete inflační zařízení/strikačku k uzavíracímu ventilu; připojte jej i k inflačnímu potrubí výrobku. Při připojování inflačního zařízení/strikačky neohýbejte hypotrubici výrobku.
- Zaváděcí systém uveďte do vislé polohy špičkou dolů.
- Otevřete uzavírací kohout zaváděcího systému; po dobu 30 sekund vyvíjejte podtlak; uvolněte do neutrální polohy, aby se naplnila kontrastní látka.
- Uzavírete uzavírací kohout k zaváděcímu systému; odstraňte z inflačního zařízení/ strikačky veškerý vzduch.
- Opakujte kroky 3 až 5, dokud neodstraníte všechny vzduch. Jsou-li v systému stále bublinky, výrobek nepoužívejte.
- Pokud jste použili strikačku, připojte připravené inflační zařízení na uzavírací kohout.
- Otevřete uzavírací kohout do zaváděcího systému.
- Ponechte v neutrální poloze.

Poznámka: Při zavádění zaváděcího systému do cévy na něj neaplikujte podtlak. Mohlo by dojít k uvolnění stentu z balonku.

Poznámka: Je-li v tubusu vidět vzduch, opakujte kroky 3 až 5 části 15.3.3 Příprava zaváděcího systému, abyste zabránili nerovnoměrné expanzi stentu.

15.4 Postup zavedení

- Připravte místo vstupu do cévy podle standardní praxe.
- Při rozhodování o predilataci léze balonkem odpovídající velikosti je nutné vycházet z charakteristiky pacienta i léze.**Provádí-li se predilatace**, omezte její délku na nezbytné minimum, aby balonek PTCa nezpůsobil poranění okolní části cévy mimo hranice stentu XIENCE PRO^S.
- U dlouhých lézí upravte velikost stentu tak, aby odpovídala průměru nejdistálnější části cévy.

Poznámka: Pokud se rozhodujete mezi dvěma průměry stentu v úzkých lézích, vyberte stent s menším průměrem a proveďte naplnění. Informace o shodě viz štítek výrobku.

- Na inflačním zařízení připojeném k zaváděcímu systému udržujte neutrální tlak. Otevřete rotační hemostatický ventil do maximální otevřené polohy.
- Zaváděcí systém zaveďte na proximální část vodícího drátu a současně udržujte polohu vodícího drátu napříč cílovou lézi.
- Opatrně zasouvejte zaváděcí systém do vodícího katetru a přes vodící drát do cílové léze. Pokud používáte rychlovýměnný systém (RX), udržujte hypotrubici rovně. Před posunutím systému stentu do koronární tepny zajištěte stabilitu vodícího katetru.

Poznámka: Pokud předtím, než stent vystoupí z vodícího katetru, narazíte na neobyčejný odpor, nezávadějte stent dále násilím. Odpor může ukazovat na problém, a použití nadměrné síly může vést k poškození nebo k uvolnění stentu. Udržujte polohu vodícího drátu v lézi a vyjměte zaváděcí systém a vodící katetr jako jeden celek.

- Pod přímou skiaskopickou vizualizací umístěte zaváděcí systém přes vodící drát do cílové léze. Pomocí RTG kontrastních značek balonku umístěte stent přes lézi. Proveďte angiografickou kontrolu správné polohy stentu. Pokud pozice stentu není optimální, je třeba stent opatrně přemístit nebo vyjmout (viz část 15.6 Postup vyjímání). Značky na balonku označují okraje stentu a ramena balonku. Pokud není stent správně umístěn v cílové lézi, nesmí se provést jeho expanze.

Poznámka: Pokud je nutné stent vyjmout ještě před zavedením, ujistěte se, že je vodící katetr umístěn v jedné línii se zaváděcím systémem stentu, a opatrně zatáhnete zaváděcí systém stentu do vodícího katetru. Pokud během zatahování stentu do vodícího katetru narazíte na neobyčejný odpor, je nutné zaváděcí systém stentu vyjmout i s vodícím katetrem jako jeden celek. To je třeba provést za přímé vizualizace pomocí skiaskopie.

- Utáhněte rotační hemostatický ventil. Stent je nyní připraven k zavedení.

15.5 Postup rozvinutí

UPOZORNĚNÍ: Viz tabulka 1-3: Specifikace prostředku *in vitro* pro průměr stentu, jmenovitý tlak a RBP.

- Před rozvinutím znovu ověřte správnou polohu stentu vzhledem k cílové lézi pomocí RTG kontrastních značek balonku.
- Rozvíte stent pomalým zvyšováním tlaku v zaváděcím systému rychlostí o 2 atm každých 5 sekund, až do úplné expanze stentu. Zcela expandujte stent naplněním minimálně na nominální tlak. Přijátá praxe se obecně zaměřuje na počáteční tlak rozvinutí, kterým by se dosáhlo poměru vnitřního průměru stentu přibližně 1,1násobku průměru referenční cévy.
- U dlouhých lézí upravte velikost stentu tak, aby odpovídala průměru nejdistálnější části cévy, a stent expandujte minimálně při nominálním tlaku. Udržujte tlak po dobu 30 sekund. Podle potřeby je možné zaváděcí systém opětovně nebo více natlačovat, aby se zajistil úplný kontakt stentu se stěnou tepny.
- Udržujte tlak po dobu 30 sekund, aby se stent zcela rozvinul. Expanzi stentu je třeba sledovat pomocí skiaskopie, aby bylo možné správně odhadnout optimální průměr stentu vzhledem k proximálnímu a distálnímu průměru nativní koronární tepny (průměrem referenční cévy). Aby se stent optimálně rozvinul a správně aponoval, musí být v úplném kontaktu se stěnou tepny.

Poznámka: Viz část 15.6 Postup vyjímání, kde najdete pokyny k vyjímání zaváděcího systému stentu.

- Podle potřeby je možné zaváděcí systém opětovně nebo více natlačovat, aby se zajistil úplný kontakt stentu se stěnou tepny.

Poznámka: Nepřekračujte tlak RBP, označený na štítku výrobku, který je 16 atm (1621 kPa).

- Stentem XIENCE PRO^S úplně pokryjte celou lézi a oblast ošetřeno balonkem (včetně disekcí); stent musí dostatečně přesahovat na zdravou tkáň proximálně i distálně od léze.
- Vyprázdněte balonek nastavením podtlaku na inflačním zařízení na dobu 30 sekund. Před pokusem o posunutí zaváděcího systému ověřte, že byl balonek zcela vypuštěn. Pokud během vyjímání zaváděcího systému stentu pocítíte neobyčejný odpor, věnujte zvláštní pozornost poloze vodícího katetru.

Poznámka: Viz část 15.6 Postup vyjímání, kde najdete pokyny k vyjímání zaváděcího systému stentu.

- Potvrďte pozici a rozvinutí stentu pomocí standardních angiografických metod. K dosažení optimálních výsledků musí být stentem pokryta celá stenóza tepny. Expanzi stentu je třeba sledovat pomocí skiaskopie, aby bylo možné správně odhadnout optimální průměr expandovaného stentu vzhledem k proximálnímu a distálnímu průměru koronární tepny. Pro optimální expanzi musí být stent v úplném kontaktu se stěnou tepny. Kontakt stentu a stěny cévy se musí ověřit běžným angiografickým vyšetřením, intravaskulárním ultrazvukem (IVUS) nebo optickou koherentní tomografií (OCT).

- Pokud velikost zavedeného stentu stále neodpovídá průměru referenční cévy, je možno k další expanzi stentu použít větší balonek. Pokud iniciální vzhled die angiografie není optimální, je možno stent dále expandovat pomocí jiného dilatačního katetru s nízkoprofilovým, vysokotlakým a nekompatibilním balonkem. V takovém případě protáhnete stentem opatrně povolený vodící drát tak, aby se nenařušila geometrie stentu. Rozvinutý stent nesmí být ponecháný nedostatečně dilatovaný.

UPOZORNĚNÍ: Nedílatujte stent nad následující meze:

Jmenovitý průměr stentu	Limit dilatace
2,0 mm – 3,25 mm	3,75 mm
3,5 mm – 4,0 mm	5,5 mm

- Pokud je pro pokrytí léze a oblasti ošetřené balonkem zapotřebí více než jeden stent XIENCE PRO^S, doporučuje se, aby se stenty adekvátně překrývaly, aby se zabránilo možnosti restenózy mezery. Aby se zajistilo, že mezi stenty nebudou žádné mezery, měly by být pruhy balonkových značek druhého stentu XIENCE PRO^S umístěny uvnitř zavedeného stentu před expanzí.
- Znovu ověřte pozici stentu a zkontrolujte výsledky angiografického vyšetření. Opakujte plnění, dokud nedosáhnete optimálního rozvinutí stentu.

15.6 Postup vyjímání

Vyjímání zaváděcího katetru stentu ze zavedeného stentu:

- Vypustíte balonek za použití podtlaku prostřednictvím inflačního zařízení. Vypuštění větších a delších balonků bude trvat déle (až 30 sekund) než vypuštění menších a kratších balonků. Zkontrolujte vyprázdnění balonku skiaskopicky a vyčkejte ještě 10–15 sekund.
- Nastavte inflační zařízení na „podtlak“ nebo na „neutrální tlak“.
- Stabilizujte polohu vodícího katetru těsně mimo koronární ústí a ukoťvete jej na místě. Udržujte polohu vodícího drátu ve stentovaném segmentu.
- Opatrně vyjímajte zaváděcí systém stentu pomalým a stálým tlakem.
- Utáhněte rotační hemostatický ventil.

Pokud během vyjímání zaváděcího katetru stentu narazíte na odpor, zkuste balonek složit znovu a lépe podle následujících kroků:

- Znovu naplňte balonek na jmenovitý tlak.
- Opakujte výše uvedené kroky 1 až 5.

Kontrola zavedení stentu po vyjmutí zaváděcího systému stentu:

- Potvrďte pozici a rozvinutí stentu pomocí standardních angiografických metod. K dosažení optimálních výsledků musí být stentem pokryta celá stenóza tepny. Expanzi stentu je třeba sledovat pomocí skiaskopie, aby bylo možné správně odhadnout optimální průměr expandovaného stentu vzhledem k proximálnímu a distálnímu průměru koronární tepny. Pro optimální expanzi musí být stent v úplném kontaktu se stěnou tepny. Kontakt stentu a stěny cévy se musí ověřit běžným angiografickým vyšetřením, intravaskulárním ultrazvukem (IVUS) nebo optickou koherentní tomografií (OCT).
- Pokud je pro pokrytí léze a oblasti ošetřené balonkem zapotřebí více než jeden stent XIENCE PRO^S, doporučuje se, aby se stenty adekvátně překrývaly, aby se zabránilo možnosti restenózy mezery.
- Aby se zajistilo, že mezi stenty nebudou žádné mezery, měly by být pruhy balonkových značek druhého stentu XIENCE PRO^S umístěny uvnitř zavedeného stentu před expanzí.
- Znovu ověřte pozici stentu a zkontrolujte výsledky angiografického vyšetření stentované oblasti. Opakujte plnění, dokud nedosáhnete optimálního rozvinutí stentu. Je-li nutná další dilatace, zkontrolujte, zda se konečný průměr stentu shoduje s průměrem referenční cévy. Zkontrolujte, zda je stěna stentu v kontaktu se stěnou tepny.

15.7 Dilatace segmentů stentu po rozvinutí

- Dbejte na to, aby stent nežádal nedostatečně dilatovaný.
- Pokud velikost zavedeného stentu stále neodpovídá průměru cévy nebo pokud není dosaženo úplného kontaktu, je možné k další expanzi stentu použít větší balonek. Stent je možné dále expandovat pomocí jiného dilatačního katetru s nízkoprofilovým, vysokotlakým a nekompatibilním balonkem. V takovém případě protáhnete stentem opatrně povolený vodící drát tak, aby se stent neuvolnil. Balonek je třeba umístit do středu stentu, přičemž balonek nesmí přesahovat za stentovanou oblast.

UPOZORNĚNÍ: Nedílatujte stent nad limity uvedené v části 15.5 Postup rozvinutí.

15.8 Karta implantátu pacienta

Lékař nebo zdravotnické centrum provede na kartě implantátu pacienta následující kroky:

- Na kartě implantátu (zadní část karty) vyplňte identifikaci pacienta (přední část karty), informace o zdravotnickém zařízení nebo lékaři, adresu, kontaktní telefon a datum implantace.
- Na kartu nalepte odlepovací nálepky ze štítku produktu.

Před propuštěním musí být pacientovi předána celá karta implantátu pacienta.

16.0 ŘADA KLINICKÝCH STUDIÍ SPIRIT A XIENCE

Výrobek XIENCE PRO™ S EECSS vychází z předchozích produktů XIENCE V™ EECSS, XIENCE PRIME™ EECSS, XIENCE Xpedition™ EECSS a XIENCE Alpine™ EECSS.

XIENCE PRO^S EECSS používá podobnou platformu stentu, identickou formulaci lékového povlaku, identický základní lékový náter, podobný nominální celkový obsah léčiva a identické balonkové materiály kontaktující stent jako XIENCE PRIME EECSS, XIENCE Xpedition EECSS a XIENCE Alpine EECSS.

XIENCE PRO^S EECSS se liší od systému XIENCE Alpine EECSS zaváděcím systémem stentu. Zaváděcí systém stentu XIENCE Skypoint využívá stejný princip činnosti a materiály jako ostatní stentové systémy Abbott RX a koronární dilatační katetry.

Ve srovnání s XIENCE V EECSS a XIENCE PRIME EECSS má XIENCE PRO^S EECSS stejnou bezpečnostní specifikaci stentu, stejné umístění stentu na balonku mezi značkami balonku, podobný profil vstupu hrotu a podobnou délku zúžení pro stent XIENCE PRO^S velikosti do délky 28 mm. Vzhledem k podobné povaze stentu XIENCE PRO^S jako u stentů XIENCE PRIME a XIENCE V lze předpokládat, že parametry XIENCE PRO^S EECSS budou podobné parametrům XIENCE V a XIENCE PRIME. Proto jsou v této části uvedena souhrnná data klinických hodnocení pro prostředky XIENCE V a XIENCE PRIME.

16.1 Klinická hodnocení před uvedením na trh

Základní bezpečnost a účinnost stentu XIENCE V byla stanovena na základě řady klinických hodnocení provedených před uvedením zařízení na trh. V pivotním randomizovaném klinickém hodnocení (RCT) SPIRIT III se potvrdila non-inferiorita stentů XIENCE V v porovnání se stentem TAXUS® Express[®] (stent TAXUS). Hodnocení SPIRIT IV je prospektivní, randomizované, aktivně kontrolované, jednoduše zaslepené multicentrické hodnocení stentu XIENCE V v porovnání se stentem TAXUS Express (stent TAXUS) při léčbě až tří lézí *de novo* o délce

≤ 28 mm u nativních koronárních tepen s RVD ≥ 2,5 mm až ≤ 4,25 mm. Studie SPIRIT IV prokázala superioritu stentu XIENCE V ve srovnání se stentem TAXUS Express. Registr SPIRIT Small Vessel (SV) je prospektivní, otevřená, multicentrická studie registrového typu s jedním ramenem, která prokázala bezpečnost a účinnost stentu XIENCE V o průměru 2,25 mm. SPIRIT PRIME je prospektivní, otevřená, multicentrická nerandomizovaná klinická hodnocení se dvěma rameny, ve kterých byly použity běžné velikosti systémů stentu XIENCE PRIME a XIENCE PRIME LL. Tato studie prokázala bezpečnost a účinnost stentů XIENCE PRIME a XIENCE PRIME LL. V tabulkách 16.1-1 až 16.1-4 jsou uvedeny plány hodnocení, angiografické výsledky (u studií, které vyžadovaly angiografická kontrolní vyšetření) a hlavní klinické výstupy po 1 roce a výstupy poslední kontroly (v tomto pořadí).

Tabulka 16.1-1: Návrhy klinických studií pro XIENCE V řady SPIRIT (před uvedením na trh)					
	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	Registr SPIRIT Small Vessel	Klinické hodnocení SPIRIT PRIME	
				Registr běžných velikostí	Registr dlouhých lézí
Typ/návrh studie	• Multicentrická • Randomizovaná • Jednoduše zaslepená • S aktivní kontrolou	• Multicentrická • Randomizovaná • Jednoduše zaslepená • S aktivní kontrolou	• Multicentrická • Otevřená • S jedním ramenem	• Multicentrická • Otevřená • S jedním ramenem	• Multicentrická • Otevřená • S jedním ramenem
Počet zařazených subjektů	Celkem: 1002 XIENCE V: 668 Kontrola TAXUS Express: 334	Celkem: 3690 XIENCE V: 2460 Kontrola TAXUS Express: 1230 ¹	Celkem: 150 2,25 mm XIENCE V	Celkem: 400 XIENCE PRIME	Celkem: 100 XIENCE PRIME
Léčba	Až dvě léze <i>de novo</i> v různých epikardiálních cévách	Až tři léze <i>de novo</i> , maximálně dvě léze na epikardiální cévu	Až dvě léze <i>de novo</i> v různých epikardiálních cévách	Až dvě léze <i>de novo</i> v různých epikardiálních cévách	Až dvě léze <i>de novo</i> v různých epikardiálních cévách
Velikost léze	RVD: ≥ 2,5 ≤ 3,75 mm Délka: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm ² Délka: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,25 < 2,50 mm Délka: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Délka: ≤ 22 mm	XIENCE PRIME CS: RVD: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Délka: ≤ 22 mm XIENCE PRIME LL: RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm Délka: > 22 mm a ≤ 32 mm
Primární cíl	Pozdní trombóza v segmentu za 240 dnů	Ischemii způsobené selhání v cílové lézi v 1 roce (složený výskyt srdeční smrti, IM související s cílovou cévou nebo TLR pro ischemii)	TLF (selhání v cílové lézi) po 1 roce	TLF (selhání v cílové lézi) po 1 roce	TLF (selhání v cílové lézi) po 1 roce
Souběžný primární cíl	TVF za 270 dnů	Žádné	Žádné	Žádné	Žádné
Klinické kontroly	30, 180, 240, 270 dnů, 1 až 5 roků	30, 180, 270 dnů, 1 až 3 roky	30, 240 dnů, 1 až 3 roky	30, 180 dnů, 1 až 3 roky	30, 180 dnů, 1 až 3 roky
Angiografické kontroly	240 dnů (N = 564)	Žádné	240 dnů (N = 69)	Žádné	Žádné

¹ Ve větši se stentem TAXUS byl 1 subjekt, který obdržel 1 stent TAXUS[®] Liberté[®].
² RVD ≥ 2,5 mm až ≤ 3,75 mm a velikost stentu až 3,5 mm, dokud nebude na trhu dostupný TAXUS 4,0 mm.

Tabulka 16.1-2: Výsledky angiografických vyšetření řady klinických hodnocení SPIRIT (před uvedením na trh)			
Výsledky angiografických vyšetření	SPIRIT III RCT 240 dnů		SPIRIT Small Vessel 240 dnů
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	2,25 mm XIENCE V (N = 69) (M = 69)
Pozdní trombóza ve stentu (mm)	0,16 ± 0,41 (342)	0,30 ± 0,53 (158)	0,20 ± 0,40 (52)
Pozdní trombóza v segmentu (mm)	0,14 ± 0,39 (343)	0,26 ± 0,46 (158)	0,16 ± 0,41 (52)
Binární restenóza ve stentu	2,3% (8/343)	5,7% (9/158)	3,8% (2/52)
Binární restenóza v segmentu	4,7% (16/344)	8,9% (14/158)	9,6% (5/52)

Poznámky:
– Údaje jsou uvedeny jako průměrná hodnota (mm) ± standardní odchylka (SD) nebo jako % (n/N).
– N je celkový počet pacientů. M je celkový počet lézí.
– SPIRIT III a SV 240 dnů mají u termínu kontrol toleranci (240 + 28 dnů).

Tabulka 16.1-3: Klinické výsledky prvního roku řady klinických hodnocení SPIRIT (před uvedením na trh)							
	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT Small Vessel	Klinické hodnocení SPIRIT PRIME	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Registr běžných velikostí (N = 401)	Registr dlouhých lézí (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)	Není k dispozici	Není k dispozici
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)
Všechna úmrtí	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)
Srdeční smrt	0,4 % (10/2416)	0,4 % (5/1195)	0,8 % (5/657)	0,9 % (3/320)	1,5 % (2/136)	0,3 % (1/399)	0,0 % (0/104)
IM	1,9 % (45/2416)	3,1 % (37/1195)	2,7 % (18/655)	4,1 % (13/319)	1,5 % (2/136)	1,8 % (7/399)	4,8 % (5/104)
Srdeční smrt nebo IM	2,2 % (54/2416)	3,3 % (39/1195)	3,4 % (22/655)	4,7 % (15/319)	2,9 % (4/136)	2,0 % (8/399)	4,8 % (5/104)
TLR pro ischemii	2,3 % (56/2416)	4,6 % (55/1195)	3,4 % (22/655)	5,6 % (18/319)	5,1 % (7/136)	2,5 % (10/399)	2,9 % (3/104)
TVR pro ischemii (mimo cílovou lézi)	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)
Trombóza stentu							
ARC (definitivní/ pravděpodobná)	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 (definitivní)	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)

Poznámky:
– Všechna čísla v této tabulce odpovídají počtu pacientů. Pacient je započítán pro každou událost a každé časové období pouze jedenkrát.
– Do ročních údajů všech hodnocení se počítají i hodnoty za okno tolerance (365 + 28 dnů).
– TLF zahrnuje srdeční smrt, IM související s cílovou cévou a TLR pro ischemii. Ve studiích SPIRIT SV a PRIME byla namísto definice „TLR pro ischemii“ použita definice „klinicky indikovaná TLR“.
– TVF zahrnuje srdeční smrt, IM, TLR a TVR pro ischemii necílové léze. Ve studiích SPIRIT SV a PRIME byla namísto definice „TLR a TVR pro ischemii“ (použité ve studiích SPIRIT II, SPIRIT III a SPIRIT IV) použita definice „klinicky indikovaná TLR a TVR“.
– K MACE patří srdeční smrt, IM a TLR pro ischemii.

Tabulka 16.1-4: Hlavní klinické výsledky posledního sledování řady klinických hodnocení SPIRIT (před uvedením na trh)

	SPIRIT IV 3 roky		SPIRIT III RCT 5 roků		SPIRIT Small Vessel 2 roky	Klinické hodnocení SPIRIT PRIME 1 rok	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Registr běžných velikostí (N = 401)	Registr dlouhých lézí (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)	Není k dispozici	Není k dispozici
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)
Všechna úmrtí	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)
Srdeční smrt	1,4 % (34/2348)	1,9 % (22/1158)	2,7 % (17/621)	4,3 % (13/300)	1,5 % (2/133)	0,3 % (1/399)	0,0 % (0/104)
IM	3,1 % (73/2348)	4,7 % (55/1158)	4,6 % (28/605)	7,0 % (20/286)	1,5 % (2/133)	1,8 % (7/399)	4,8 % (5/104)
Srdeční smrt nebo IM	4,5 % (105/2348)	6,0 % (70/1158)	7,1 % (43/605)	11,2 % (32/286)	3,0 % (4/133)	2,0 % (8/399)	4,8 % (5/104)
TLR pro ischemii	6,3 % (148/2348)	7,9 % (92/1158)	8,9 % (54/605)	12,9 % (37/286)	5,3 % (7/133)	2,5 % (10/399)	2,9 % (3/104)
TVR pro ischemii (mimo cílovou lézi)	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)
Trombóza stentu							
ARC (definitivní/ pravděpodobná)	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 (definitivní)	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)

Poznámky:

– Všechna čísla v této tabulce odpovídají počtu pacientů. Pacient je započítán pro každou událost a každé časové období pouze jedenkrát.

– Do údajů všech hodnocení se počítají i hodnoty za okno tolerance + 28 dnů.

– TLF zahrnuje srdeční smrt, IM související s cílovou cévou a TLR pro ischemii. Ve studiích SPIRIT SV a PRIME byla namísto definice „TLR pro ischemii“ použita definice „klinicky indikovaná TLR“.

– TVF zahrnuje srdeční smrt, IM, TLR a TVR pro ischemii necílové léze.

– K MACE patří srdeční smrt, IM a TLR pro ischemii.

16.2 Klinická hodnocení po uvedení na trh

Studie XIENCE V USA je prospektivní, multicentrická studie prováděná po uvedení výrobku na trh podle nařízení FDA, a to k posouzení trvalé bezpečnosti a účinnosti XIENCE V EECSS v podmínkách skutečného použití po uvedení na trh v USA a také k podpoření iniciativy FDA k ověření duální antiagregační léčby (DAPT). Cílem SPIRIT V Single Arm Study (SAS) bylo pokračovat v hodnocení vykonnosti stentů XIENCE V EECSS při léčbě pacientů s lézemi *de novo* koronárních tepen. XIENCE V India je prospektivní, otevřený, multicentrický, observační registr s jedním ramenem k posouzení trvalé bezpečnosti a účinnosti stentu XIENCE V EECSS v podmínkách praktického použití v Indii. V tabulkách 16.2-1 až 16.2-2 jsou uvedeny plány klinických hodnocení a hlavní klinické výstupy po 1 roce nebo od poslední kontroly (v tomto pořadí).

Výsledky těchto klinických hodnocení provedených po uvedení zařízení na trh prokazují bezpečnost a účinnost stentu XIENCE V EECSS v reálné praxi. Navíc bylo u pacientů s onemocněním koronárních tepen se stentem XIENCE V EECSS hlášeno klinické zlepšení zdravotního stavu (včetně zvýšení kvality života, poklesu četnosti vyskytu a stabilizace anginy pectoris a zmírnění fyzického omezení) po 6 měsících a toto zlepšení trvalo po dobu 1 roku.

Tabulka 16.2-1: Návrhy programů klinických hodnocení SPIRIT a XIENCE V (po uvedení na trh)

	XIENCE V USA kohorta fáze I	XIENCE V USA kohorta dlouhodobého sledování	XIENCE V USA kohorta AV-DAPT	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India
Typ/návrh studie	- Multicentrická - Prospektivní - S jedním ramenem	- Multicentrická - Prospektivní - S jedním ramenem	- Multicentrická - Randomizovaná - Dvojitě zaslepená - Kontrolovaná placebem	- Multicentrická - Prospektivní - S jedním ramenem	- Multicentrická - Prospektivní - S jedním ramenem
Počet zařazených subjektů	8040	4663	868	2663	977
Léčba	Podle standardní péče pracoviště	Podle standardní péče pracoviště	Pacienti byli randomizováni k léčbě thienopyridinem nebo placebem po dobu dalších 18 měsíců spolu s aspirinem.	Maximálně jedna cílová léze <i>de novo</i> v nativní cévě na hlavní epikardiální cévu nebo boční větev (bez předchozí implantace stentu a bez předchozí brachyterapie) max. 4 plánované EES	Podle standardní péče pracoviště
Velikost léze	Bez angiografických omezení			RVD = ≥ 2,25 ≤ 4,0 mm Délka ≤ 28 mm podle vizuálního odhadu	Bez angiografických omezení
Primární cíl	Definitivní a pravděpodobná trombóza stentu podle ARC až do 1 roku	Potvrzená a pravděpodobná trombóza stentu podle ARC v 1. až 5. roce	MACE (složený ze všech úmrtí, IM a mrtvic) 12–33 měsíců	Složený výskyt všech úmrtí, IM, TVR do 30 dnů	ARC ST (definitivní/ pravděpodobná) 1 rok a poté jednou ročně po dobu 3 let
Souběžný primární cíl	Srdeční smrt nebo jakýkoli IM v 1 roce	Srdeční smrt nebo jakýkoli IM od 1. až do 5. roku	Definitivní a pravděpodobná ST podle ARC, 12–33 měsíců	Žádné	Srdeční smrt nebo jakýkoli IM v 1 roce
Klinické kontroly	14, 30, 180 dnů a 1 rok	2, 3 a 4 roky	15, 24, 30 a 33 měsíců	30 dnů a 1 a 2 roky	Po 14, 30, 180 dnech a po 1, 2 a 3 letech
Angiografické kontroly	Žádné	Žádné	Žádné	Žádné	Žádné

Tabulka 16.2-2: Hlavní klinické výsledky programu hodnocení SPIRIT a XIENCE V (po uvedení na trh)					
	XIENCE V USA fáze I	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V India	
	1 rok	1 rok	2 roky	1 rok	2 roky
	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)	Není k dispozici	Není k dispozici	Není k dispozici	Není k dispozici
Všechna úmrtí, IM (ARC) a TVR	Není k dispozici	7,04 % (185/2627)	10,34 % (265/2562)	Není k dispozici	Není k dispozici
Srdeční smrt nebo IM (ARC)	7,2 % (545/7522)	4,23 % (111/2627)	5,74 % (147/2562)	1,9 % (19/986)	2,8 % (26/942)
Srdeční smrt nebo IM	3,3 % (249/7505)	Není k dispozici	Není k dispozici	Není k dispozici	Není k dispozici
TLR	4,6 % (349/7522)	1,90 % (50/2627)	3,04 % (78/2562)	1,2 % (12/986)	1,5 % (14/942)
TVR, jiné než TLR	2,3 % (176/7522)	1,45 % (38/2627)	2,26 % (58/2562)	0,1 % (1/986)	0,1 % (1/942)
Všechna úmrtí	2,6 % (194/7522)	1,71 % (45/2627)	2,97 % (76/2562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Srdeční smrt	1,4 % (108/7522)	1,10 % (29/2627)	1,87 % (48/2562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Všechny IM (ARC)	6,3 % (475/7522)	3,54 % (93/2627)	4,45 % (114/2562)	1,3 % (13/986)	1,6 % (15/942)
Všechny IM	2,2 % (162/7505)	Není k dispozici	Není k dispozici	Není k dispozici	Není k dispozici
Trombóza stentu					
ARC (definitivní/pravděpodobná)	0,81 % (60/7380)	0,65 % (17/2607)	0,79 % (20/2523)	0,51 % (5/986)	0,53 % (5/939)
ARC (definitivní)	0,54 % (40/7380)	Není k dispozici	Není k dispozici	0,41 % (4/986)	0,43 % (4/939)

- Poznámky:**
- Všechna čísla v této tabulce odpovídají počtu pacientů. Pacient je započítán pro každou událost a každé časové období pouze jedenkrát.
 - Do údajů hodnocení XIENCE V USA po 1 roce se počítají i hodnoty 42denního okna nebo do data randomizace, pokud nastane dříve než po 407 dnech pro zařazení do druhé fáze. Do údajů hodnocení XIENCE V India po 1 roce se počítají i hodnoty 47denního okna. Do údajů hodnocení SPIRIT V po 1. roce se počítají i hodnoty 28denního okna.
 - Do údajů hodnocení SPIRIT V po 2. roce se počítají i hodnoty 28denního okna. Do údajů hodnocení XIENCE V India po 2. roce se počítají i hodnoty 47denního okna.
 - Do TLF (ARC) patří srdeční smrt, IM související s cílovou cévou (podle definice ARC) a klinicky indikovaná TLR. Do TLF patří srdeční smrt, IM související s cílovou cévou (podle definice protokolu) a klinicky indikovaná TLR.

16.3 Indikace DAPT v délce jednoho měsíce (28 dní)

Bezpečnost stentu XIENCE u pacientů s vysokým rizikem krvácení (HBR) s 1měsíční (28denní) duální protidestičkovou léčbou (DAPT) po PCI byla stanovena ve studii XIENCE 28. Studie XIENCE 28 je prospektivní multicentrická otevřená nerandomizovaná studie s jedním ramenem hodnotící bezpečnost 1měsíční (28denní) duální protidestičkové léčby (DAPT) u pacientů s vysokým rizikem krvácení (HBR) podstupujících PCI se stentem XIENCE. Pacienti byli způsobilí pro zařazení do studie XIENCE 28, pokud splňovali klinická kritéria indikující HBR a pokud podle názoru doporučujícího lékaře riziko velkého krvácení s déle než 1měsíční léčbou DAPT prevažovalo nad antitrombotickým přínosem. Aby byli pacienti považováni za HBR, museli splňovat alespoň jedno z následujících kritérií: a) věk ≥ 75 let; b) klinická indikace pro chronickou (nejméně 6měsíční) antikoagulační léčbu; c) anamnéza závažného krvácení vyžadujícího lékařskou péči do 12 měsíců od indexace; d) anamnéza mrtvice (ischemické nebo hemoragické); e) renální nedostatečnost (kreatinin ≥ 2,0 mg/dl) nebo selhání (dependentní na dialýze); f) systémová onemocnění spojená se zvýšeným rizikem krvácení (např. hematologické poruchy, včetně anamnézy nebo současné trombocytopenie definované jako počet krevních destiček < 100 000/mm³ nebo jakákoli známá porucha srážlivosti spojená se zvýšeným rizikem krvácení); g) anémie s hemoglobinem < 11 g/dl. Stent XIENCE byl implantován podle standardní péče pracoviště. Nebylo stanoveno žádné angiografické omezení délky léze, ale nejdelší povolený stent XIENCE ve studii byl 38 mm. Klinické kontroly se provádí po 1 měsíci, 3 měsících, 6 měsících a 12 měsících.

Studie XIENCE 28 se skládala z 58 pracovišť ve Spojených státech a Kanadě (XIENCE 28 USA) a 52 pracovišť mimo USA (studie XIENCE 28 Global zahrnovala pracoviště v Evropě a Asii). Celkem 1605 pacientů s HBR podstoupilo PCI se stentem XIENCE a první měsíc (28 dní) po indexaci podstoupili léčbu DAPT (aspirin + inhibitor receptoru P2Y12). Pacienti byli hodnoceni jako „1 měsíc bez příhod“ a byli způsobilí přerušit podávání P2Y12 po 1 měsíci a pokračovat v monoterapii aspirínem do konce studie, pokud byli bez příhod (bez infarktu myokardu, opakované koronární revaskularizace, cévní mozkové příhody nebo definitivní/pravděpodobné tromboze stentu) a dodržovali léčbu DAPT (definováno jako bez porušení > 7 po sobě jdoucích dní) během prvního měsíce po zákroku.

Cílem studie bylo ukázat non-inferiortu primárního cíle všech úmrtí nebo všech infarktů myokardu (IM; upravená definice ARC) od 1 do 6 měsíců po implantaci stentu XIENCE u pacientů s HBR léčených 1měsíční DAPT ve srovnání s historickou kontrolou – léčba až 12měsíční DAPT – po stratifikaci tendenčního skóre (PS). K zajištění spravedlivého srovnání mezi hodnocením XIENCE 28 a historickou kontrolou XIENCE V USA (XV USA) byla použita stratifikační metoda PS. Pacienti z hodnocení XIENCE 28 a XV USA byli rozděleni do pěti vrstev na základě PS vypočítaného z jejich výchozích charakteristik. Pacientům s podobným PS byla přiřazena stejná vrstva. Míra příhod byla poté vypočítána pro každou vrstvu. Hlavním sekundárním cílem bylo ukázat superiority/lepší výsledky 1měsíční DAPT pro velké krvácení (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] typu 2–5) od 1 do 6 měsíců po implantaci stentu XIENCE u pacientů s HBR, ve srovnání s historickou kontrolou XV USA po stratifikaci PS.

Výchozí charakteristiky pacienta a lézi ve studii XIENCE 28 u pacientů s 1.měsícem bez příhod

Z 1392 pacientů s 1.měsícem bez příhod bylo 32,5 % žen a průměrný věk byl 76 let. Pokud jde o kritéria HBR, 68,2 % bylo ve věku 75 let nebo starších, 47,4 % mělo renální nedostatečnost, 44,4 % mělo poranění antikoagulancií, 10,4 % mělo anamnézu mrtvice, 3,3 % mělo anamnézu závažného krvácení, 14,5 % mělo anémii a 2,3 % mělo trombocytopénii. Mezi rizikové faktory s vysokou prevencí patřila hypertenze (84,7 %) a dyslipidémie (67,5 %). Pokud jde o srdeční stav, 34,1 % pacientů mělo akutní koronární syndrom (ACS) (infarkt myokardu bez elevace ST segmentu [NSTEMI] nebo nestabilní anginu pectoris) a 65,9 % mělo chronický koronární syndrom. U většiny pacientů (80,3 %) byla léčena jedna léze a průměrná celková délka stentu na pacienta byla 27,2 ± 14,4 mm.

Analýza primárních cílových parametrů

Primární cíl byl splněn, což dokazuje, že stent XIENCE je bezpečný u pacientů s HBR léčených 1měsíční (28denní) DAPT po PCI. Na základě počtu pacientů a pozorovaných výskytů v každé vrstvě výsledky ukazují hodnotu non-inferiority p 0,0005, která splňuje předem stanovenou hladinu významnosti 0,025. 1–6měsíční průměr stratifikovaného PS pro všechna úmrtí / všechny IM u pacientů bez příhod za 1 měsíc byl 3,5 % ve studii XIENCE 28 oproti 4,3 % v historické kontrole XV USA (tabulka 16.3-1). To prokázalo, že 1–6měsíční složený výskyt všech úmrtí/ všech IM pro 1měsíční režim DAPT není horší než doporučený 12měsíční režim DAPT v historické kontrole.

Analýza hlavních sekundárních cílových parametrů

Metoda stratifikace PS byla také použita k porovnání větve studie XIENCE 28 s historickou kontrolou pro cílový parametr krvácení BARC 2–5. Na základě počtu pacientů a pozorované míry v každé vrstvě výsledky ukazují hodnotu superiority p 0,1888, která nespĺňuje předem stanovenou hladinu významnosti 0,025. Přestože hladina významnosti nebyla splněna, 1–6měsíční průměr stratifikovaného PS krvácení BARC 2–5 u pacientů bez příhod po dobu 1 měsíce byl ve studii XIENCE 28 numericky nižší ve srovnání s historickou kontrolou (4,9 % oproti 5,9 %; tabulka 16.3-1).

Tabulka 16.3-1: Výsledky primárního cíle a sekundárních cílů se statistickou silou – všechna úmrtí/všechny IM a krvácení BARC 2–5 od 1 do 6 měsíců u pacientů bez příhod po dobu 1 měsíce

	XIENCE 28 Pacienti 1 měsíc bez příhod (N = 1392)	XIENCE V USA Pacienti 1 měsíc bez příhod (N = 1411)	Hodnota p
Všechna úmrtí / všechny IM	3,5 %	4,3 %	0,0005*
Krvácení BARC 2–5	4,9 %	5,9 %	0,1888**

- * Hodnota p noninferiority; rozptěti neinferiority a jednostranná úroveň významnosti jsou 2,5 %, respektive 0,025.
- ** Hodnota p superiority; hladina významnosti superiority je 0,025.

Další sekundární cíle

Mezi další sekundární cílové parametry analyzované ve studii XIENCE 28 patřilo krvácení BARC 3–5 a trombóza stentu od 1 do 6 měsíců u pacientů bez příhod po dobu 1 měsíce. I když to nebylo předem specifikováno, byla k zajištění spravedlivého srovnání míry krvácení BARC 3–5 mezi studii XIENCE 28 a historickou kontrolou XV USA použita metoda stratifikace PS. Tato analýza naznačuje lepší výsledky pro krvácení spojené s 1měsíční DAPT ve srovnání s 12měsíční DAPT. 1–6měsíční střední míra stratifikovaného PS krvácení BARC 3–5 u pacientů bez příhod po dobu 1 měsíce byl ve studii XIENCE 28 výrazně nižší ve srovnání s historickou kontrolou (2,2 % oproti 4,5 %; tabulka 16.3-2).

Tabulka 16.3-2: Analýza krvácení BARC 3–5 stratifikací PS od 1 do 6 měsíců u pacientů bez příhody po dobu 1 měsíce

	XIENCE 28 Pacienti 1 měsíc bez příhod (N = 1392)	XIENCE V USA Pacienti 1 měsíc bez příhod (N = 1411)	Hodnota p*
Krvácení BARC 3–5 (stratifikované PS – střední hodnota)	2,2 %	4,5 %	0,0156

- * Hodnota p superiority; hladina významnosti superiority je 0,025. Ad-hoc analýza.

Míra ověřené/pravděpodobné trombózy stentu bez stratifikace PS od 1 do 6 měsíců u pacientů bez příhod po dobu 1 měsíce byla 0,3 % ve studii XIENCE 28 i historických kontrolních skupinách (tabulka 16.3-3).

Tabulka 16.3-3: Trombóza stentu od 1 do 6 měsíců u pacientů bez příhod po dobu 1 měsíce (bez stratifikace PS)

	XIENCE 28 Pacienti 1 měsíc bez příhod (N = 1392)	XIENCE V USA Pacienti 1 měsíc bez příhod (N = 1411)
Definitivní/pravděpodobná trombóza stentu podle ARC	0,3 %	0,3 %

17.0 STAV PŘI DODÁNÍ

Sterilní – Toto zařízení je sterilizováno etylenoxidem. Nepygenní. Nepoužívejte, je-li obal otevřen nebo poškozen.

Tento jednorázový prostředek nelze znovu použít u jiného pacienta, protože není konstruován tak, aby se podnřal dal znovu použit určeným způsobem. Změny mechanických, fyzikálních a/nebo chemických vlastností vzniklé v důsledku opakovaného použití, čištění a/nebo sterilizace mohou ohrozit celistvost konstrukce a/nebo materiálů, což může vést ke kontaminaci kvůli drobným netěsnostem a/nebo mezerám a ke snížení bezpečnosti a/nebo funkčnosti prostředku. Absence originálního štítku může mít za následek nesprávné použití a ztrátu dohledatelnosti. Absence pívodního obalu může vést k poškození prostředku, ztrátě sterility a riziku poranění pacienta a/neb uživatele.

Obsah – Jeden (1) lékový koronární stent s everolimem, s příslušenstvím XIENCE PRO™ S.

Skladování – Skladujte na suchém, tmavém a chladném místě. Chraňte před světlem. Nevymějte z krabičky, dokud nebude připraven k použití. Skladujte při 25 °C (77 °F); povolené odchylky mezi 15–30 °C (59–86 °F).

XIENCE PRO™ S

Everolimus Salınlımlı Koroner Stent Sistemi

TIBBİ TEDAVİYİ UYGULAYANLAR İÇİN BİLGİLER

İçincedikiler

1.0 CİHAZIN TARİFİ

Tablo 1-1: Ürün Adı ve Boyutları

Tablo 1-2: XIENCE PRO^S Everolimus Salınlımlı Koroner Stentlere İlişkin Stent ve Kaplama Yapısı

Tablo 1-3: *In Vitro* Cihaz Teknik Özellikleri

2.0 ENDİKASYONLAR

3.0 AMAÇLANAN KULLANIM

4.0 HEDEF KULLANICI VE KULLANICI EĞİTİMİ

5.0 AMAÇLANAN KLİNİK FAYDA

6.0 KONTRENDİKASYONLAR

7.0 CİHAZIN BEKLENEN KULLANIM SÜRESİ

8.0 UYARILAR

9.0 SINIRLAMALAR

10.0 ÖNLEMLER

10.1 Stent Kullanımı

10.2 Stent Yerleştirme

10.3 Diğer İşlemlerle Birlikte Kullanım

10.4 Stent/Sistemi Çıkarma

10.5 İmplantasyon Sonrası

10.6 Özel Popülasyonlarda Kullanım

10.6.1 Hamilelik

10.6.2 Laktasyon

10.6.3 Pediyatrik Kullanım

10.7 İlaç Etkileşimleri

10.7.1 İlaçlarla veya Diğer Maddelerle Etkileşimleri

10.7.2 Bağışıklık Sistemini Baskılama Potansiyeli

10.7.3 Lipid Seviyesini Artırma Potansiyeli

10.7.4 Hamilelik

10.7.5 Laktasyon

10.8 Karsinojenite, Genotoksisite ve Üreme Toksisitesi

10.9 Kısıtlanmış Maddeler

10.10 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Güvenlik Bilgileri

11.0 POTANSİYEL TERS/YAN ETKİLER

12.0 TERS/YAN ETKİLERİN BİLDİRİLMESİ

13.0 GÜVENLİK VE KLİNİK PERFORMANS ÖZETİ

14.0 HASTA SEÇİMİ VE TEDAVİSİ

14.1 Tedavinin Kişiyi Uyarlanması

15.0 KLİNİK KULLANIM BİLGİSİ

15.1 Kullanım Öncesi Kontrol

15.2 Gerekli Materyaller

15.3 Hazırlık

15.3.1 Paketin Açılması

15.3.2 Kılavuz Tel Lümeninin Yıkınması

15.3.3 Yerleştirme Sisteminin Hazırlanması

15.4 Yerleştirme İşlemi

15.5 Yerine Yerleştirme İşlemi

15.6 Çıkarma İşlemi

15.7 Stent Segmentlerinin Yerine Yerleştirme Sonrası Dilatasyonu

15.8 Hasta İmplant Kartı

16.0 SPIRIT VE XIENCE KLİNİK ÇALIŞMA SERİSİ

16.1 Piyasaya Sürme Öncesi Klinik Çalışmalar

Tablo 16.1-1: SPIRIT XIENCE V Klinik Çalışma Serisi Tasarımları (Piyasaya Sürme Öncesi)

Tablo 16.1-2: SPIRIT Klinik Çalışma Serisi Anjiyografik Sonuçları (Piyasaya Sürme Öncesi)

Tablo 16.1-3: SPIRIT Klinik Çalışma Serisi Temel 1 Yıl Klinik Sonuçları (Piyasaya Sürme Öncesi)

Tablo 16.1-4: SPIRIT Klinik Çalışma Serisi Son Takiple İlgili Temel Klinik Sonuçları (Piyasaya Sürme Öncesi)

16.2 Piyasaya Sürme Sonrası Klinik Çalışmalar

Tablo 16.2-1: SPIRIT ve XIENCE V Klinik Çalışma Serisi Tasarımları (Piyasaya Sürme Sonrası)

Tablo 16.2-2: SPIRIT ve XIENCE V Çalışma Serisi Temel Klinik Sonuçları (Piyasaya Sürme Sonrası)

16.3 Bir Aylık (28 Gün Kadar Kısa Sürede) DAPT Göstergesi

Tablo 16.3-1: Primer ve Güçlendirilmiş Sekonder Sonlanım Noktası Sonuçları –1 Aylık Temiz Hastalarda 1-6. Aylık Toplam Ölüm/Toplam

MI ve BARC 2-5 Kanaması

Tablo 16.3-2: 1 Aylık Temiz Hastalarda 1-6. Aylık BARC 3-5 Kanamasının PS Sınıflandırması Analizi

Tablo 16.3-3: 1 Aylık Temiz Hastalarda 1-6. Aylık Stent Trombozu (PS Dışı Sınıflandırma)

17.0 AMBALAJIN İÇERİĞİYLE İLGİLİ BİLGİLER

1.0 CİHAZIN TARİFİ

XIENCE PRO™^S Everolimus Salınlımlı Koroner Stent Sistemi (EECSS) aşağıdakileri içeren bir tıbbi cihazdır:

İki katman, bir ana madde katmanı ve bir ilaç matris katmanı ile kaplanmış, önceden monte edilmiş bir L-605 kobalt krom (CoCr) alaşımından oluşan XIENCE PRO^S stenti. Ana madde katmanı, stent ve ilaç matris katmanı arasındaki yapışmayı daha etkili kılmak için inaktif bir polimer olan poli n-butil metakrilattan (PBMA) oluşur. İlaç matris tabakası, anti-proliferatif ilaç everolimus ile harmanlanmış bir kopolimer poli vinilinden florür-ko-heksafloropropenden (PVDF-HFP) oluşur.

Ürün serisi şunları içerir:

Tablo 1-1: Ürün Adı ve Boyutları

Ürün Adı	Temel UDI-DI	Stent Çapı (mm)	Stent Uzunluğu (mm)
XIENCE PRO ^S	8717648DES0001TC	2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25; 3,5; 4,0	8; 12; 15; 18; 23; 28; 33; 38

Stent üzerindeki L-605 kobalt krom (CoCr) alaşımı stent kütlesi, mevcut everolimus dozu, PVDF-HFP ve PBMA içeriği boyuta göre aşağıdaki gibi değişir:

Tablo 1-2: XIENCE PRO^S Everolimus Salınlımlı Koroner Stentlere İlişkin Stent ve Kaplama Yapısı

Stent Çapı (mm)	Stent Uzunluğu (mm)	L-605 Kobalt Krom Alaşımı Stent Kütlesi (mg)	İlaç Dozu (µg)	PVDF-HFP (µg)	PBMA (µg)
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	8	7,8	39	189	42
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	12	11,4	58	286	64
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	15	13,8	72	350	79
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	18	16,2	85	415	93
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	23	21,0	111	543	122
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	28	24,6	131	640	144
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	33	29,4	157	769	173
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	38	33,0	177	866	194
3,5; 4,0	8	11,1	53	261	59
3,5; 4,0	12	15,4	72	351	79
3,5; 4,0	15	20,6	99	485	109
3,5; 4,0	18	24,0	117	575	129
3,5; 4,0	23	29,2	145	709	159
3,5; 4,0	28	36,2	181	888	199
3,5; 4,0	33	41,3	209	1023	230
3,5; 4,0	38	46,5	236	1157	260

- Balonun altında yer alan iki radyopak işaretleyici, balonun çalışma uzunluğunu ve stentin açılmış durumda uzunluğunu floreskopik olarak işaretler.
- İki adet proksimal yerleştirme sistemi şaft işaretleyicisi (distal ucun 95 cm ve 105 cm proksimalinde) yerleştirme sisteminin brakıyal veya femoral kılavuz kateterinin ucuna göre konumunu gösterir. Çalışma kateter uzunluğu 145 cm'dir.
- Şaftta renk değişikliği kılavuz tel çıkış çentiğini gösterir.

Tablo 1-3: *In Vitro* Cihaz Teknik Özellikleri

Stent Çapı (mm)	Stent Uzunluğu (mm)	* Minimum Kılavuz Kateter Uyumluluğu (İç Çap)	** <i>In Vitro</i> Stent Nominal Basıncı		Nominal Patlama Basıncı (RBP)		Stentsiz Alan (%)
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2,0	8; 12; 15; 18; 23; 28; 33; 38	5F (1,42 mm/0,056 inç)	9	912	16	1621	81
2,25	8; 12; 15; 18; 23; 28; 33; 38	5F (1,42 mm/0,056 inç)	9	912	16	1621	83
2,5	8; 12; 15; 18; 23; 28; 33; 38	5F (1,42 mm/0,056 inç)	9	912	16	1621	84
2,75	8; 12; 15; 18; 23; 28; 33; 38	5F (1,42 mm/0,056 inç)	12	1216	16	1621	86
3,0	8; 12; 15; 18; 23; 28; 33; 38	5F (1,42 mm/0,056 inç)	12	1216	16	1621	87
3,25	8; 12; 15; 18; 23; 28; 33; 38	5F (1,42 mm/0,056 inç)	12	1216	16	1621	88
3,5	8; 12; 15; 18; 23; 28; 33; 38	5F (1,42 mm/0,056 inç)	12	1216	16	1621	84
4,0	8; 12; 15; 18; 23; 28; 33; 38	5F (1,42 mm/0,056 inç)	12	1216	16	1621	86

* (F) eşdeğeri için her imalatçının kendi teknik özelliklerine bakın.

** Stentin tam olarak yerine yerleştikten emin olun (15.5 *Yerine Yerleştirme İşlemi bölümünü* bakın). Yerine yerleştirme basıncını lezyon özelliklerini esas almalıdır.

2.0 ENDİKASYONLAR

XIENCE PRO™^S Everolimus Salınlımlı Koroner Stent Sistemi, aşağıdaki durumlarda koroner arter lümen çapının iyileştirilmesi için endikedir:

- Aynı ayrı *de novo* doğal koroner arter lezyonları nedeniyle semptomatik iskemik kalp hastalığı olan hastalar için.
- Akut miyokard enfarktüsü semptomları geçirdikten sonraki 12 saat içinde gelen hastalarda koroner akışı geri sağlamak için.
- Beraberinde diyabet, akut koroner sendrom, dual damar lezyonu (iki farklı epikardiyal damarda iki lezyon), küçük koroner kılcal damarlarda lezyon bulunan hastaların tedavisinde; tedavinin yan kılcal damarların izolasyonu sonucunda lezyonlarda (yan dal çapı <2 mm olan veya ostial stenozu <%50 olan lezyonlar); yaşlı hastaların tedavisinde (>65 yaş) ve hem erkek hem kadınların tedavisinde kullanılır için.
- 28 gün gibi kısa bir süre içerisinde ikili antitrombotik tedavisinde (DAPT) yüksek kanama riski (HBR) olan hastaların tedavi edilmesi için.
- Koroner arter lezyonlarda stent içi restenoz bulunan hastaların tedavisi; kronik total tıkanık koroner arter lezyonları (TIMI akışı 0 olup 3 aydan uzun süren koroner arter lezyonları olarak tanımlanır) ve koroner arter bifurkasyon lezyonlarının tedavisi için.

Tüm vakalarda tedavi edilen lezyon uzunluğu, referans damar çapı ≥2,00 mm ve ≤4,25 mm olmak üzere nominal stent uzunluğunun (8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm, 33 mm veya 38 mm) altında olmalıdır.

3.0 AMAÇLANAN KULLANIM

XIENCE PRO™^S Everolimus Salınlımlı Koroner Stent Sistemi, koroner arter lümen çapını iyileştirmek için tasarlanmıştır.

4.0 HEDEF KULLANICI VE KULLANICI EĞİTİMİ

Bu cihaz, bir girişimsel kardiyolog/girişimsel radyolog/damar cerrah veya kardiyovasküler girişim teknikleri konusunda eğitim almış başka bir hekim tarafından, bir kardiyak kateterizasyon laboratuvarında veya bir cerrahi odada, görüntüleme ekipmanı kullanılarak, perkütan tekniklerle veya koroner arterlerdeki aterosklerotik daralmayı tedavi etmek için cerrahi kesintilerle kullanılmak üzere tasarlanmıştır.

5.0 AMAÇLANAN KLİNİK FAYDA

Koroner endikasyonlarda XIENCE PRO™^S Everolimus Salınlımlı Koroner Stent Sisteminin amaçlanan klinik faydaları şunlardır:

- Tıbbi tedaviye kıyasla revaskülarizasyonla daha iyi sonuçlar
- Yeni nesil ilaç salınlımlı stentlerle diğer perkütan koroner girişim (PCI) cihazlarına kıyasla daha iyi sonuçlar
- İskemik riskinde artış olmaz ve HBR popülasyonu için daha kısa DAPT ile majör kanama (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] 3–5) riski azalır

6.0 KONTRENDİKASYONLAR

XIENCE PRO™^S Everolimus Salınlımlı Koroner Stent Sistemi, aşağıdaki durumlarda kullanım için kontrendikedir:

- Everolimus veya yapasal olarak ilişkili bileşiklere karşı aşırı duyarlılığı ya da kontrendikasyonu olan veya stent bileşenlerine (kobalt, krom, nikel, tungsten, metakrilik polimer ve floropolimer) karşı bilinen aşırı duyarlılığı ya da kontrasta karşı aşırı duyarlılığı olan hastalar.
- Operasyonel antikoagülasyon veya operasyon sonrası antitrombotik rejimine karşı alerji veya aşırı duyarlılık da dahil olmak üzere bunları tolere edemeyen hastalar.

7.0 ÇİHAZIN BEKLENEN KULLANIMI SÜRESİ

XIENCE PRO™S Everolimus Salınlımlı Koroner Stent Sistemi, kısmen veya tamamen tkalı stenozlu koroner damarlarda (*de novo* lezyonlar veya restenoz damarlar) koroner arter lümen çapını iyileştirmek için implante edilen bir tıbbi cihazdır.

XIENCE PRO™S Everolimus Salınlımlı Koroner Stent Sisteminin beklenen kullanım süresi minimum 10 yıldır.

XIENCE PRO™S Everolimus Salınlımlı Koroner Stentlerinin implantasyondan sonra çıkarılması amaçlanmamıştır.

8.0 UYARILAR

- XIENCE PRO™S Everolimus Salınlımlı Koroner Stenti ve yerleştirme sistemi sadece tek kullanımlıktır. Tekrar kullanmayın, tekrar işlemeyin veya tekrar sterilize etmeyin. Ambalajın üzerinde bulunan ürünün "Son Kullanım Tarihini" dikkate alın. Tekrar kullanılı, tekrar işleme veya tekrar sterilize etme, cihazın ve/veya yerleştirme sisteminin yapısı bütünlüğünü tehlikeye atabilir ve/veya cihaz anızasına yol açarak hastanın yararlanmasına, hastalanmasına veya ölümüne yol açabilir. Tekrar kullanımı, tekrar işleme veya tekrar sterilize etme, aynı zamanda cihazda kontaminasyon riski oluşturabilir ve/veya enfeksiyon hastalıklarının bir hastadan diğerine geçmesi dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere hasta enfeksiyonu veya çapraz enfeksiyona neden olabilir. Cihazın ve/veya yerleştirme sisteminin kontaminasyonu hastanın yararlanmasına, hastalanmasına veya ölümüne yol açabilir.

İşlem sonrasında antitrombosit tedavisi uygulanmalıdır (*14.1 Tedavinin Kişisi Uyarılması bölümüne* bakın).

Bu ürün önerilen antitrombosit tedavisi şartlarına uymayabilecek hastalarda kullanılmalıdır.

Bu cihazın kullanımı stent trombozu, vasküler komplikasyonlar ve/veya kanama riski taşıdığından hasta seçiminde titizlik gösterilmesi gerekmektedir.

Anjiyoplasti balonunun tamamen şişirilmesini engelleyen bir lezyonu bulunan hastalara uygulanması önerilmez.

XIENCE PRO™S Everolimus Salınlımlı Koroner Stent, tam implant stent uzunluğunda bir everolimus ve polimer kaplama ile kaplanmıştır.

Cihazın distal ve orta kısımları, balonun ucu ve konik kısmın HYDROCOAT™ Hidrofilik Kaplama ile kaplanmıştır.

Bu cihaz amaçlandığı gibi çalışmasını sağlamak üzere nasıl hazırlanacağı ve kullanıldığı hakkında daha fazla bilgi için *15.3 Hazırlık bölümüne* bakın. Bu etiketteki uyarılara uymulası, müdahale gerektirebilecek veya ciddi ters/yan etkilere yol açabilecek şekilde cihaz kaplamasına zarar verebilir.

9.0 SINIRLAMALAR

Bu stentin implantasyonu sadece uygun eğitim almış hekimler tarafından yapılmalıdır.

10.0 ÖNLEMLER

10.1 Stent Kullanımı

Stentin yerleştirilmesi, acil koroner arter bypass grefti (CABG) ameliyatının kolaylıkla yapılabileceği merkezlerde gerçekleştirilmelidir.

Folyo kese, steril bir bariyer değildir. Folyo kesenin içindeki iç poşet (kese) steril bariyerdür. **Sadece iç kesenin içeriği steril olarak nitelendirilmelidir. iç kesenin dış yüzü steril DEĞİLDİR.**

Sterilliği korunduğu doğrulamak için iç ambalajın steril bariyerinin kullanıldığını önce açıldığınından veya hasar görmediğinden emin olun.

Stent yerleştirme, yerine yerleştirme ve balonun geri çekilmesi sırasında klavuz kateter ucunu kontrol etmeye özen gösterilmelidir. Stent yerleştirme sisteminin geri çekmeden önce klavuz kateterin damar içerisine girmek gerekir aritmiye hasara sebep olmasını önlemek için balonun tamamen söndüğünü floroskopik ile görsel olarak doğrulamayın.

Balonun üzerindeki stentle oynamaması veya herhangi bir şekilde yerinden oynatılmaması için özen gösterilmelidir. Bu, özellikle de kateterin ambalajından çıkarılması, klavuz telli üzerine yerleştirilmesi ve döner hemostatik valf adaptörü ile klavuz kateter göbeği içinden yürütülmesi sırasında önemlidir.

Stent parmaklarınızla manipüle etmeyin, tutmayın veya stente dokunmayın; bu durum kaplamaya zarar verebilir, kontaminasyona yol açabilir veya stentin yerleştirme balonu üzerindeki konumunu gevşetebilir.

Cihazın kaplamasına zarar verebileceğinden cihazı kuru gazlı bezle silmekten veya aşın derecede kuvvet uygulayarak temizlemekten kaçının.

Cihazı ön işlemden geçirmek için alkol, antiseptik solüsyonlar veya farklı çözücüler kullanmaktan kaçının; bu durum kaplamada cihazın güvenliğini ve performansını olumsuz etkileyebilecek beklenmedik değişikliklere neden olabilir.

XIENCE PRO™S Everolimus Salınlımlı Koroner Stent'i kullanırken dikkat edin. *15.3.2 Klavuz Tellümeninin Yıkılması bölümündeki* talimatlara bakın.

Sadece uygun balon şişirme maddelerini kullanın. Balonu şişirmek için hasta veya herhangi bir gazın kullanılması dengesi şişme ve stentin yerine yerleştirilmesinde zorluklara neden olabileceğinden, bunları kullanmayın. Gaz kullanılırsa ve balon yırtilırsa, hava embolisine ve/veya damar hasarına neden olan potansiyeli vardır.

Kullanımdan sonra bu cihaz, aksesuarları ve ambalajı atılmak üzere uygun şekilde sınıflandırılmalıdır (örn. biyolojik açıdan tehlikeli, kesici aletler, tehlikeli olmayan atıklar, vb.) ve tesis prosedürleri ile geçerli yasa ve düzenlemelere uygun olarak dikkatli bir şekilde imha edilmelidir.

10.2 Stent Yerleştirme

Stent yerleştirme sistemine uyması için uygun lümen boyutlarına sahip klavuz kateterleri kullanın.

Stentin yerine yerleştirilmesinden önce tarif edildienden başka bir şekilde yerleştirme sisteminin hazırlanması veya önceden şişirmeyin. *15.3.3 Yerleştirme Sisteminin Hazırlanması bölümünde* belirtilen balon boşaltma tekniklerini kullanın.

Ön dilatasyon yapıldıktan sonra balon boyutu ilgililendirilmelidir. Bunun yapılmaması, stent yerleştirme zorluğunu artırabilir ve işlemleri klinik komplikasyonlara neden olabilir.

Lezyonu uygun boyutta bir balonla önceden dilate etmek, korarı, hasta ve lezyon özelliklerine dayalı olarak verilmelidir. Daha az kanamış koroner lezyonlarda bir öncül cihazla doğrudan stentlemenin, gerçek dünya ayarlarında 28 mm'ye kadar cihaz uzunluğundan ön dilatasyonla stentleme kadar etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Ön dilatasyon yapılsa, implante edilen stentin sınırlar dışında olan bir damar yararlanmasa bölgesi oluşturulmasından kaçınmak için PTCA balonuyla ön dilatasyonun uzunluğunu sınırlayın.

Yerleştirme sistemi damar içine girenken, yerleştirme sistemi üzerinde negatif basınca neden olmayın. Bu, stentin balondan kaymasına neden olabilir.

- Katetere bir (1) tam döñüşten fazla tork uygulamayın.
- Bir stent implantasyonu, stente distal ve/veya proksimal olan damarın diseksiyonuna yol açarak damarın başka müdahale (CABG cerrahisi, daha ileri dilatasyon, ilave stentlerin yerleştirilmesi ve benzeri) gerektirecek şekilde anı kapanmasına/tamamen tıkanmasına neden olabilir.

Açıklamış bir stent, klavuz katetere sadece bir kez geri çekilebilir. Açıklamış bir stent, klavuz kateter içine geri çekildikten sonra arter içine geri sokulmamalıdır. Stent klavuz katetere geri çekilirken stentin zarar görmesine veya yerinden oynamasına yol açabileceğinden, klavuz kateterin distal ucundan daha sonra yapılan içeri ve dışarı hareketler yapılamamalıdır.

Yerleşmeçiler koroner stent sisteminin çıkarılması sırasında bir direnc hissedilirse *10.4 Stenti/Sistemi Çıkarma bölümünde* sağlanan adımlara başvurun.

Stent damarın içerisinde düğün şekilde konumlandığımda stenti genişletmeyin. (*10.4 Stenti/Sistemi Çıkarma bölümüne* bakın).

Stentin yerine yerleştirilmesinde kullanılan sistemin balon şişirmesi haldeki çapı, damar çapına yakın olmalıdır. Stentin fazla geniş olması, damarda ruptürü neden olabilir. Stentin tam genişlemesini sağlamak için, balon minimum nominal basınca kadar şişirilmelidir.

Ürün etkilendi belirtilen nominal patlama basıncını (RBP) aşmayın. Şişirme sırasında balon basıncını izleyin. Ürün etekli üzerinde belirtilenden daha yüksek basıncı kullanılması intihal hasar ve diseksiyona yol açabilecek şekilde balonun yırtılmasına neden olabilir.

Stent yerleştirme sistemi balonu, stenti yırtılmadan genişletmek için yeterince güçlü olmasına rağmen, stentin distalinde ve stent genişlemesinin tamamlanmasından önce çevresel bir balon yırtılması, balonun stente bağlı hale gelmesine yol açarak cerrahi olarak çıkarılması gerektirebilir. Balon yırtılırsa, stentin genişlemesini tamamlamak için geri çekilme ve gerekirse klavuz telli üzerinden yeni bir dilatasyon kateteri ile değiştirilmelidir.

Stent *15.5 Yerine Yerleştirme İşlemi bölümünde* belirtilen sınırların ötesinde dilate etmeyin.

Post dilatasyon uygulanacağı zaman, uyumlu olmayan bir balonla yüksek basınçta gerçekleştirilmelidir.

Az genişletmesi, stentin hareket etmesini neden olabilir. Balon şişirildikten sonra stentin aritmiye duvarla tam temas halinde olmasına sağlanmak için stent boyutunun doğru belirlenmesine özen gösterilmelidir. Stentin düşük dilatasyonu olmadıgından emin olmak için gereken tüm gaba gösterilmelidir. *15.0 Klinisyen Kullanım Bilgisi bölümüne* bakın.

Stentin yerleştirilmesi yan dal açıklığı azaltma potansiyeline sahiptir.

Damarlar için veya yöntemleri (ilave telli, çengel ve/veya forseps kullanımı) koroner damarlarda ve/veya vasküler giriş yerinde ilave travmaya yol açabilir. Olabilecek komplikasyonları arasında kanama, hematoma veya pödoanervizma sayılabilir.

Aynı damarda birden fazla lezyon tedavi edildikten, proksimal stent stentlenmeden önce distal lezyon stentlenmelidir. Stentlemenin bu sırayla yapılması, distal stent yerleştirilirken proksimal stentin üzerinden geçme ihtiyacı ortadan kaldırarak proksimal stentin hasar görme veya yerinden oynama olasılığını azaltır.

Stentli alanın tüm lezyon/diseksiyon bölgesini kapladığından ve stentler arasında boşluk olmadığından emin olun.

Birden fazla ilac salınlımlı stentin gerektiği durumlarda sadece benzer yapıya sahip stent materyalleri (örn. aynı kobalt-krom stent substratına ve aynı ilac salınlımlı polimer kaplamasına sahip XIENCE™ Everolimus Salınlımlı Koroner Stent Sistemi) kullanılmalıdır. Diğer ilac salınlımlı stentler veya kaplamalı stentlerle potansiyel etkileşim henüz değerlendirilmemiştir ve bu stentlerden kaçınılmalıdır. Her ne kadar L-605 CoCr alaşımı stentin 316L paslanmaz çelik alaşımı stente bir arada kullanılacağı in vitro korozyon testlerinde korozyon artışı gözlemlenmemiş olsa da, farklı metallerden ilmi edilmis birden fazla stent yerleştirilmesi in vivo korozyon potansiyelini artırabilir.

Hastanın ilac ve polimere maruz kalmasının kapsamı, doğrudan implante edilen stent sayısıyla ilişkilidir. Bir hastada, tedavi edilen damar sayısına ve lezyon uzunluğuna bağlı olarak dört adede kadar XIENCE PRO™ stentler veya XIENCE Stent Ailesindeki ≤38 mm veya daha kısa uzunlukta diğer everolimus salınlımlı koroner stentler (XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Xpedition™, XIENCE Alpine™, XIENCE Sierra™ ve XIENCE Skyport™) uygulanabilir. Kurlartma stentlemesi yapılan hastalarda ilave XIENCE Stent Serisi uygulanacaktır. Birden fazla XIENCE Stent Serisi kullanılması hastanın daha fazla miktarda ilac ve polimer almasına yol açacaktır.

XIENCE PRO™ stentlerinin hedef lezyondan önceden braktapeji uygulanması veya XIENCE PRO™ stentlerle tedavi edilen bir bölgedeki restenoz için braktapeji uygulanması hastalardaki güvenlik ve etkililiği belirsizleştirir. Hem vasküler braktapeji hem de implant edilen XIENCE PRO™ stent, arteriyel yeniden modellenmede değişikliklere neden olur. Bu iki tedavinin arteriyel yeniden şekillendirme üzerindeki potansiyel birleşik etkisi bilinmemektedir.

10.3 Diğer İşlemlerle Birlikte Kullanım

Kompleks lezyonlarda damar hazırlama çeşitli mekanik aterektomi cihazları içerirken, mekanik aterektomi cihazları (yönsel aterektomi kateterleri, radyasyonel aterektomi kateterleri) ya da lazer anjiyoplasti kateterlerinin kullanılması ilgili olarak XIENCE PRO™ stentlerinin güvenliği ve etkililiği klinik çalışmalarda belirlenmemiştir.

10.4 Stent/Sistemi Çıkarma

Stent yerleştirme sisteminin, stentin yerine yerleştirilmesinden önce çıkarılması:

Bir stent sisteminin yerine yerleştirme öncesinde çıkarılması gerekirse, klavuz kateterin stent yerleştirme sistemine koaksiyel şekilde konumlandığından emin olun ve stent yerleştirme sisteminin klavuz kateterini içine dikkatli geri çekin. Stentin klavuz katetere doğru geri çekilmesi sırasında herhangi bir dalan olduğadığı bir direnc hissedilirse, stent yerleştirme sistemi ve klavuz kateter tek bir ünite olarak çıkarılmalıdır. Bu işlem, floroskopiyile doğrudan görüntüleme altında yapılmalıdır.

Stent yerleştirme sisteminin/post-dilatasyon balonunun yerleştirilmiş stentten çıkarılması:

1. Şişirme cihazını negatif basınç oluşturacak şekilde çekerek balonu söndürün. Büyük ve uzun balonların söndürülmesi için gereken zaman daha küçük ve kısa balonlar için gerekenden daha fazladır (30 saniyeye kadar). Balonun söndüğünden floroskopiyile emin olun ve 10-15 saniye daha bekleyin.

2. Şişirme cihazını "negatif" veya "nötr" basınca konumlandırın.

3. Klavuz kateterin konumunu dengeleyin ve yerine sabitleyin. Stent segmenti boyunca klavuz telli yerleşimini koruyun.

- Yavaş ve sabit basınçla stent yerleştirme sisteminin/post dilatasyon balonunu yavaşça çekin.

- Döner hemostatik valfi sıkın.

Notlar:

1) Kateterin yerine yerleştirilmiş stentten çıkarılması sırasında dirençle karşılaşılrsa balonun yeniden salınması için aşağıdaki adımları uygulayın:

- Balonun nominal basınca kadar yeniden şişirin, söndürün ve basıncı nötr olarak değiştirin.
- Yukarıdaki 1-5 aşırı adımları tekrar edin.

2) Balonun yerine yerleştirilmiş stentten başarıyla geri çekilmesinin ardından stent yerleştirme sisteminin veya post-dilatasyon balonunu klavuz katetere çekerken herhangi bir dalan herhangi bir direnc hissedilmesi durumunda tüm sistemi tek bir ünite olarak çekin.

Bu işlemlerin uygulanmaması ve/veya yerleştirme sisteminde aşırı kuvvet uygulanması stentin ve/veya yerleştirme sistemi elemanlarını potansiyel olarak kayına veya hasar görmesine neden olabilir.

Artere/lezyona daha sonra giriş için klavuz telli konumunu korumak gerekelyorsa, klavuz telli yerinde brakin ve sistemin tüm diğer bileşenlerini çekin.

10.5 İmplantasyon Sonrası

Klavuz telli, balon, yerleştirme sistemi veya görüntüleme kateterlerinin yeni yerine yerleştirilmiş bir stentin üzerinden geçirilmesi gerekelyorsa, stent geometrisini bozmamaya özen gösterilmelidir.

Daha sonra meydana gelebilecek restenoz, stentin bulunduğu arteriyel segmentin tekrar dilatasyonu gerektirebilir. Stentlerin tekrarlanan dilatasyonu sonrasındaki uzun vadeli sonuç halen bilinmemektedir.

Hastanın görüntülenmeye ihtiyacı varsa, *10.10 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Güvenlik Bilgileri bölümüne* bakın.

10.6 Özel Popülasyonlarda Kullanım

10.6.1 Hamilelik

Hamilelik Kategorisi C: *10.7.4 Hamilelik bölümüne* bakın. Hamile kadınlr üzerinde everolimus veya XIENCE PRO™S stentle ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Gelişmekte olan fetus üzerindeki etkileri çalışılmamıştır¹.

Bu ürün, hamile kadınlarda veya çocuk sahibi olmayı planlayan babalarda test edilmemiştir. XIENCE PRO™S stent hamile kadınlarda yalnızca stentin olası faydalarının, olası risklere ağır basması halinde kullanılmalıdır.

10.6.2 Laktasyon

10.7.5 Laktasyon bölümüne bakın. Everolimus insan sütünde dağılıp dağıtılmadığı bilinmemektedir. Stent implantasyonu öncesinde stentin anne için önemli göz önüne alınarak emzirmeye devam edip edilemeyeceğine yönelik bir karar alınmalıdır.

10.6.3 Pediatrik Kullanım

XIENCE PRO™S Everolimus Salınlımlı Koroner Stent pediatrik hastalardaki güvenlik ve etkililiği belirlenmemiştir.

10.7 İlaç Etkileşimleri

10.7.1 İlaçlarla veya Diğer Maddelerle Etkileşimleri

Everolimus büyük ölçüde karaciğere ve belirli ölçüde bağırsak duvarındaki sitokrom P4503A4 (CYP3A4) ile metabolize olur ve karışt taşıyıcı P-glikoprotein (Pgp) için bir substrattır. Bu nedenle, everolimusun absorpsiyonu ve daha sonra eliminasyonu CYP3A4 ve Pgp yollarını etkileyen ilaçlardan etkilenebilir. Birkaç ilacın everolimus metabolizmasını etkilediği belirtilmiştir; ayrıca başka ilaç etkileşimleri de görülebılır.

Stentten ayrılan everolimus sınırlı maruziyet nedeniyle XIENCE PRO™S stentle resmi ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Bu nedenle, XIENCE PRO™S stentinin everolimus ile etkileşimi olduğu bilinen bir ilaç hasta hastaya yerleştirilmesine ya da yakın tarihte XIENCE PRO™S stenti uygulanmış bir hastaya böyle bir ilaç tedavisi başlanması karar verilirken, hem sistemik hem de damar duvarında lokal ilaç etkileşimleri olasılığı dikkate alınmalıdır.

Everolimus oral yoldan verildiğinden sınırlı olmamakla birlikte aşağıdaki için şu ilaçlarla veya gıdalarla etkileşime girebilir:

- CYP3A4/P-glikoprotein inhibitörleri
 - Antifungal etken maddeler (örn. flukonazol, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol)
 - Makrolid antibiyotikler (örn. eritromisin, klaritromisin, telitromisin)
 - Kalsiyum kanal blokerleri (örn. verapamil, nikardipin, diltiazem)
 - Prostat inhibitörleri (örn. ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nefinavir, amprenavir, fosamprenavir)
 - Diğer (örn. siklosporin, nefazodon, sisaprid, metoklopramid, bromokriptin, simetidin, danazol, sildenafil, terfenadin, astemizol, greyfury/greyfury suyu, digoksin)
- CYP3A4/P-glikoprotein inhibitörleri
 - Antibiyotikler (örn. rifampin, rifabutin, siprofloksazin, ofloksazin)
 - Antikonvulsanlar (örn. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin)
 - Nükleozit olmayan ters transkriptaz inhibitörleri (örn. efavirenz, nevirapin)
 - Glikokortikoidler (örn. deksametazon, prednizon, prednizolon)
 - HMGCöA redüktaz inhibitörleri (örn. simvastatin, lovastatin)
 - Diğer (örn. St. John's Wort (San Kantaron))

Detaylı ilaç etkileşim bilgisi için lütfen en son basımımız everolimus ilaç etiketini referans alın¹.

10.7.2 Bağışıklık Sisteminin Baskınlama Potansiyeli

XIENCE PRO™S stentinin etken maddesi olan everolimus, immünoşpresif bir maddedir. SPIRIT ve XIENCE serisi klinik araştırmalarında bağışıklık sistemi baskılanması gözlemlenmiştir. Ancak aynı anda birden fazla XIENCE PRO™S stenti uygulanan hastalar için, özellikle aynı zamanda karaciğeri yetmezliği olan ya da CYP3A4 veya P-glikoprotein inhibitörleri ile ilaçları hastalarda everolimusun sistemik konsantrasyonları geçici olarak immünoşpresif seviyeleri yaklaşılabılır. Dolayısıyla başka immünoşpresif maddeler kullanan ya da bağışıklık sisteminin baskılanma riski olan hastalara verirken dikkatli olunmalıdır.

10.7.3 Lipid Seviyesinin Artırma Potansiyeli

Böbrek nakli ve ileri renal huzar karşınımlı hastalarda oral everolimus kullanımı, serum kolesterol ve trigliserit seviyelerinde artışa ilişkilidir ve bazı durumlarda tedavi gerektirebilir. Bu etki hem düşük hem de yüksek dozlu uzun süreli oral terapilerde daha ilişkilili olarak görülmüştür. Kullanım endikasyonları doğrultusunda kullanıldığında XIENCE PRO™S stentinden

¹ Certican® UK SmPC, Afinitor® UK SmPC, Votubia® UK SmPC, Afinitor® ABD etiketi ve Zortress® ABD etiketi. Bu SmPC/etiketlerin en güncel versiyonları için www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu ve www.fda.gov adreslerine başvurun.

sistemik everolimus konsantrasyonlarına maruz kalmamın, genellikle nakil hastalarında elde edilen konsantrasyon maruziyetinden büyük ölçüde daha az olması beklenmektedir. SPIRIT ve XIENCE serisi klinik araştırmalarda serum kolesterol ve trigliserit seviyelerinde artış gözlemlenmemiştir. Everolimusun siklosporin ile birlikte oral uygulanması serum kolesterol ve trigliserid seviyelerinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir.

10.7.4 Hamilelik

Hamilelik Kategorisi C: Hamile kadınlr üzerinde everolimus veya XIENCE PRO^S stentliyle ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Gelişmekte olan fetüs üzerindeki etkileri çalışılmamıştır*. Benzer bir stent olan XIENCE V'nin prenatal ve postnatal fare gelişimi üzerindeki etkileri, kontrol grubundan farklı değildir (10.8 Karsinojenite, Genotoksisite ve Üreme Toksikitesi bölümüne bakın). Everolimus, hayvanlara 0,1 mg/kg veya üzeri oral dozlarda uygulandığında, embriyotoksisite ve fetotoksisite dahil olmak üzere üreme toksisitesi etkileri göstermiştir.

Etkili bir doğum kontrol yönteminin bir XIENCE PRO^S stenti implante edilmeden önce başlatılması ve implantasyondan sonra bir yıl boyunca sürdürülmesi önerilir. Herhangi bir kontrendikasyon olmamakla birlikte, riskler ve üreme sistemi üzerindeki etkileri şu anda bilinmemektedir*.

10.7.5 Laktasyon

Everolimusun insan sütünde dağıtılıp dağılımadığı bilinmemektedir. Ayrıca everolimusun bebeklerdeki farmakokinetik ve güvenlik profili belirlenmemiştir. Dolayısıyla anneler, anne sütü olan bebeklerde everolimus karşı olasıbecece ciddi tıbbi sorunlar etkilri konusunda uyarılmalıdır. XIENCE PRO^S stent implantasyonu öncesinde emzirmenin kırılıp kırılmayacağı konusunda veya alternatif bir işlemin uygulanıp uygulanmaması konusunda karar alınmalıdır.

10.8 Karsinojenite, Genotoksisite ve Üreme Toksikitesi

XIENCE PRO^S stentinin karsinojenitesi, genotoksisitesi ve üreme toksisitesi değerlendirilmiştir, ancak uzun süreli karsinojenite ve teratoloji çalışmaları benzer XIENCE V stenti ile gerçekleştirilmiştir. XIENCE V stentinden elde edilen test sonuçları, aşağıda açıklandığı gibi benzer stent tasarımı, yerleştirilme sistemi materyalleri ve aynı stent kaplama teknolojisi nedeniyle XIENCE PRO^S Everolimus Salınlımlı Koroner Stent Sistemi stenti için de geçerlidir.

Transjenik farelerde subkutan implantasyonu takiben XIENCE V stentlerinin karsinogenik potansiyelini değerlendirmek için 26 haftalık bir karsinojenite çalışması yapılmıştır. Çalışma süresince, test grubunun (XIENCE V stenti) karsinogenik etkisi olduğunu düşündüren anormal klinik gözlemler bulunmamıştır. Test grubu, negatif kontrol grubuna kıyasla neoplastik lezyonların artmış insidansını göstermemiştir. Bununla birlikte pozitif kontrol ve deneyisel pozitif kontrol grupları, test veya negatif kontrol grubuna kıyasla neoplastik lezyon insidansında kayda değer artışlar göstermiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, XIENCE V stenti, 26 hafta boyunca transjenik farelere implante edildiğinde karsinogenik görünmemektedir.

Memeli hücrelerinde ve bakterilerde XIENCE V stenti üzerinde genotoksisite çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar, bakterilerdeki gen mutasyonlarını (Ames Testi), memeli hücrelerinde gen mutasyonlarını (kromozomal aberrasyon), memeli hücrelerinde klastojenite testini ve memeli eritrosit mikronükleus testini içermiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre, XIENCE V stenti genotoksik değildir.

Ek olarak, dişi Sprague-Dawley ratlarında üreme toksisitesi (teratoloji) çalışması yapılmıştır. XIENCE V stenti, dişi Sprague-Dawley ratlarının doğurganlığını veya üreme kapasitesini etkilememiştir. Değerlendirilen parametrelerin herhangi biri açısından test konusu (XIENCE V stenti) ve kontrol sistemi arasında istatistiksel bir fark olmamıştır. Test konusunun fetüs boyutu üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır ve *in utero* ölümlerde artışa yol açmamıştır. Ek olarak, XIENCE V stenti bu çalışmada yavrualarda üreme toksisitesine neden olmamıştır.

10.9 Kısıtlanmış Maddeler

Bu cihazın bir veya daha fazla bileşeni, ağırlıkça %0,1'in üzerinde bir konsantrasyonda aşağıda CMR 1B olarak tanımlanan maddeyi içermektedir:

Kobalt; Chemical Abstracts Service (CAS) No. 7440-48-4; EC No. 231-158-0

Güncel bilimsel kanıtlar, kobalt alaşımlarından ve kobalt içeren paslanmaz çelik alaşımlarından üretilmiş tıbbi cihazların kanser veya üreme sistemi üzerinde steril/yan etki riskini artırmadığını desteklemektedir.

10.10 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Güvenlik Bilgileri

Klinik olmayan testlerde, XIENCE PRO^S stentin 71 mm²'ye kadar uzunlukta tekli ve üst üste yapılandırılmalarda MR Koşullu olduğu görülmüştür. Bu cihazın bulunduğu bir hasta aşağıdaki koşulları karşılayan bir MR sisteminde güvenli şekilde taranabilir:

- Statik manyetik alan 1,5 veya 3 Tesla
- Eksen başına 200 T/m/sn gradyan değişim hızı
- 3000 gauss/cm (30 T/m) maksimum uzaysal gradyan alan
- MR Sistemi tarafından rapor edilen 2,0 W/kg'lık (normal çalışma modu) maksimum tüm vücut ortalama spesifik absorpsiyon oranı (SAR)

Yukanda belirtilen tarama koşulları altında, XIENCE PRO^S stentinin 15 dakikalık süreli taramanın ardından 4,5°C'den daha düşük maksimum sıcaklık artışına neden olması beklenmemektedir.

Klinik olmayan testlerde, gradyan eko veya spin eko puls sekansı ve 3 Tesla MRG sistemi ile görüntüleme yapıldığında, cihazın neden olduğu görüntü artefaktı XIENCE PRO^S stentinden yaklaşık 6 mm çıkmaktadır.

XIENCE PRO^S stent, bu MRG ortamında yer değiştirmemelidir. 3 Tesla üzerindeki alan güçlerinde stentin yer değiştirmesi veya ısınmasını değerlendirmek için klinik olmayan testler yapılmamıştır. 1,5 veya 3 Tesla MRG, XIENCE PRO^S stentin implantasyonundan hemen sonra yapılabilir.

11.0 POTANSİYEL TERS/YAN ETKİLER

PCI tedavi işlemleri ve bir stentin doğal koroner arterlerde kullanılmasıyla ilişkili olabilen ters/yan etkiler arasında verilerle sınırlı olmamak üzere şunlar vardır:

- Latex, kontrast madde, anestezi, cihaz materyallerine (kobalt, krom, nikel, tungsten, metakrilik polimer ve floropolimer) karşı alerjik reaksiyon veya aşın duyarlılık ve everolimus, antikoagülasyon veya antitrombosit ilaçlara karşı ilaç reaksiyonları
- Aşağıdakiler dahil olmak üzere transfüzyon veya damar anarımı gerektirebilecek damar genişli komplikasyonları:
 - Kateri yeri reaksiyonları
 - Kanam (ekimoz, sızma, hematoma, hemoraj, retroperitoneal hemoraj)
 - Arteriyovenöz fistüller, psödoanevrizma, diseksiyon, perforasyon/rüptür

- Emboli (hava, doku, plak, trombotik materyal veya cihaz)
- Periferik sinir hasarı
- Periferik iskeleti
- Aşağıdakiler dahil olmak üzere ilave müdahale gerektirebilecek koroner arter komplikasyonları:
 - Tam tıkanıklık veya anı kapanma
 - Arteriyovenöz fistüller, psödoanevrizma, diseksiyon, perforasyon/rüptür
 - Doku prolapsi/plak kayması
 - Embolizm (hava, doku, plak, trombotik materyal veya cihaz)
 - Koroner veya stent trombozu (akut, subakut, geç, çok geç)
 - Stenoz veya restenoz
- Aşağıdakiler dahil olmak üzere ilave müdahale gerektirebilecek perikardiyal komplikasyonları:
 - Kardiyak tamponad
 - Perikardiyal efüzyon
 - Perikardit
- Kardiyak aritmiler (iletim bozukluğu, atriyal ve ventriküler aritmiler dahil)
- Aşağıdakiler dahil olmak üzere kardiyak iskemik koşullar:
 - Miyokardiyal iskeleti
 - Miyokard enfarktüsü (akut dahil)
 - Koroner arter spazmı
 - Stabil olmayan veya stabil anjina pektoris
- İnme/serebrovasküler kaza (CVA) veya geçici iskemik atak (TIA)
- Sistem organ yetmezlikleri:
 - Kardiyorespiratuar arrest
 - Kalp yetmezliği
 - Kardiyo pulmoner yetmezlik (pulmoner ödem dahil)
 - Böbrek yetersizliği/yetmezliği
 - Şok
- Kanam
- Kan hücresi bozukluğu (heparin ilişkili trombositopeni [HIT])
- Hipotansiyon/hipertansiyon
- Enfeksiyon
- Bulanı ve kusma
- Palpatasyonlar, bağ dönmesi ve senkop
- Göğüs ağrısı
- Ateş
- Ağrı
- Ölüm

Günlük 1,5 mg ile 10 mg arasında değişen dozlarda everolimusun günlük oral uygulamasına ilişkin ters/yan etkiler, Kısa Ürün Bilgileri (SmPC) ve ilaç etiketlerinde bulunabilir*. Aşağıda açıklanan riskler everolimus etiketlerinin/SmPC'lerin kontrendikasyonları, uyarılar ve öneriler bölümünde yer alan ve/veya farklı endikasyonları için oral everolimusun klinik çalışmalarında >=10 oranlarında görülen ve kardiyak popülasyona ilişkin olan öngörülen ters/yan etkileri içermektedir. Daha detaylı bilgi ve daha az sıklıkta görülen ters/yan etkiler için ilaç SmPC'lerine ve etiketlerine* bakın:

- Karın ağrısı
- Anemi
- Anjiyödem (eş zamanlı anjiyotensin dönüştürücü enzim [ACE] inhibitör kullanımı ile artan risk)
- Arteriyel trombotik etkiler
- Kanam ve koagüloloji (hemolitik üremik sendrom [HUS], trombotik trompositopenik purpura [TTP] ve trombotik mikroanjiyopati - eş zamanlı siklosporin kullanımı ile artan risk)
- Kabızlık
- Öksürük
- Şeker hastalığı
- İshal
- Dispne
- Embriyo-fetal toksisite
- Eritem
- Eritroderma
- Baş ağrısı
- Hepatik arter trombozu (HAT)
- Hepatik bozukluklar (hepatit ve sarılık içerir)
- Everolimus etkin maddesine veya diğer rapamisin türevlerine aşın duyarlılık
- Hipertansiyon
- Enfeksiyon (fırsatçı patojenli enfeksiyonları içeren bakteri, mantar, virüs veya protoza enfeksiyonları). Polyoma virüs bağlantılı böbrek rahatsızlığı (PVAN) JC virüs bağlantılı progresif çoklu lekensefalopati (PML), ölümcül enfeksiyonlar ve sepsis, oral everolimus ile tedavi edilen hastalarda rapor edilmiştir
- Böbrek arteriyel ve venöz trombozu
- Laboratuvar testi değişiklikleri (serum kreatinin, proteinüri, hipokalemi; hiperglisemi, hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi içeren dislipidemi artışları; anormal karaciğer fonksiyon testleri; hemogloblin, lenfositler, nötrofiller ve pıhtı hücreleri düşüşleri)
- Lenfoma ve cilt kanseri
- Erkek infertilitesi
- Menstrüasyon düzensizlikleri
- Bulanı
- Nefrotoksisite (siklosporin ile bağlantılı)
- Bulaşıcı olmayan pnömonit (interstiyel akciğer hastalığı da dahil)
- Oral ülserasyon
- Ağrı
- Pankreatit
- Perikardiyal efüzyon
- Periferik ödem
- Pıralar efüzyon
- Pnömoni
- Pireksi
- Döküntü
- Renal yetmezlik
- Üst solunum yolu enfeksiyonu
- İdrar yolu enfeksiyonu

- Venöz tromboemboli
- Kusma
- Yara iyileşme komplikasyonları (yara enfeksiyonları ve lenfösel dahil)

12.0 TERS/YAN ETKİLERİN BİLDİRİLMESİ

Kullanıcı ve/veya hasta, bahşi geçen XIENCE PRO™S Everolimus Salınlımlı Koroner Stent Sistemi ile ilgili olarak meydana gelen tüm ciddi olayları ımalatçıya ve kullanıcının ve/veya hastanın bulunduğu Avrupa Birliği Devletindeki yetkili makama bildirmelidir.

13.0 GÜVENLİK VE KLİNİK PERFORMANS ÖZETİ

Bu cıhza yönelik güvenlik ve klinik performans özet (SSCP), <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> adresinde mevcuttur. Cihaz Tablo 1-1'de verilen Temel UDI-Di'yi kullanarak arayın. Avrupa Birliği Tıbbi Cihaz Veritabanı/EUDAMED'in kullanıma açılmasındaki sonraki SSCP konumu burasıdır.

14.0 HAŞA SEÇİMİ VE TEDAVİSİ

14.1 Tedavinin Kişiyi Uyarlanması

Yukanda tanımlanan riskler ve faydalar XIENCE™ ECSSS serisinden bir cihazın kullanımdan önce her hastada değerlendirilmelidir. Hastalar seçilirken değerlendirilecek faktörler arasında antitrombotik tedavinin riskliye ilgili karar da bulunmalıdır. Aynı zamanlı aktif gastriit veya peptik ülser hastaları olan hastalarda özel dikkat gösterilmelidir.

Antitrombotosit ilaçlar, American College of Cardiology, American Heart Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (ACC/AHA/SCAI) ve European Society of Cardiology (ESC) yönergelerine göre XIENCE ECSSS ile kombinasyon halinde kullanılmalıdır. Hekimler, genel uygulamada hastaları için kullanılacak özel antitrombotosit/antikoagülasyon rejimini belirlemek için XIENCE stentine ilişkin çok sayıda klinik çalışmalardan alınan bilgiler ile birlikte ilaç salınlımı stentler hakkında güncel literatür güncel kılavuzlar ve her bir hastanın kendine özgü ihtiyaçlarından faydalanmalıdır.

İkili antitrombotosit tedavisinin (DAPT) bırakılması ile ilgili geçerli kılavuzlara uyulmalıdır ve bunlar önerilmektedir. DAPT'ye ara verme veya kesme kararı, hastanın durumu da göz önünde bulundurularak tedavi eden hekim tarafından değerlendirilmelidir. XIENCE koroner stent implantasyonunu takip eden bir aydan sonra herhangi bir zamanda DAPT'ye öngörülemez şekilde ara verilir veya kesilirse, XIENCE koroner klinik çalışmalardan iki yılda elde edilen verilerde düşük stent trombozu oranı gözlemlendiği ve stent trombozu riskinde artış gözlemlenmediği göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca XIENCE Stent Ailesi, PCI sonrasında 1 aylık (28 gün) daha kısa sürede) DAPT uygulanan HBR hastalarında 1-6 ay arasında düşük stent trombozu oranları olduğunu göstermiştir.

Hastanın işlem sonrası antitrombotosit tavsiyelerine uyması büyük önem taşımaktadır. Reçete edilen antitrombotisit tedavisinin erken bırakılması, tromboz, miyokard enfarktüs veya ölüm riskini artırabilir. PCI öncesinde antitrombotisit tedavisinin erken bırakılması gerektirebilecek bir cerrahi veya dental işlem öngörülürse, müdahaleyi gerçekleştirecek uzman ile hasta birlikte ilaç salınlımı stentin ve ilişkili tavsiye edilen antitrombotisit tedavisinin uygun PCI tercihi olup olmadığını değerlendirilmelidir. PCI sonrasında cerrahi veya dental işlem tavsiye edildiirse, prosedürün risk ve faydaları antitrombotisit tedavisinin erken bırakılmasıyla ilişkili olası risklerle karşılaştırılmalıdır.

Önemli aktif kanamaya sekonder olarak antitrombotisit tedavisinin zamanından önce bırakılması gereken hastalar, kardiyak olaylar açısından dikkate izlenmeli ve stabilize edildikten sonra antitrombotisit tedavileri tedaviyi uygulayan hekimlerinin inisiyatifine göre en kısa zamanda tekrar başlatılmalıdır.

15.0 KLİNİYEYİN KULLANIMI BİLGİSİ

15.1 Kullanım Öncesi Kontrol

- Steril ambalajı açmadan önce dikkatlice inceleyin ve sterili bariyerde hasar olup olmadığını kontrol edin. Steril paketin bütünlüğü bozulmuşsa kullanmayın.
- "Son kullanma tarihi"nden sonra kullanmayın.
- Folyo keseyi yırtın ve iç keseyi çıkarın.
Not: İç kesenin dişi sterili DEĞİLDİR. İç keseyi açın ve ürünü aseptik bir teknik kullanarak sterili alana geçirin veya bırakın.
- XIENCE PRO™S ECSSS'yi kullanmadan önce sistemi ambalajından dikkatle çıkarın ve kınımla, bükülme ve başka bir hasar açısından inceleyin. Stentin radyopak balon işaretleyicilerinin ilerisine geçmediğinden emin olun. Herhangi bir kusurla karşılaşırsanız kullanmayın. Stenti parmaklarınızla manipüle etmeyin, tutmayın veya dokunmayın; bu durum kaplamaya zarar verebilir, kontaminasyona yol açabilir veya stentin yerleştirme balonu üzerindeki kaymasını neden olabilir.
Not: XIENCE PRO^S ECSSS kullanımı sırasında herhangi bir zamanda paslanmaz çelik prospektüs sağ kınımlıgı veya bükülmüşse katetleri kullanmayı bırakın.

15.2 Gerekl Materyaller

- Uygun arteriyel kılıf
- Uygun kılavuz kateter(ler)
- 2-3 şıngına (10-20 cc)
- 1000 u/500 cc heparinize normal salın (HepNS)
- İç çapı minimum (2,44 mm [0,096 in]) olan döner hemostatik valf
- 0,36 mm (0,014 inç) x 175 cm (minimum uzunluk) kılavuz tel
- Tork cihazı
- Kılavuz tel giriş aparatı
- Heparinize normal salınla 1:1 oranında seyreltilmiş kontrast madde
- Şişirme cihazı
- Uygun boyutlu ön dilatasyon anjiyoplasti balonu
- Uygun boyutlu post dilatasyon uyumlu olmayan anjiyoplasti balonu
- Üç yollu stopkok
- Uygun antikoagülasyon ve antitrombosit ilaçları

15.3 Hazırlık

15.3.1 Paketin Açılması

Not: Folyo kese, steril bir bariyer değildir. Folyo kesenin içindeki iç poşet (kese) steril bariyerdir. Sadece iç kesenin içeriği steril olarak nitelendirilmelidir. İç kesenin dış yüzü steril DEĞİLDİR.

- Yerleştirme sistemini hazırlamak için yerleştirme sistemini dikkatle koruyucu tüpünden çıkarın. Bir hızlı deşirmeye (RX) sistemi kullanırken, çıkarma sırasında hipotüpi bükmemeyi veya kırmayın.
- Kateri stentin proksimalından (balon bağlantı bölgesinin proksimalinde) tutarak ürün mandrili ve koruyucu stent kılıfını çıkarın ve diğer enlizle stent koruyucuyu tutup distal yönde yavaşça çıkarın. Ürün mandrili ve stent kılıfını çıkarmak alışılmadık bir direnç hissederseniz, bu ürünü kullanmayın ve yenisiyle değiştirin. Kullanmadığınız cihazla ilgili olarak iade prosedürünü uygulayın.

[†] Certican® UK SmPC, Afinitor® UK SmPC, Votubia® UK SmPC, Afinitor® ABD etiketi ve Zortress® ABD etiketi. Bu SmPC/etiketlerin en güncel versiyonları için www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu ve www.fda.gov adreslerine başvurun.

15.3.2 Kılavuz Tel Lümeninin Yıkınması

1. Kılavuz tel lümenini kılavuz tel çıkış çıktığından sıvı çıkıncaya kadar HepNS ile yıkayın.

Not: Balonun üzerine yerleştirilmesini kesintiyne uğratabileceği için, kılavuz tel lümenini yıkarken stenti oynatmaktan kaçının.

15.3.3 Yerleştirme Sisteminin Hazırlanması

1. Bir şişirme cihazı/şırıngayı seyreltilmiş kontrast madde ile hazırlayın.
2. Şişirme cihazı/şırıngayı stopkoka takın ve ardından ürünün şişirme portuna takın. Şişirme cihazına/şırıngaya takarken ürün hipotizünü bükmeyin.
3. Yerleştirme sistemini, ucu aşağıya gelecek şekilde dikey olarak yönlendirin.
4. Stopkoku yerleştirme sistemine açın; 30 saniye boyunca negatif çekin; kontrast maddenin dolması için nötr konumuna bırakın.
5. Stopkoku yerleştirme sistemine kapatın; şişirme cihazındaki/şırıngadaki tüm havayı boşaltın.
6. Tüm hava boşalana dek adım 3-5'i tekrarlayın. Baloncuklar ortadan kalkmıyorsa, ürünü kullanmayın.
7. Şırınga kullanılmışsa, stopkoka hazırlanmış bir şişirme cihazı takın.
8. Stopkoku yerleştirme sistemine açın.
9. Nötr durumda bırakın.

Not: Yerleştirme sistemini damara geçirirken, yerleştirme sistemine negatif basınç uygulamayın. Bu, stentin balondan kaymasını neden olabilir.

Not: Şaftta hava görülürse, stentin dengersiz çekilmesi nedeniyle ölmek için 15.3.3 Yerleştirme Sisteminin Hazırlanması bölümündeki adım 3-5'i tekrarlayın.

15.4 Yerleştirme İşlemi

1. Vasküler giriş bölgesini standart uygulamaya göre hazırlayın.
 2. Lezyonu uygun boyutta bir balonla önceden dilate etme kararı, hasta ve lezyon özelliklerine dayalı olarak verilmelidir. **Ön dilatasyon yapılrsa**, PTCA balonuyla ön dilatasyonun uzunluğunu, XIENCE PRO^S stentinin sınırlar dışında olan bir damar yaralanması bölgesi oluşturmamasından kaçınmak için sınırlayın.
 3. Uzun lezyonlarda, stent boyutunu damarın en distal bölümünün çapına göre belirleyin.
- Not:** Dar lezyonlarda iki stent çapı arasında seçim yapmanız gerekirse, dar çaplı stenti seçin ve şişirin. Uyumluluk bilgileri için ürün etiketini inceleyin.
4. Yerleştirme sistemindeki şişirme cihazını nötr basınçta tutun. Döner hemostatik valfi olabildiğince açın.
 5. Kılavuz tel konumunu hedef lezyonda tutarken yerleştirme sistemini kılavuz telin proksimal kısmına arkadan yükleyin.
 6. Yerleştirme sistemini kılavuz katetere kılavuz tel boyunca hedef lezyona kadar diklatte iletirin. Bir hızı değiştirme (RX) sistemi kullanırsanız, hipotizi düz tuttuğunuzdan emin olun. Stent sistemini koroner artere iletmeden önce kılavuz kateterin stabil olmasını sağlayın.

Not: Stent kılavuz katetere çekmeden alınsımadık bir direnç hissederseniz, çekmesi için zorlamayın. Bu direnç bir sonun göstergesi olabilir ve fazla kuvvet uygulamaları stentte hasara veya kaymaya neden olabilir. Lezyon boyunca kılavuz tel yerleşimini koruyun ve yerleştirme sistemi ile kılavuz kateteri tek bir ünite olarak çıkartın.

7. Doğrudan floroskopik gözlem altında yerleştirme sistemini kılavuz tel boyunca hedef lezyona iletirin. Stent lezyon üzerine yerleştirmek için radyopak balon işaretleyicileri kullanın. Stent konumunu doğrulamak için anjiyografi yapın. Stent optimal konumda değilse, dikkatlice yeniden konumlandırılmalı veya çıkarılmalıdır. (15.6 Çıkarma İşlemi bölümüne bakın). Balon işaretleyicileri, hem stentin kenarlarını hem de balon şişmesini gösterir. Stent, hedef lezyona düzgün şekilde yerleştirilmemişse stenti genişletmeye çalışmayın.

Not: Bir stent sisteminin yerine yerleştirme öncesinde çıkarması gerekirse, kılavuz kateterin stent yerleştirme sistemine koaksiyel şekilde konumlandırıldığını emin olun ve stent yerleştirme sistemini kılavuz kateterin içine dikkatle geri çekin. Stentin kılavuz katetere doğru geri çekilmesi sırasında herhangi bir anda olağandışı bir direnç hissedilirse, stent yerleştirme sistemi ve kılavuz kateter tek bir ünite olarak çıkarılmalıdır. Bu işlem, floroskopikyle doğrudan görüntüleme altında yapılmalıdır.

8. Döner hemostatik valfi sıkın. Stent artık yerine yerleştirmeye hazırdir.

15.5 Yerine Yerleştirme İşlemi

DIKKAT: Stent çapı, nominal basınç ve RBP için bkz. Tablo 13-1: İn Vitro Cihaz Teknik Özellikleri.

1. Yerine yerleştirme öncesinde, radyopak balon işaretçilerini kullanarak stentin hedef lezyona göre doğru konumda olduğundan emin olun.
2. Yerleştirme sisteminin basıncını stent tamamen şişinceye dek her 5 saniyede bir 2 atm artırarak stenti yavaşça yerine yerleştirin. Stenti minimum kuvvette nominal basınca kadar şişirerek genişletin. Kabul edilen uygulamada genellikle stent iç çapının referans damar çapının 1,1 katı olacağı şekilde başlangıç yerine yerleştirme basıncı hedeflenir.
3. Uzun lezyonlarda, stent boyutunu damarın en distal bölümünün çapına göre belirleyin ve stenti minimum kuvvette nominal basınca genişletin. Basıncı 30 saniye süreyle bu seviyede tutun. Gerekirse, stentin arter duvarına tam oturmasını sağlamak için yerleştirme sistemine tekrar basınç uygulanabilir veya daha fazla basınç uygulanabilir.
4. Stentin tam olarak şişmesi için basıncı 30 saniye koruyun. Proksimal ve distal doğal koroner arter çapına (referans damar çapları) göre optimum stent çapını doğru şekilde belirlemek için stent genişletme sırasında floroskopik görselleştirmeden faydalanılmalıdır. Optimal stent genişlemesi ve doğru konumlandırma, stentin arteriyel duvarla tam temas halinde olmasını gerektirir.

Not: Stent yerleştirme sisteminin geri çekilmesiyle ilgili talimatları için 15.6 Çıkarma İşlemi bölümüne bakın.

5. Gerekirse, stentin arter duvarına tam oturmasını sağlamak için yerleştirme sistemine tekrar basınç uygulanabilir veya daha fazla basınç uygulanabilir.

Not: Etiketli RBP değeri olan 16 atm'ı (1621 kPa) aşmayın.

6. Lezyonun tamamını ve balonun bulunduğu alanı (diseksiyonlar da dahil olmak üzere) XIENCE PRO^S stent ile tamamen kaplayıp lezyona proksimal ve distal olarak sağlıklı dokunun içine kadar yeterli stent kapsama sağlayın.
7. Şişirme cihazını 30 saniye süreyle negatif basınç oluşturan şekilde çekerek balonu söndürün. Yerleştirme sistemini hareket ettirmeden önce balonun tamamen söndürülmüş olduğundan emin olun. Stent yerleştirme sistemini çıkarmak alınsımadık bir direnç hissederseniz, kılavuz kateter konumuna özellikle dikkat edin.

Not: Stent yerleştirme sisteminin geri çekilmesiyle ilgili talimatları için 15.6 Çıkarma İşlemi bölümüne bakın.

8. Standart anjiyografi yöntemlerinden faydalanarak stent konum ve yerine yerleşimini onaylayın. Optimal sonuçlar için, stent stenozlu arteriyel segmentin tamamını kaplamalıdır. Proksimal ve distal doğal koroner arter çapına göre açılış durumunda stentin optimum çapını doğru şekilde belirlemek için stent genişletme sırasında floroskopik görselleştirmeden faydalanılmalıdır. Optimal genişleme, stentin arteriyel

duvarla tam temas halinde olmasını gerektirir. Stent-duvar teması, rutin anjiyografi veya intravasküler ultrason (IVUS) veya optik koherans tomografi (OCT) ile doğrulanmalıdır.

9. Yerine yerleştirilmiş stentin büyüklüğü referans damar çapına göre hala yetersizse stenti daha fazla genişletmek için daha büyük bir balon kullanılabilir. Başlangıçtaki anjiyografik görünüm suboptimal ise stent düşük profilili, yüksek basıncı, uyumlu olmayan bir balon dilatasyon kateteri kullanılarak daha fazla genişletilebilir. Bu işlem gereklirse, stentlemiş segmentten, stent geometrisini bozmaktan kaçınması için prolaps olmuş bir kılavuz tel tekrar dikkatle geçirinmelidir. Yerine yerleştirilmiş stentler gereğinden az dilate edilmiş durumda bırakılmamalıdır.

DIKKAT: Stenti aşağıdaki sınırları ötesine dilate etmeyin.

Nominal Stent Çapı	Dilatasyon Sınırı
2,0 mm – 3,25 mm	3,75 mm
3,5 mm – 4,0 mm	5,5 mm

10. Lezyonu ve balon uygulanacak alanı kaplamak için birden fazla XIENCE PRO^S stenti gerekirse, boşluk stenozu potansiyelinden kaçınmak için stentler uygun şekilde üst üste getirilmelidir. Stentler arasında boşluk olmasını engellemek için, ikinci XIENCE PRO^S stentinin balon işaretçi bantları genişletme öncesinde yerine yerleştirilen stent içerisinde olmalıdır.
11. Stent konumunu ve anjiyografi sonuçlarını tekrar onaylayın. Optimal stent yerine yerleştirme elde edilene kadar şişirme işlemlerini tekrar edin.

15.6 Çıkarma İşlemi

Stent yerleştirme kateterinin yerine yerleştirilmiş stentten çıkarılması:

1. Şişirme cihazını negatif basınç oluşturacak şekilde çekerek balonu söndürün. Büyük ve uzun balonların söndürülmesi için gereken zaman daha küçük ve kısa balonlar için gerekenden daha fazladır (30 saniyeye kadar). Balonun söndüğünden floroskopi ile emin olun ve 10-15 saniye daha bekleyin.
2. Şişirme cihazını "negatif" veya "nötr" basınca getirin.
3. Kılavuz kateterin konumunu koroner ostiyumun hemen dışında dengeleyin ve yerine sabitleyin. Stent segmenti boyunca kılavuz tel yerleşimini koruyun.
4. Hafif ve sabit basıncı stent yerleştirme sistemini yavaşça çıkartın.
5. Döner hemostatik valfi sıkın.

Stent yerleştirme kateterinin geri çekilmesi sırasında dirençle karşılaşırsanız, balonun yeniden sarılması için aşağıdaki adımları uygulayın:

- Balonu tekrar nominal basınca kadar şişirin.
- Yukarıdaki 1-5 arası adımları tekrar edin.

Stent yerleştirme sisteminin geri çekilmesi sonrası; stenti yerine yerleştirme onay:

1. Standart anjiyografi yöntemlerinden faydalanarak stent konum ve yerine yerleşimini onaylayın. Optimal sonuçlar için, stent stenozlu arteriyel segmentin tamamını kaplamalıdır. Proksimal ve distal doğal koroner arter çapına göre açılış durumunda stentin optimum çapını doğru şekilde belirlemek için stent genişletme sırasında floroskopik görselleştirmeden faydalanılmalıdır. Optimal genişleme, stentin arteriyel duvarla tam temas halinde olmasını gerektirir. Stent-duvar teması, rutin anjiyografi veya intravasküler ultrason (IVUS) veya optik koherans tomografi (OCT) ile doğrulanmalıdır.
2. Lezyonu ve balon uygulanacak alanı kaplamak için birden fazla XIENCE PRO^S stenti gerekirse, boşluk stenozu potansiyelinden kaçınmak için stentler uygun şekilde üst üste getirilmelidir.
3. Stentler arasında boşluk olmasını engellemek için, ikinci XIENCE PRO^S stentinin balon işaretçi bantları genişletme öncesinde yerine yerleştirilen stent içerisinde olmalıdır.
4. Stent alanını değerlendirmek için stent konumunu ve anjiyografi sonuçlarını tekrar onaylayın. Optimal stent yerine yerleştirme elde edilene kadar şişirme işlemlerini tekrar edin. Sonradan dilatasyon gerekirse, son stent çapının referans damar çapına uygulduğundan emin olun. Stentin duvarının arteriyel duvarla temas halinde olduğundan emin olun.

15.7 Stent Segmentlerinin Yerine Yerleştirme Sonrası Dilatasyon

1. Stent dilatasyonunun yetersiz olmadığının emin olmak için gerekli çaba gösterilmelidir.
2. Yerine yerleştirilmiş stentin büyüklüğü referans damar çapına göre hala yetersizse veya damar duvarıyla tam temas sağlanamıyorsa, stenti daha fazla genişletmek için daha büyük bir balon kullanılabilir. Stent düşük profilili, yüksek basıncı, uyumlu olmayan bir balon kateteri kullanılarak daha fazla genişletilebilir. Bu işlem gereklirse, stentlenmiş segmentten, stentin yerinden oynamasından kaçınması için prolaps olmuş bir kılavuz tel tekrar dikkatle geçirinmelidir. Balon stent içinde ortalamaları ve stentli bölge dışına taşmamalıdır.

DIKKAT: Stenti 15.5 Yerine Yerleştirme İşlemi bölümünde belirtilen sınırları ötesinde dilate etmeyin.

15.8 Hasta İmplant Kartı

Hekim veya sağlık merkezi, hasta implant kartında aşağıdaki adımları tamamlamalıdır:

- Hastanın kimliğini (kartın önü), sağlık merkezi veya hekim bilgilerini, adres ve iletişim numarasını ve implant kartındaki (kartın arkası) implant tarihini doldurun.
- Ürün etiketindeki soyulabilir etiketleri karta yapıştırın.

Hastaya taburcu edilmeden önce hasta implant kartı **eksiksiz şekilde** verilecektir.

16.0 SPIRIT VE XIENCE KLİNİK ÇALIŞMA SERİSİ

XIENCE PRO™^S ECSSS, öncül cihazları XIENCE V™ ECSSS, XIENCE PRIME™ ECSSS, XIENCE Xpedition™ ECSSS ve XIENCE Alpine™ ECSSS temelinde geliştirilmiştir.

XIENCE PRO^S ECSSS; XIENCE PRIME ECSSS, XIENCE Xpedition ECSSS ve XIENCE Alpine ECSSS ile benzer bir stent platformu, özdeş ilaç kaplama formülasyonu, özdeş ilaç ana maddesi, benzer nominal toplam ilaç içeriği ve stentle temas eden aynı balon materyallerini kullanır.

XIENCE PRO^S ECSSS ile XIENCE Alpine ECSSS arasındaki fark, stent yerleştirme sistemidir. XIENCE PRO^S Stent Yerleştirme Sistemi, diğer Abbott RX stent sistemleri ve koroner dilatasyon kateterleri ile aynı çalışma ilkelerini ve materyalleri kullanır.

XIENCE V ECSSS ve XIENCE PRIME ECSSS karşılaştırıldığında; XIENCE PRO^S ECSSS, aynı stent güvenli özelliklerine, balon işaretleyicileri arasında aynı stent yerleştirilmesine, benzer bir çubuk profiline ve XIENCE PRO^S stent için 28 mm uzunluğa kadar boyutlarda benzer bir konik uzunluğa sahiptir. XIENCE PRO^S stent şeklinin XIENCE PRIME ve XIENCE V stentleri ile aynı olması bakanak, XIENCE PRO^S ECSSS performansının XIENCE V ve XIENCE PRIME stentlerinin performansına çok yakın olacağı öngörülmüştür. Bu nedenle, bu bölümde XIENCE V ve XIENCE PRIME stentlerinin klinik çalışma verileri özetlenmiştir.

16.1 Piyasaya Sürme Öncesi Klinik Çalışmalar

XIENCE V stentinin temel güvenli ve etkiliği, bir dizi piyasaya sürme öncesi klinik çalışma ile tespit edilmiştir. SPIRIT III RCT, XIENCE V stentinin TAXUS™ Express™ stentinin (TAXUS stenti) aşağı olmadığını gösteren pivotal randomize klinik çalışmadır (RCT). SPIRIT IV çalışması prospektif, randomize, etkin kontrolü, tek kör, çok merkezli bir değerlendirmedir. Bu değerlendirmeye kapsamında, XIENCE V stenti ile TAXUS Express stenti (TAXUS stenti) RVD $\geq 2,5$ mm ila $\leq 4,25$ mm doğal koroner arterleştirmeden maksimum ≤ 28 mm uzunluğunda *de novo* lezyonun tedavisinde karşılaştırılmıştır. SPIRIT IV çalışması, XIENCE V stentinin TAXUS Express stentinin üstün olduğunu göstermiştir. SPIRIT Small Vessel (SV) Tescilli, XIENCE V 2,25 mm çaplı stentin güvenli ve etkili olduğunu gösteren prospektif, tek kollu, açık etiketli, ABD kökleri merkezli bir tescilli çalışmasıdır. SPIRIT PRIME; XIENCE PRIME ve XIENCE PRIME LL stent sistemlerinin temel boyutunun kullanılacağı iki çalışma kolundan oluşan prospektif, açık etiketli, çoklu merkezli randomize olmayan bir klinik çalışmadır ve bu çalışmada XIENCE PRIME ve XIENCE PRIME LL stentlerinin güvenli ve etkiliği belirlenmiştir. Tablo 16.1-1 ile 16.1-4'te, sırasıyla çalışma tasarımları, anjiyografi sonuçları (anjiyografi takibi gerektiren çalışmalarda) ve 1. yıl ve en son takip kontrollerinde görülen temel klinik sonuçlar verilmektedir.

Tablo 16.1-1: SPIRIT XIENCE V Klinik Çalışma Serisi Tasarımları (Piyasaya Sürme Öncesi)					
	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	SPIRIT Small Vessel Tescilli	SPIRIT PRIME Klinik Çalışma	
				Temel Boyut Tescilli	Uzun Lezyon Tescilli
Çalışma Tipi/Tasarımı	• Çok merkezli • Randomize • Tek kör • Etkin kontrolü	• Çok merkezli • Randomize • Tek kör • Etkin kontrolü	• Çok merkezli • Açık etiketli • Tek kollu	• Çok merkezli • Açık etiketli • Tek kollu	• Çok merkezli • Açık etiketli • Tek kollu
Kayıtlı Hasta Sayısı	Toplam: 1002 XIENCE V: 668 TAXUS Express Kontrol: 334	Toplam: 3690 XIENCE V: 2460 TAXUS Express Kontrol: 1230 ¹	Toplam: 150 2,25 mm XIENCE V	Toplam: 400 XIENCE PRIME	Toplam: 100 XIENCE PRIME
Tedavi	Farklı epikardiyal damarlarda maksimum iki <i>de novo</i> lezyon	Her epikardiyal damarda maksimum iki lezyon olmak üzere maksimum üç <i>de novo</i> lezyon	Farklı epikardiyal damarlarda maksimum iki <i>de novo</i> lezyon	Farklı epikardiyal damarlarda maksimum iki <i>de novo</i> lezyon	Farklı epikardiyal damarlarda maksimum iki <i>de novo</i> lezyon
Lezyon Boyutu	RVD: ≥2,5 ≤3,75 mm Uzunluk: ≤28 mm	RVD: ≥2,5 ≤4,25 mm ² Uzunluk: ≤28 mm	RVD: ≥2,25 <2,50 mm Uzunluk: ≤28 mm	RVD: ≥2,25 ≤4,25 mm Uzunluk: ≤22 mm	XIENCE PRIME CS: RVD: ≥2,25 ≤4,25 mm Uzunluk: ≤22 mm XIENCE PRIME LL: RVD: ≥2,5 ≤4,25 mm Uzunluk: >22 mm ve ≤32 mm
Primer Sonlanım Noktası	240 günde segmentte geç kayıp	1. yılda iske mi kaynaklı hedef lezyon problemi (kardiyak ölüm, hedef damarda MI veya iske miyle tetiklenen TLR kompoziti)	1. yılda TLF (hedef lezyon problemi)	1. yılda TLF (Hedef lezyon problemi)	1. yılda TLF (hedef lezyon problemi)
Yan Primer Sonlanım Noktası	270 günde TVF	Yok	Yok	Yok	Yok
Klinik Takip	30, 180, 240, 270 gün, 1 ila 5 yıl	30, 180, 270 gün, 1 ila 3 yıl	30, 240 gün, 1 ila 3 yıl	30, 180 gün, 1 ila 3 yıl	30, 180 gün, 1 ila 3 yıl
Anjiyografik Takip	240 gün (N = 564)	Yok	240 gün (N = 69)	Yok	Yok

¹ TAXUS stent kolunda, 1 hastaya 1 TAXUS[®] Liberté[®] stent uygulanmıştır.
² RVD ≥2,5 mm ila ≤3,75 mm ve 4,0 mm TAXUS piyasaya çıkana kadar 3,5 mm stent boyutu mevcuttur.

Tablo 16.1-2: SPIRIT Klinik Çalışma Serisi Anjiyografik Sonuçları (Piyasaya Sürme Öncesi)			
Anjiyografi Sonuçları	SPIRIT III RCT 240 Gün		SPIRIT Small Vessel 240 Gün
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	2,25 mm XIENCE V (N = 69) (M = 69)
Stent İçi Geç Kayıp (mm)	0,16 ±0,41 (342)	0,30 ±0,53 (158)	0,20 ±0,40 (52)
Segment İçi Geç Kayıp (mm)	0,14 ±0,39 (343)	0,26 ±0,46 (158)	0,16 ±0,41 (52)
Stent İçi Çiftli Restenoz	%2,3 (8/343)	%5,7 (9/158)	%3,8 (2/52)
Segment İçi Çiftli Restenoz	%4,7 (16/344)	%8,9 (14/158)	%9,6 (5/52)

Notlar:
– Veriler ortalama (mm) ±SD veya % (n/N) şeklindedir.
– N toplam hasta sayısıdır. M toplam lezyon sayısıdır.
– SPIRIT III ve SV 240 günlük takip penceresi (240 + 28 gün) dahildir.

Tablo 16.1-3: SPIRIT Klinik Çalışma Serisi Temel 1 Yıl Klinik Sonuçları (Piyasaya Sürme Öncesi)							
	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT Small Vessel	SPIRIT PRIME Klinik Çalışma	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Temel Boyut Tescilli (N = 401)	Uzun Lezyon Tescilli (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)	Yok	Yok
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)
Toplam Ölüm	%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)
Kardiyak Ölüm	%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)
Kardiyak Ölüm veya 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)
İske miye Bağlı 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)
İske miye Bağlı TVR, TL Dışı	%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 Trombozu							
ARC (Kesin/Olası)	%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 (Kesin)	%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)

Notlar:
– Bu tabloda verilen tüm sayılar, hasta sayılarıdır. Hastalar her dönemde her etkinlik için sadece bir defa sayılmıştır.
– 1 yıl, tüm çalışmalar için takip çerçevesini de kapsar (365 + 28 gün).
– TLF’ye kardiyak ölüm, hedef damarla ilişkili MI ve iske miye bağlı TLR dahildir. SPIRIT SV ve PRIME iske miye bağlı TLR yerine klinik endikasyonlu TLR tanımını kullanmıştır.
– TVF’ye kardiyak ölüm, MI, iske miye bağlı TLR ve TVR ile hedef dışı lezyonlar dahildir. Kullanılan SPIRIT SV ve PRIME, iske miye bağlı TLR ve TVR tanımı yerine klinik olarak endike olan TLR ve TVR tanımı kullanmıştır. Bu aynı zamanda SPIRIT II, SPIRIT III ve SPIRIT IV için kullanılmıştır.
– MACE’ye kardiyak ölüm, MI ve iske miye bağlı TLR dahildir.

Tablo 16.1-4: SPIRIT Klinik Çalışma Serisi Son Takiple İlgili Temel Klinik Sonuçlar (Piyasaya Sürme Öncesi)

	SPIRIT IV 3 Yıl		SPIRIT III RCT 5 Yıl		SPIRIT Small Vessel 2 Yıl	SPIRIT PRIME Klinik Çalışma 1 Yıl	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Temel Boyut Tescilli (N = 401)	Uzun Lezyon Tescilli (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)	Yok	Yok
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)
Toplam Ölüm	%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)
Kardiyak Ölüm	%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)
Kardiyak Ölüm veya 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)
İskemiye Bağlı 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)
İskemiye Bağlı TVR, TL Dışı	%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 Trombozu							
ARC (Kesin/Olası)	%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 (Kesin)	%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)

Notlar:

- Bu tabloda verilen tüm sayılar, hasta sayılarıdır. Hastalar her dönemde her etkinlik için sadece bir defa sayılmıştır.
- Veriler, tüm çalışmalar için + 28 gün takip çerçevesini kapsar.
- TLF'ye kardiyak ölüm, hedef damarla ilişkili MI ve iskekiye bağlı TLR dahildir. SPIRIT SV ve PRIME iskekiye bağlı TLR yerine klinik endikasyonlu TLR tanımını kullanmıştır.
- TVF'ye kardiyak ölüm, MI, iskekiye bağlı TLR ve TVR ile hedef dışı lezyonlar dahildir.
- MACE'ye kardiyak ölüm, MI ve iskekiye bağlı TLR dahildir.

16.2 Piyasaya Sürme Sonrası Klinik Çalışmalar

XIENCE V USA çalışması, ABD'de ticari hale geldikten sonra gerçeğe uygun senaryolarda XIENCE V EECSS'nin devam eden güvenlik ve etkililiğini değerlendirmek ve ayrıca FDA DAPT girişimini desteklemek için prospektif, çok merkezli, FDA tarafından zorunlu koşulan pazarlama sonrası bir çalışmadır. SPIRIT V Single Arm Study (SAS) hedefi *de novo* koroner arter lezyonları olan hastaların tedavisinde XIENCE V EECSS performansını değerlendirmeye devam etmektedir. XIENCE V India, Hindistan'da gerçeğe uygun senaryolarda ticari kullanım sırasında XIENCE V EECSS'nin devam eden güvenlik ve etkililiğini değerlendirmek için prospektif, açık etiketli, çok merkezli, gözlemsel, tek kollu bir tescildir. Tablo 16.2-1 ile 16.2-2 sırasıyla klinik çalışma tasarımı ve temel klinik sonuçları 1 yılda ve en son takipte göstermektedir.

Bu pazarlama sonrası klinik çalışmaların sonuçları gerçeğe uygun senaryolarda XIENCE V EECSS güvenli ve etkililiğini göstermektedir. Ayrıca XIENCE V EECSS, 6 ayda hasta tarafından bildirilen sonuçları iyileştirmiştir (daha iyi yaşam kalitesi, azalmış anjina sıklığı, daha iyi anjina stabilitesi ve azalmış fiziksel sınırlama dahil) ve iyileşmeler koroner arter hastalarında 1 yıl boyunca sürdürülmüştür.

Tablo 16.2-1: SPIRIT ve XIENCE V Klinik Çalışma Serisi Tasarımları (Piyasaya Sürme Sonrası)

	XIENCE V USA Faz I Kohortu	XIENCE V USA Uzun Vadeli Takip Kohortu	XIENCE V USA AV-DAPT Kohortu	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India
Çalışma Tipi/Tasarım	• Çok merkezli • Prospektif • Tek kollu	• Çok merkezli • Prospektif • Tek kollu	• Çok merkezli • Randomize • Çift kör • Plasebo kontrollü	• Çok merkezli • Prospektif • Tek kollu	• Çok merkezli • Prospektif • Tek kollu
Kayıtlı Hasta Sayısı	8040	4663	868	2663	977
Tedavi	Tesisin standart bakımına göre	Tesisin standart bakımına göre	Ek 18 ay boyunca aspirin ile beraber tienopiridin veya plasebo tedavisi alacak hastalar rastgele seçilmiştir	Majör epikardiyal damar veya yan dal başına maksimum bir <i>de novo</i> , doğal hedef lezyon (önceden stent implantsız, önceden brakiterapisiz), maksimum 4 planlı EES	Tesisin standart bakımına göre
Lezyon Boyutu	Anjiyografi kısıtlamasız			RVD = ≥2,25 ≤4,0 mm Uzunluk görsel tahmini ≤28 mm	Anjiyografi kısıtlamasız
Primer Sonlanım Noktası	1 yıla kadar ARC kesin ve olası stent trombozu	1-5. yıl arasında ARC kesin ve olası stent trombozu	12-33. ayda MACE (toplam ölüm, MI ve inme bileşimi)	30 günde tüm ölüm, MI, TVR kompozit oranı	ARC ST (Kesin/Olası) 1 yıl ve ardından yıllık olarak 3 yıl
Yan Primer Sonlanım Noktası	1. yılda kardiyak ölüm veya herhangi MI	1 ila 5 yıl arasında kardiyak ölüm veya herhangi MI	ST 12-33 ayda ARC kesin ve olası	Yok	1. yılda kardiyak ölüm ve herhangi MI
Klinik Takip	14, 30, 180 gün ve 1 yıl	2, 3 ve 4 yıl	15, 24, 30 ve 33 ay	30 gün ve 1 ve 2 yıl	14, 30, 180 gün ve 1, 2 ve 3 yıl
Anjiyografik Takip	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok

Tablo 16.2-2: SPIRIT ve XIENCE V Çalışma Serisi Temel Klinik Sonuçları (Piyasaya Sürme Sonrası)

	XIENCE V USA	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V India	
	Faz I 1 Yıl	1 Yıl	2 Yıl	1 Yıl	2 Yıl
	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)	Yok	Yok	Yok	Yok
Toplam Ölüm, MI (ARC) ve TVR	Yok	%7,04 (185/2627)	%10,34 (265/2562)	Yok	Yok
Kardiyak Ölüm veya MI (ARC)	%7,2 (545/7522)	%4,23 (111/2627)	%5,74 (147/2562)	%1,9 (19/986)	%2,8 (26/942)
Kardiyak Ölüm veya MI	%3,3 (249/7505)	Yok	Yok	Yok	Yok
TLR	%4,6 (349/7522)	%1,90 (50/2627)	%3,04 (78/2562)	%1,2 (12/986)	%1,5 (14/942)
TVR, TLR Harici	%2,3 (176/7522)	%1,45 (38/2627)	%2,26 (58/2562)	%0,1 (1/986)	%0,1 (1/942)
Toplam Ölüm	%2,6 (194/7522)	%1,71 (45/2627)	%2,97 (76/2562)	%0,9 (9/986)	%1,7 (16/942)
Kardiyak Ölüm	%1,4 (108/7522)	%1,10 (29/2627)	%1,87 (48/2562)	%0,9 (9/986)	%1,7 (16/942)
Toplam MI (ARC)	%6,3 (475/7522)	%3,54 (93/2627)	%4,45 (114/2562)	%1,3 (13/986)	%1,6 (15/942)
Toplam MI	%2,2 (162/7505)	Yok	Yok	Yok	Yok
Stent Trombozu					
ARC (Kesin/Olası)	%0,81 (60/7380)	%0,65 (17/2607)	%0,79 (20/2523)	%0,51 (5/986)	%0,53 (5/939)
ARC (Kesin)	%0,54 (40/7380)	Yok	Yok	%0,41 (4/986)	%0,43 (4/939)

Notlar:

- Bu tabloda verilen tüm sayılar, hasta sayılandır. Hastalar her dönemde her etkinlik için sadece bir defa sayılmıştır.
- XIENCE V USA 1 yıllık verisi, 42 günlük çerçeveyi veya ikinci kayıt aşaması için 407 günden erkense randomizasyon tarihini kapsar. XIENCE V India 1 yıllık verisi 47 günlük çerçeveyi kapsar. SPIRIT V 1 yıllık verisi 28 günlük çerçeveyi kapsar.
- SPIRIT V 2 yıllık verisi 28 günlük çerçeveyi kapsar. XIENCE V India 2 yıllık verisi 47 günlük çerçeveyi kapsar.
- TLF'ye (ARC) kardiyak ölüm, hedef damarla ilişkili MI (ARC tanımına göre), klinik olarak endike TLR dahildir. TLF'ye kardiyak ölüm, hedef damarla ilişkili MI (protokol tanımına göre), klinik olarak endike TLR dahildir.

16.3 Bir Aylık (28 Gün Kadar Kısa Sürede) DAPT Göstergesi

XIENCE 28 çalışmasında, PCI sonrasında 1 ay (28 gün kadar kısa sürede) ikili antitrombosit tedavisi (DAPT) ile tedavi edilen yüksek kanama riskli (HBR) hastalarda XIENCE stentin güvenliği sağlanmıştır.

XIENCE 28 çalışması, XIENCE stent ile PCI uygulanan yüksek kanama riskli (HBR) hastalarda 1 aylık (28 gün kadar kısa sürede) ikili antitrombosit tedavisinin (DAPT) güvenliğini değerlendirmek için prospektif, tek kollu, çok merkezli, açık etiketli, randomize olmayan bir çalışmadır. Hastalar, HBR'yi gösteren klinik kriterleri karşılıyorsa XIENCE 28 çalışmasına katılmaya hak kazanmıştır ve sevk eden hekimin görüşüne göre, 1 aydan uzun DAPT ile majör kanama riskinin, antitrombotik faydadan daha fazla olduğu belirlenmiştir. HBR olarak kabul edilebilmesi için hastaların aşağıdaki kriterlerden en az birini karşılaması gerekmektedir: a) yaş ≥ 75 ; b) kronik (en az 6 ay) antikoagülasyon tedavisine yönelik klinik endikasyon; c) indeks işleminin sonraki 12 ay içinde tıbbi müdahale gerektiren majör kanama öyküsü; d) inme öyküsü (iskemik veya hemorajik); e) böbrek yetmezliği (kreatinin $\geq 2,0$ mg/dl) veya iflası (diyalize bağlı); f) artan kanama riskiyle ilişkili sistemik durumlar (örn. trombotik sayısı $< 100.000/\text{mm}^3$ olarak tanımlanan trombositopeni öyküsü veya mevcut trombositopeni dahil olmak üzere hematolojik bozukluklar veya artan kanama riski ile ilişkili bilinen herhangi bir koagülasyon bozukluğu); g) hemogloblin düzeyi < 11 g/dl olan anemi. XIENCE stenti, tesisin bakım standardına göre implante edilmiştir. Lezyon uzunluğunda anjiyografik kısıtlama yoktu, ancak çalışmada kullanımasına izin verilen en uzun XIENCE stenti 38 mm idi. Klinik takip 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ayda yapılmıştır.

XIENCE 28 çalışması, Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'daki 58 merkez (XIENCE 28 USA) ve ABD dışındaki 52 merkez (XIENCE 28 Global, Avrupa ve Asya'daki merkezler dahil) ile gerçekleştirilmiştir. Toplam 1605 HBR hastasına XIENCE stent ile PCI ve indeks sonrası işlemler ilk ay (28 gün kadar kısa sürede) DAPT (aspirin + P2Y12 reseptör inhibitörü) uygulanmıştır. Hastalar "1 aylık temiz" olarak değerlendirilmiş ve işlemden sonraki ilk ay boyunca herhangi bir sorun yaşamazlarsa (miyokard enfarktüsü, tekrar eden koroner revaskülarizasyon, inme veya kesin/olası stent trombozu yoksa) ve DAPT'ye uygunlarsa (kesintisiz ardışık > 7 gün olarak tanımlanmıştır) 1. ayda P2Y12'yi bırakmaya ve çalışmanın sonuna kadar aspirin monoterapisine devam etmeye uygun görülmüştür.

Çalışmanın amacı, ejin skoru (PS) sınıflandırmasından sonra 12 ay kadar DAPT ile tedavi edilen geçmişte düşük kontrol grubuyla kıyaslandığında 1 ay DAPT ile tedavi edilen HBR hastalarında XIENCE stent implantasyonundan sonra 1 ila 6. aydaki toplam ölümünün veya toplam miyokard enfarktüsünün (MI; değiştirilmiş ARC) primer sonlanım noktasının eşit olduğunu göstermekti. PS sınıflandırma yöntemi, XIENCE 28 ve XIENCE V USA (XV USA) geçmişte düşük kontrol grupları arasında adlı bir karşılaştırma yapmak için kullanılmıştır. XIENCE 28 ve XV USA'daki hastalar, başlangıç özelliklerinden hesaplanan PS'ye göre beş sınıfa ayrılmıştır. Benzer PS'ye sahip hastalar aynı sınıfa konulmuştur. Daha sonra her katman için olay oranları hesaplanmıştır. Majör sekonder sonlanım noktası, PS sınıflandırmasından sonra XV USA geçmişte düşük kontrolüyle kıyaslandığında, HBR hastalarında XIENCE stent implantasyonundan sonra 1 ila 6. aydaki majör kanamaya yönelik (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] tip 2-5) 1 aylık DAPT'nin üstünlüğünü göstermeyi amaçlıyordu.

XIENCE 28 1 Aylık Temiz Popülasyonda Başlangıçta ve Lezyon Özellikleri

1 aylık 1392 temiz hastanın %32,5'i kadındı ve ortalama yaş 76 ydı. HBR kriterlerine göre %68,2'i 75 yaş ve üstüydü; %47,4'ünde böbrek yetmezliği, %44,4'ünde oral antikoagülan, %10,4'ünde inme öyküsü, %3,3'ünde majör kanama öyküsü, %14,5'inde anemi ve %2,3'ünde trombositopeni vardı. Yüksek prevalansa sahip risk faktörleri arasında hipertansiyon (%84,7) ve dislipidemi (%67,5) vardı. Kardiyak durum açısından, başvuran hastaların %34,1'i akut koroner sendrom (ACS) (ST yükselmeli olmayan miyokard enfarktüsü [NSTEMI] veya stabil olmayan anjina) ile başvurmuştu ve %65,9'unda kronik koroner sendrom bulunuyordu. Hastaların çoğunda (%80,3) tedavi edilen tekli lezyon bulunuyordu ve hasta başına ortalama toplam stent uzunluğu $27,2 \pm 14,4$ mm idi.

Primer Sonlanım Noktası Analizi

Primer sonlanım noktasına, XIENCE stentin PCI sonrası 1 aylık (28 gün kadar kısa) DAPT tedavisi gören HBR hastalarında güvenli olduğu gösterilerek ulaşılmıştır. Her bir sınıftaki hasta sayısına ve gözlemlenen oranlara bağlı olarak sonuçlar, önceden belirlenmiş anlamlılık düzeyini karşılayan 0,0005'lik bir eşit etkinlik p değeri gösterir. 1 aylık temiz hastalardeki toplam ölüm/toplam MI için 1-6. aydaki PS sınıflandırılmalı ortalama oranı, XIENCE 28'de %3,5 iken XV USA geçmişte düşük kontrolünde %4,3'tür (Tablo 16.3-1). Bu, 1 aylık DAPT rejimi için toplam ölümünün/toplam MI'nin 1-6. aydaki bileşik oranının geçmişte düşük kontrolde önerilen 12 aylık DAPT rejiminden daha düşük olduğunu göstermiştir.

Majör Sekonder Sonlanım Noktası Analizi

Ayrıca PS sınıflandırılma yöntemi, XIENCE 28 çalışma kolü ile BARC 2-5 kanamasının sonlanım noktası için geçmişte düşük kontrolün karşılaştırmasında kullanılmıştır. Her sınıftaki hasta sayısına ve gözlemlenen oranlara bağlı olarak sonuçlar, önceden belirlenmiş anlamlılık düzeyini karşılamayan 0,1888'lik bir üstünlük p değeri göstermektedir. Anlamlılık düzeyi karşılanmamış olsa da, 1 aylık temiz hastalarda 1-6. aydaki PS sınıflandırılmalı ortalama BARC 2-5 kanama oranı, geçmişte düşük kontrolde kıyasla XIENCE 28'de sayısal olarak daha düşüktü (%4,9'a karşı %5,9; Tablo 16.3-1).

Tablo 16.3-1: Primer ve Güçlendirilmiş Sekonder Sonlanım Noktası Sonuçları – 1 Aylık Temiz Hastalarda 1-6. Aydaki Toplam Ölüm/Toplam MI ve BARC 2-5 Kanaması

	XIENCE 28 1 Aylık Temiz Hastalar (N = 1392)	XIENCE V USA 1 Aylık Temiz Hastalar (N = 1411)	p değeri
Toplam Ölüm/ Toplam MI	%3,5	%4,3	0,0005*
BARC 2-5 kanama	%4,9	%5,9	0,1888**

* Eşit Etkinlik p-değeri; eşit etkinlik marjı ve tek taraflı anlamlılık düzeyi sırasıyla %2,5 ve 0,025'tir.

** Üstünlük p değeri; üstünlük anlamlılık düzeyi 0,025'tir.

Diğer Sekonder Sonlanım Noktaları

XIENCE 28'de analiz edilen diğer sekonder sonlanım noktaları, 1 aylık temiz hastalarda 1-6. aydaki BARC 3-5 kanamasını ve stent trombozunu kapsıyordu. Önceden belirlenmemiş olmasına rağmen, XIENCE 28 ve XV USA geçmişte düşük kontrolü arasındaki BARC 3-5 kanama oranlarının adlı bir karşılaştırmasını sağlamak için PS sınıflandırma metodolojisi kullanılmıştır. Bu analiz, 12 aylık DAPT'ye kıyasla 1 aylık DAPT ile ilişkili daha iyi kanama sonuçları olduğunu göstermektedir. 1 aylık temiz hastalarda 1-6. aydaki PS sınıflandırılmalı ortalama BARC 3-5 kanama oranı, geçmişte düşük kontrolde kıyasla XIENCE 28'de anlamlı ölçüde daha düşüktü (%2,2'ye karşı %4,5; Tablo 16.3-2).

Tablo 16.3-2: 1 Aylık Temiz Hastalarda 1-6. Aydaki BARC 3-5 Kanamasının PS Sınıflandırılmalı Analizi

	XIENCE 28 1 Aylık Temiz Hastalar (N = 1392)	XIENCE V USA 1 Aylık Temiz Hastalar (N = 1411)	p değeri*
BARC 3-5 kanama (PS sınıflandırılmalı ortalama oran)	%2,2	%4,5	0,0156

* Üstünlük p değeri; üstünlük anlamlılık düzeyi 0,025'tir. Geçici analiz.

1 aylık temiz hastalardeki 1-6. aydaki PS dışı sınıflandırılmalı kesin/olası stent trombozu oranı, hem XIENCE 28'de hem de geçmişte düşük kontrol gruplarında %0,3'tür (Tablo 16.3-3).

Tablo 16.3-3: 1 Aylık Temiz Hastalarda 1-6. Aydaki Stent Trombozu (PS Dışı Sınıflandırılmalı)

	XIENCE 28 1 Aylık Temiz Hastalar (N = 1392)	XIENCE V USA 1 Aylık Temiz Hastalar (N = 1411)
ARC Kesin/Olası Stent Trombozu	%0,3	%0,3

17.0 AMBALAJIN İÇERİĞİYLE İLGİLİ BİLGİLER

Stentler – Bu cihaz etilen oksit gazıyla sterilize edilmiştir. Pirojenik değildir. Ambalaj açılmış veya hasar görmüşse kullanmayın.

Bu tek kullanımlık cihaz, ilk kez kullandıktan sonra kullanım amacına uygun olarak yeniden kullanılacak şekilde tasarlanmadığından başka bir hastada tekrar kullanılamaz. Tekrar kullanm, temizleme ve/veya tekrar sterilizasyon koşulları altında mekanik, fiziksel ve/veya kimyasal özelliklerde ortaya çıkan değişiklikler tasarımın ve/veya malzemelerin bütünlüğünü olumsuz etkileyip dar aralıklar ve/veya boşluklardan dolayı kontaminasyona ve cihazın güvenilirliğinde ve/veya performansında düşüşe yol açabilir. Orijinal etiketin olmaması hatalı kullanma sebep olabilir ve izlenebilirliği ortadan kaldırır. Orijinal ambalajın olmaması cihazda hasara, sterilite kaybına ve hasta ve/veya kullandıcı yaralanma riskine yol açabilir.

İçindekiler – Bir (1) XIENCE PRO™ S Everolimus Salımlı Koroner Stent Sistemi.

Depolama – Kuru, karanlık ve serin yerde saklayın. Işıktan koruyun. Kullanma hazır olana kadar kartondan çıkarmayın. 25°C'de (77°F) saklayın; 15-30°C (59-86°F) arasındaki sıcaklık sapmalarına izin verilir.

XIENCE PRO™ S

Systém elučného koronárneho stentu Everolimus

INFORMÁCIE PRE PREDPISUJÚCICH LEKÁROV

Obsah

1.0 POPIS POMÔCKY

Tabuľka 1-1: Názov a veľkosti výrobku
Tabuľka 1-2: Zloženie stentu a povrchovej úpravy elučných koronárnych stentov Everolimus XIENCE PRO^S

Tabuľka 1-3: Technické údaje pomôcky in vitro

2.0 INDIKÁCIE

3.0 SPÔSOB POUŽITIA

4.0 URČENÝ POUŽÍVATEĽ A ŠKOLENIE POUŽÍVATEĽOV

5.0 URČENÉ KLINICKÉ VÝHODY

6.0 KONTRAINDIKÁCIE

7.0 OČAKÁVANÁ ŽIVOTNOSŤ POMÔCKY

8.0 VÝSTRAHY

9.0 OBMEDZENIA

10.0 BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA

- 10.1 Manipulácia so stentom
- 10.2 Umiestnenie stentu
- 10.3 Použitie v spojení s ďalšími postupmi
- 10.4 Odstraňovanie stentu/systému
- 10.5 Po implantácii
- 10.6 Použitie u špeciálnych skupín
 - 10.6.1 Tehotenstvo
 - 10.6.2 Laktácia
 - 10.6.3 Použitie u pediatrických pacientov
- 10.7 Liekové interakcie
 - 10.7.1 Interakcie s liekmi alebo inými látkami
 - 10.7.2 Imunosupresívny potenciál
 - 10.7.3 Potenciál elevácie lipidov
 - 10.7.4 Tehotenstvo
 - 10.7.5 Laktácia
- 10.8 Karcinogenita, genotoxicita a reprodukčná toxicita
- 10.9 Obmedzené látky
- 10.10 Bezpečnostné informácie pre zobrazovanie magnetickou rezonanciou (MR)

11.0 MOŽNÉ NEŽIADUCE ÚČINKY

12.0 HLÁSENIE NEŽIADUCÍCH ÚČINKOV

13.0 SÚHRN PARAMETROV BEZPEČNOSTI A KLINICKÉHO VÝKONU

14.0 VÝBER A LIEČBA PACIENTA

14.1 Individuálne posúdenie liečby

15.0 INFORMÁCIE O KLINICKOM POUŽÍVANÍ

- 15.1 Kontrola pred použitím
- 15.2 Potrebne materiály
- 15.3 Príprava
 - 15.3.1 Odstránenie obalu
 - 15.3.2 Preplach lúmenu vodiaceho drôtu
 - 15.3.3 Príprava zavádzacieho systému
- 15.4 Postup zavádzania
- 15.5 Postup rozvinutia
- 15.6 Postup odstránenia
- 15.7 Dilatácia segmentov stentu po rozvinutí
- 15.8 Karta implantátu pacienta

16.0 SÉRIA KLINICKÝCH SKÚŠANÍ RADU SPIRIT A XIENCE

- 16.1 Klinické skúšania pred uvedením na trh
 - Tabuľka 16.1-1: Sériu SPIRIT klinických skúšaní stentov XIENCE V – koncepcie (pred uvedením na trh)
 - Tabuľka 16.1-2: Sériu SPIRIT klinických skúšaní – angiografické výsledky (pred uvedením na trh)
 - Tabuľka 16.1-3: Sériu SPIRIT klinických skúšaní – hlavné klinické výsledky po 1 roku (pred uvedením na trh)
 - Tabuľka 16.1-4: Sériu SPIRIT klinických skúšaní – hlavné klinické výsledky od poslednej následnej kontroly (pred uvedením na trh)
- 16.2 Klinické skúšania po uvedení na trh
 - Tabuľka 16.2-1: Sériu klinických skúšaní SPIRIT a XIENCE V – koncepcie (po uvedení na trh)
 - Tabuľka 16.2-2: Sériu klinických skúšaní SPIRIT a XIENCE V – hlavné klinické výsledky (po uvedení na trh)
- 16.3 Indikácia jednomesačnej (už za 28 dní) DAPT
 - Tabuľka 16.3-1: Výsledky primárnych a aktívnych sekundárných ukazovateľov účinnosti – všetky úmrtné/všetky IM a krvácanie typu 2 – 5 podľa BARC po 1 – 6 mesiacoch u pacientov 1 mesiac bez udalostí
 - Tabuľka 16.3-2: Analýza stratifikácie PS pre krvácanie typu 3 – 5 podľa BARC po 1 – 6 mesiacoch u pacientov 1 mesiac bez udalostí
 - Tabuľka 16.3-3: Tromboza stentu po 1 – 6 mesiacoch u pacientov 1 mesiac bez udalostí (bez stratifikácie PS)

17.0 AKO SA DODÁVA

1.0 POPIS POMÔCKY

Systém elučného koronárneho stentu Everolimus XIENCE PRO™ S (EECSS) je zdravotnícka pomôcka, ktorá obsahuje:

Vopred namontovaný stent XIENCE PRO^S zo zliatiny L-605 kobaltu a chrómu (CoCr), ktorý je potiahnutý dvoma vrstvami, základnou vrstvou a vrstvou matrice liečiva. Základná vrstva je zložená z poly-n-butylmetakrylátu (PBMA), čo je neaktívny polymér na zlepšenie adhézie medzi stentom a vrstvou matrice liečiva. Vrstva matrice liečiva je zložená z kopolyméru polyvinylidenfluorid-ko-hexafluoropropylénu (PVDF-HFP) zmiešaného s antiproliferačným liečivom everolimus.

Produktovej rad tvori:

Tabuľka 1-1: Názov a veľkosti výrobku

Názov výrobku	Základný identifikátor UDI-DI	Priemer stentu (mm)	Dĺžka stentu (mm)
XIENCE PRO ^S	8717648DES0001TC	2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

Hmotnosť stentu zo zliatiny L-605 kobaltu a chrómu (CoCr), dostupná dávka everolimu a obsah PVDF-HFP a PBMA na stente sa líšia podľa veľkosti takto:

Tabuľka 1-2: Zloženie stentu a povrchovej úpravy elučných koronárnych stentov Everolimus XIENCE PRO^S

Priemer stentu (mm)	Dĺžka stentu (mm)	Hmotnosť stentu zo zliatiny L-605 kobaltu a chrómu (mg)	Dávka liečiva (µg)	PVDF-HFP (µg)	PBMA (µg)
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	8	7,8	39	189	42
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	12	11,4	58	286	64
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	15	13,8	72	350	79
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	18	16,2	85	415	93
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	23	21,0	111	543	122
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	28	24,6	131	640	144
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	33	29,4	157	769	173
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	38	33,0	177	866	194
3,5, 4,0	8	11,1	53	261	59
3,5, 4,0	12	15,4	72	351	79
3,5, 4,0	15	20,6	99	485	109
3,5, 4,0	18	24,0	117	575	129
3,5, 4,0	23	29,2	145	709	159
3,5, 4,0	28	36,2	181	888	199
3,5, 4,0	33	41,3	209	1 023	230
3,5, 4,0	38	46,5	236	1 157	260

- Dve RTG-contrastné značky nachádzajúce sa pod balónikom pri skiaskopickom zobrazení označujú pracovnú dĺžku balónika a dĺžku rozliahnutého stentu.
- Dve proximálne značky na drieku zavádzacieho systému (95 cm a 105 cm od proximálneho k distálnemu hrotu), ktoré ukazujú polohu zavádzacieho systému vzhľadom ku koncu brachiálneho alebo femorálneho vodiaceho katétra. Pracovná dĺžka katétra je 145 cm.
- Zmena farby drieku označuje výstupný zárez vodiaceho drôtu.

Tabuľka 1-3: Technické údaje pomôcky in vitro

Priemer stentu (mm)	Dĺžka stentu (mm)	* Kompatibilita minimálneho vodiaceho katétra (vnútorný priemer)	** Menovitý tlak stentu in vitro		Menovitý tlak pri roztrhnutí (RBP)		Plocha bez stentu (%)
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1 621	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1 621	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1 621	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1 216	16	1 621	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1 216	16	1 621	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1 216	16	1 621	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1 216	16	1 621	84
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1 216	16	1 621	86

* Ekvivalent (F) sa uvádza v jednotlivých špecifikáciách výrobku.

** Dbajte na úplné rozvinutie stentu (pozri časť 15.5 Postup rozvinutia). Tlaky potrebné na rozvinutie sa musia určovať charakteristikami lieče.

2.0 INDIKÁCIE

Systém elučného koronárneho stentu Everolimus XIENCE PRO™ S je indikovaný na zlepšenie priemeru lúmenu koronárnej tepny v nasledujúcich prípadoch:

- Pacienti so symptomatickou ischemickou chorobou srdca v dôsledku diskretných *de novo* lézií nativných koronárnych artérií.
- Na obnovenie koronárneho prietoku u pacientov s akútnym infarktom myokardu, ktorí sa prihlásia do 12 hodín od nástupu príznakov.
- Na liečbu pacientov trpiacich súčasne diabetom, akútnym koronárnym syndrómom, duálnymi cievnymi léziami (dve lézie v dvoch rôznych epikardiálnych ciechach), léziami nachádzajúcimi sa v malých koronárných ciechach; léziami, kde má liečba za následok zablokovanie bočných vetiev (lézie s bočnými vetvami s priemerom < 2 mm alebo ostlnou stenózou < 50 %); na liečbu starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) a na liečbu mužov i žien.
- Na liečbu pacientov s vysokým rizikom krvácania (HBR) pri ďalšej antitrombotickej liečbe (DAPT) už za 28 dní.
- Na liečbu pacientov prijatých s restenózou vnútri stentu v léziách koronárných tepien, s chronickými úplne okludovanými léziami koronárných tepien (definovanými ako lézie koronárných tepien s prietokom TIMI 0 a trvajúcimi dlhšie ako 3 mesiace) a léziami v mieste bifurkácie koronárných tepien.

Vo všetkých prípadoch by dĺžka ošetrovanej lézie mala byť menšia ako menovitá dĺžka stentu (8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm, 33 mm alebo 38 mm) pri priemere referenčnej cievy ≥ 2,00 mm a ≤ 4,25 mm.

3.0 SPÔSOB POUŽITIA

Systém elučného koronárneho stentu Everolimus XIENCE PRO™ S je určený na zlepšenie priemeru lúmenu koronárnej tepny.

4.0 URČENÝ POUŽÍVATEĽ A ŠKOLENIE POUŽÍVATEĽOV

Táto pomôcka je určená na použitie intervenčným kardiológom/intervenčným rádiológom/cievnym chirurgom alebo iným lekárom, ktorý bol vycvičený v oblasti kardiovaskulárných intervenčných techník, v laboratóriu na srdcovej katetrizácii alebo operačnej sále použitím zobrazovacieho zariadenia pomocou perkutánných techník alebo chirurgického zákroku na liečbu aterosklerotického zuženia v koronárných artériách.

5.0 URČENÉ KLINICKÉ VÝHODY

Nasledujú určené klinické výhody systému elučného koronárneho stentu Everolimus XIENCE PRO™ S v koronárných indikáciách:

- Lepšie výsledky s revascularizáciou verzus lekárske ošetrovanie
- Lepšie výsledky vďaka novej generácii stentov vylučujúcich liečivo verzus iné pomôcky na perkutánnu koronárnu intervenciu (PCI)
- Žiadne zvýšené ischemické riziko a znížené riziko závažného krvácania (typ 3 – 5 podľa Bleeding Academic Research Consortium (BARC)) s kratšou DAPT pre populáciu s HBR

6.0 KONTRAINDIKÁCIE

Systém elučného koronárneho stentu Everolimus XIENCE PRO™ S je kontraindikovaný v nasledujúcich prípadoch:

- Pacienti s precitlivosťou alebo pacienti, u ktorých bol kontraindikovaný everolimus alebo štruktúrne podobné zlúčeniny, prípadne so známou precitlivosťou na komponenty stentu (kobalt, chróm, nikel, volfrám, metakrylický polymér a fluoropolymér) alebo precitlivosťou na kontrastnú látku.
- Pacienti, ktorí nemajú toleranciu, resp. majú alergiu alebo precitlivosť na antikoaguláciu počas zákroku alebo antitrombotickú liečbu po zákroku.

7.0 OČAKÁVANÁ ŽIVOTNOSŤ POMÔCKY

Systém elučného koronárneho stentu Everolimus XIENCE PRO™S je zdravotnícka pomôcka implantovaná na zlepšenie priemeru lúmenu koronárnej tepny v častícach alebo úplne okludovaných koronárnych cievach so stenózou (lieže *de novo* alebo cievny s restenózou).

Očakávaná životnosť systému elučného koronárneho stentu Everolimus XIENCE PROS je minimálne 10 rokov.

Elučné koronárne stenty Everolimus XIENCE PROS nie sú určené na odstránenie po implantácii.

8.0 VÝSTRAHY

- Elučný koronárny stent Everolimus XIENCE PRO™S a zavádzací systém sú určené len na jedno použitie. Nepoužívajte, nespracujte ani nesterilizujte opakovane. Výrobok nepoužívajte po uplynutí doby použiteľnosti uvedenej na obale. Opätovné použitie, spracovanie alebo sterilizácia môžu narušiť štruktúrnu integritu pomôcky a/alebo zavádzacieho systému a/alebo viesť k zlyhaniu pomôcky, čo môže mať za následok zranenie, chorobu alebo smrť pacienta. Opätovné použitie, spracovanie alebo sterilizácia môžu tiež spôsobiť riziko kontaminácie pomôcky a/alebo spôsobiť infekciu alebo krízovú infekciu pacienta, vrátane, okrem iného, prenosu infekčných chorôb z jedného pacienta na druhého. Kontaminácia pomôcky a/alebo zavádzacieho systému môže viesť k zraneniu, chorobe alebo smrti pacienta.

- Po výkone je potrebné podávať antitrombotickú liečbu (pozri časť 14.1 Individuálne posúdenie liečby).

- Tento výrobok sa nesmie používať u pacientov, ktorí pravdepodobne nebudú dodržiavať odporúčani antitrombotickú liečbu.

- Keďže používanie tejto pomôcky je spojené s rizikom subakútnej trombózy stentu, cievnymi komplikáciami a/alebo krvácajúcich stavov, je nevyhnutný uvažujú vyber pacientov.

- Neodporúča sa ošetrovať pacientov s léziou, ktorá zabráni úplnému nafuknutiu angioplastického balónika.

- Elučný koronárny stent Everolimus XIENCE PROS je po celej dĺžke implantačného stentu potiahnutý everolimovým a polymérom povlakom.

Distálna a stredná časť pomôcky, hrot a zuženie balónika sú potiahnuté hydrofilným povlakom HYDROCOAT™.

V časti 15.3 Príprava nájdete ďalšie informácie o tom, ako pripraviť a používať túto pomôcku, aby sa zaistilo jej správne fungovanie. Nedodržiavanie výstrah uvedených na tomto štítku môže mať za následok poškodenie povlaku pomôcky, čo si môže vyžadovať zásah alebo spôsobiť vážne nežiaduce účinky.

9.0 OBMEDZENIA

Implantáciu stentu smú vykonávať len lekári s príslušným školením.

10.0 BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA

10.1 Manipulácia so stentom

- Zavádzanie stentu sa musí vykonávať v centrách pripravených na vykonávanie pohotovostného chirurgického premostenia koronárnej tepny štepom (CABG).

- **Fóliové vrecko nepredstavuje sterilnú bariéru.** Vnútroj ochranný obal (vrecko) vo fóliovom vrecku je sterilná bariéra. **Za sterilný sa považuje len obsah vnútorného vrecka. Vonkajší vnútorného vrecka NIE JE sterilný.**

- Aby sa potvrdilo udržanie sterility, zabezpečte, aby pred použitím nedošlo k otvoreniu alebo poškodeniu sterilnej bariéry vnútorného obalu.

- Počas zavádzania stentu, rozvinutia a vyťahovania balónika je potrebné pri ovládaní hrotu vodiaceho katétra postupovať opatrne. Pred vyťahnutím zavádzacieho stentu stentu vizuálne potvrdte pod skiaskopiu úplné vypustenie balónika, aby sa zabránilo pohybu vodiaceho katétra do cievy a následnému poškodeniu artérie.

- Osobitnú pozornosť venujte tomu, aby sa so stentom žiadnym spôsobom nemanipulovalo, alebo aby sa stent na balóniku nepoškodil. Najdôležitejšie je to pri vyberaní katétra z obalu, zavádzaní po vodiacom dróte a pri prechode cez adapter otočného hemostatického ventilu a hlavu vodiaceho katétra.

- **Nemanipulujte so stentom, ani sa ho nedotýkajte**, pretože to môže spôsobiť poškodenie povlaku, kontamináciu alebo vytlačenie stentu zo zavádzacieho balónika.
- Pomôcku neuteľajte suchou gázou ani ju nadmerne neuteľajte, pretože by mohlo dôjsť k poškodeniu povlaku pomôcky.

- Na predbežné oštenie pomôcky nepoužívajte alkohol, antiseptické roztoky alebo iné rozpúšťadlá, pretože by to mohlo spôsobiť nepredvídateľnú zmenu v povlaku, ktoré by mohli negatívne ovplyvniť bezpečnosť a výkon vodiaceho drótu.

- Elučný koronárny stent Everolimus XIENCE PRO™S nenamáčajte. Pozrite si pokyny v časti 15.3.2 Preplach lúmenu vodiaceho drótu.

- Na nafukovanie balónika používajte len vhodné médium. Na naplnenie balónika nepoužívajte vzduch ani iné plynné médium, pretože to môže spôsobiť nerovnomernú expanziu a ťažkosti pri rozvinutí stentu. Ak sa použije plynné médium a balónik sa roztrhne, môže dôjsť k vzduchovým embóliám a/alebo poraneniu cievy.

- Po použití by táto pomôcka, jej príslušenstvo a obal mali byť vhodné klasifikované na likvidáciu (napr. biologické nebezpečenstvo, ostré predmety, odpad, ktorý nie je nebezpečný atď.) a starostlivo zlikvidované v súlade s postupmi zariadenia a príslušnými zákonmi a predpismi.

10.2 Umiestnenie stentu

- Použite vodiaci katéter, ktorého rozmery lúmenu sú vhodné na prijatie zavádzacieho systému stentu.

- Pred rozvinutím stentu zavádzací systém nepripravajte ani dopredu nenafukujte iným ako odporúčaným spôsobom. Použite techniku vyprázdenia balónika popisovanú v časti 15.3.3 Príprava zavádzacieho systému.

- Pri vykonávaní predbežnej dilatácie je potrebné použiť balónik vhodnej veľkosti. V opačnom prípade sa môže zvýšiť náročnosť umiestnenia stentu, čo môže spôsobiť procedurálne komplikácie.

- Pri rozhodnutí predbežne dilatovať léziu balónikom s vhodnou veľkosťou treba vychádzať z charakteristiky pacienta a lézie. Priame stentovanie v menej komplexných léziách s predkládavou optimálnou s dĺžkou maximálne 28 mm sa v reálnych podmienkach ukázalo rovnako efektívne a bezpečné ako stentovanie s predbežnou dilatáciou. Ak sa vykonáva predbežná dilatácia, obmedzte jej dĺžku balónikom PTCA, aby sa zabránilo poraneniu okolitej časti cievy za hranicu implantovaného stentu.

- Pri zavádzaní zavádzacieho systému do cievy nevystavujte zavádzací systém podtlaku. Môže to zapríčiniť uvoľnenie stentu z balónika.

- Nekrúťte katéter o viac ako jednu (1) otáčku.

- Implantovanie stentu môže spôsobiť disekciu cievy distálne a/alebo proximálne voči stentu a môže spôsobiť náhle uzavretie/celkovú oklúziu cievy, ktoré si vyžadujú ďalší zákrok (chirurgický zákrok premostenia koronárnej tepny štepom (CABG), ďalšia dilatácia, umiestnenie ďalších stentov alebo iné).

- Neroztiahnuteľný stent je možné vŕtať späť do vodiaceho katétra iba raz. Neroztiahnuteľný stent sa však nesmie znovu zaviesť do tepny, ak už bol vŕtaný späť do vodiaceho katétra. Následný pohyb dovnútra a von cez distálny koniec vodiaceho katétra sa nesmie vykonávať, pretože pri vŕtavaní späť do vodiaceho katétra by sa stent mohol poškodiť alebo posunúť.

- Ak by ste kedykoľvek počas odstraňovania neumiestneného systému koronárneho stentu pocítili akýkoľvek odpor, postupujte podľa krokov uvedených v časti 10.4 Odstraňovanie stentu/systému.

- Stent neexpandujte, ak nie je správne umiestnený v cieve (pozri časť 10.4 Odstraňovanie stentu/systému).

- Priemer naplneného balónika systémom používaného na rozvinutie stentu by mal približne zodpovedať priemeru cievy. Predimenzovanie stentu môže spôsobiť ruptúru cievy. Na zabezpečenie úplnej expanzie stentu je potrebné balónik naplniť minimálne na hodnotu menovitého tlaku.

- Neprekrývajte menovitý tlak pri roztrhnutí (RBP) uvedený na štítku výrobku. Pri nafukovaní sledujte tlaky v balóniku. Používanie tlakov vyšších, ako je uvedený na štítku výrobku, môže mať za následok prasknutie balónika s rizikom poškodenia vnútornej steny a disekcie cievy.

- Aj keď je balónik zavádzacieho systému stentu dostatočne silný na to, aby expandoval stent bez prasknutia, mohla by obvodová hrlnia balónika distálne od stentu a pred úplnou expanziou stentu spôsobiť pripútenie balónika k stentu, čo si môže vyžadovať chirurgické odstránenie. V prípade prasknutia balónika je potrebné ho vŕtať späť a v prípade potreby vymeniť nový dilatčný katéter po vodiacom dróte na dokončenie roztriahnutia stentu.

- Neroztiahnuť stent nad limity uvedené v časti 15.5 Postup rozvinutia.

- Ak sa a vykonáva postdilatácia, musí sa vykonať pri vysokom tlaku pomocou nepodajného balónika.

- Nedostatočná expanzia stentu môže spôsobiť pohyb stentu. Je nutné dbať na správne nastavenie veľkosti stentu, aby sa zabezpečil úplný kontaktný stenu so stenou tepny po vypustení balónika. Je potrebné vyvinúť maximálne úsilie, aby sa zabezpečilo, že stent nebude nedostatočne dilatovaný. Viac informácií nájdete v časti 10.0 Informácie o klinickom používaní.

- Umiestnením stentu môžete ohroziť prístupnosť bočnej vetvy.

- Metódy vyťahovania stentu (použitím prídavných drôtov, sietej alebo klieští) môžu spôsobiť ďalšie traumy koronárných ciev alebo miesta cievného prístupu. Možné sú komplikácie ako krvácanie, hematóm alebo pseudoaneurizma.

- Pri liečbe viacerých lézií v jednej cievi stentejste najprv distálnu léziu a potom proximálnu. Pri stentovaní v tomto poradí nebude potrebné prekročiť proximálny stent počas umiestňovania distálneho stentu a znižuje sa tak riziko poškodenia alebo posunutia proximálneho stentu.

- Zaisťte, aby oblasť so stentom pokrývala celé miesto lézie/disekcie a aby medzi stentmi neboli medzery.

- Ak sú potrebné viaceré stenty vylučujúce liečivo, materiály týchto stentov musia mať podobné zloženie (napr. systémy elučných koronárných stentov Everolimus XIENCE™ s rovnakým kobaltochromovým substrátom stentu a identickým polymérovým povlakom vylučujúcim liečivo). Možné interakcie s inými elučnými stentmi vylučujúcimi liečivo alebo stentmi s povlakom neboli hodnotené a je potrebné sa im vyhnúť. Umiestnením viacerých stentov vyrobených z rôznych kovov do vzájomného kontaktu môžete zvýšiť potenciálne riziko korózie *in vivo*, aj napriek tomu, že korózne škody *in vitro* použitím stentu zo zliatiny L-605 CoCr v kombinácii so stentom zo zliatiny 316L z nehrdzavejúcej ocele nepreukázali zvýšenú tvorbu korózie.

- Intenzita pôsobenia liekov o polymérov na pacienta je priamo úmerná počtu implantovaných stentov. Pacient môže dostať najviac štyri stenty XIENCE PROS alebo iné elučné koronárne stenty Everolimus z radu stentov XIENCE (napr. XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Expedition™, XIENCE Alpine™, XIENCE Sierra™) a XIENCE Skypoint™) s veľkosťou ≤ 38 mm v závislosti od počtu ošetrovaných ciev a dĺžky lézií. Pacienti, ktorí dostávajú pomocné stentovanie, dostanú ďalšie stenty radu XIENCE. Pri použití viacerých stentov radu XIENCE bude pacient vystavený účinkom väčšej dávky liečiva a polyméru.

- Bezpečnosť a účinnosť systému stentov XIENCE PROS u pacientov s predchádzajúcou brachyterapiou cieľovej lézie alebo pri používaní brachyterapie na restenózu miesta ošetrovaného stentmi XIENCE PROS neboli stanovené. Cieľna brachyterapia aj implantovaný stent XIENCE PROS menia tvar artérie. Potenciálny kombinovaný účinok týchto dvoch liečeb na zmeny stavby ciev nie je známy.

- Bezpečnosť a účinnosť systému stentov XIENCE PROS u pacientov s predchádzajúcou brachyterapiou cieľovej lézie alebo pri používaní brachyterapie na restenózu miesta ošetrovaného stentmi XIENCE PROS neboli stanovené. Cieľna brachyterapia aj implantovaný stent XIENCE PROS menia tvar artérie. Potenciálny kombinovaný účinok týchto dvoch liečeb na zmeny stavby ciev nie je známy.

- Bezpečnosť a účinnosť systému stentov XIENCE PROS u pacientov s predchádzajúcou brachyterapiou cieľovej lézie alebo pri používaní brachyterapie na restenózu miesta ošetrovaného stentmi XIENCE PROS neboli stanovené. Cieľna brachyterapia aj implantovaný stent XIENCE PROS menia tvar artérie. Potenciálny kombinovaný účinok týchto dvoch liečeb na zmeny stavby ciev nie je známy.

10.3 Použitie v spojení s ďalšími postupmi

- Hoci môže príprava cievy v zložitých léziách zahŕňať použitie rôznych mechanických aterektomických pomôcok, bezpečnosť a účinnosť stentov XIENCE PROS pri použití s mechanickými aterektomickými pomôckami (smernové aterektomické katetre, rotačné aterektomické katetre) alebo laserovými angioplastickými katétami neboli v klinických skúšaních formálne stanovené.

10.4 Odstraňovanie stentu/systému

- **Vyberanie zavádzacieho systému stentu pred rozvinutím stentu:**

Ak je systém stentu potrebné vybrať ešte pred rozvinutím, dajte na to, aby bol vodiaci katéter umiestnený v jednej línii so zavádzacím systémom stentu, a opatrne zavádzací systém zatiahnite do vodiaceho katétra. Ak kedykoľvek počas zatáhovania stentu do vodiaceho katétra pocítite nezvyčajný odpor, je nutné zavádzací systém s vodiacim katétom vybrať ako jeden celok. Tento postup vykonávajte pod priamou skiaskopickou vizualizáciou.

- **Vyťahovanie zavádzacieho systému stentu/postdilatáčného balónika z rozvinutého stentu:**

1. Vytvorením podtlaku v nafukovacej pomôcke balónik vypustíte. Väčšie a dlhšie balóniky sa budú vypúšťať dlhšie (až 30 sekúnd) ako menšie a kratšie balóniky. Pod skiaskopiou sa presvedčte, že je balónik vyprázdený, a počkajte ešte 10 – 15 sekúnd.
2. Nastavte nafukovaciu pomôcku na „podtlak“ alebo „neutrálny“ tlak.
3. Stabilizujte polohu vodiaceho katétra a upevnite ho na mieste. Udržiavajte polohu vodiaceho drótu v stentovanom segmente.

4. Opatrne vyberte zavádzací systém stentu/postdilatčný balónik pomaly a s tlakom.
5. Uťahnite otočný hemostatický ventil.

Poznámky:

- 1) Ak počas vyťahovania katétra z umiestneného stentu pocítite odpor, na zlepšenie opätovného vypustenia balónika použite nasledujúce kroky:

- o Balónik znovu napustite na menovitý tlak, potom ho vypustite a zmeňte tlak na neutrálny.

- o Zopakujte vyššie uvedené kroky 1 až 5.

- 2) Ak po úspešnom vyťahnutí balónika z rozvinutého stentu počas zatáhovania zavádzacieho systému stentu alebo postdilatáčného balónika do vodiaceho katétra pocítite akýkoľvek odpor, je nutné celý systém vybrať ako jeden celok.

- Nedodržiavanie týchto krokov a/alebo použitia nadmernej sily na zavádzací systém môže mať za následok stratu alebo poškodenie stentu a/alebo komponentov zavádzacieho systému.

- Ak je potrebné zachovať polohu vodiaceho drótu pre ďalší prístup do artérie alebo lézie, vodiaci drôt nechajte na mieste a vyberte všetky ostatné komponenty systému.

10.5 Po implantácii

- Ak je potrebné prísť cez novo rozvinutý stent s vodiacim drôtom, balónikom, zavádzacím systémom alebo snímkovacími katétami, postupujte opatrne, aby nedošlo k narušeniu geometrie stentu.

- Následné restenózy si môžu vyžadovať opakovanie dilatácie stentovaného tepnového segmentu. Dlhodobý výsledok po opakovanej dilatácii stentov v súčasnosti nie je známy.

- Ak je potrebné vyšetrovanie pacienta zobrazovacou technikou, pozri časť 10.10 Bezpečnostné informácie pre zobrazovanie magnetickou rezonanciou (MR).

10.6 Použitie u špeciálnych skupín

10.6.1 Tehotenstvo

Tehotenstvo kategórie C: Pozri časť 10.7.4 Tehotenstvo. Nie sú k dispozícii žiadne adekvátne štúdie everolimu alebo stentu XIENCE PROS u gravidných žien. Účinky na vývoj plodu neboli skúmané¹.

Tento výrobok nebol testovaný na tehotných ženách ani na mužoch, ktorí majú v úmysle splodiť dieťa.

Stent XIENCE PROS sa smie používať u gravidných žien len v prípade, ak potenciálny prínos stentu prevýši možné riziká.

10.6.2 Laktácia

Pozri časť 10.7.5 Laktácia. Nie je známe, či sa everolimus uvoľňuje do materského mlieka. Pred implantáciou stentu sa musí vykonať rozhodnutie o ukončení alebo neukončení laktácie, a to po zvážení významu stentu na dojčenie.

10.6.3 Použitie u pediatrických pacientov

Bezpečnosť a účinnosť elučného koronárneho stentu Everolimus XIENCE PROS u pediatrických subjektov nebola stanovená.

10.7 Liekové interakcie

10.7.1 Interakcie s liekmi alebo inými látkami

Everolimus je extenzívne metabolizovaný cytochrómom P4503A4 (CYP3A4) v pečeni a v istom rozsahu aj v črevnej stene a je substrátom pre antitransporter P-glykoprotein (Pgp). Z tohto dôvodu môže byť absorpcia a následná eliminácia everolimu ovplyvnená liečivami ovplyvňujúcimi dráhy CYP3A4 a Pgp. Je známych niekoľko liečiv, ktoré ovplyvňujú metabolizmus everolimu, a môžu sa tak tiež vyskytnúť aj ďalšie liekové interakcie.

Formálne štúdie liekových interakcií sa so stentom XIENCE PROS nevykonali z dôvodu obmedzenej expozície everolimu eluovaného zo stentu. Preto pri rozhodovaní o umiestnení stentu XIENCE PROS u pacienta užívajúceho liek so známou interakciou s everolimom alebo pri rozhodovaní o začatí liečby takýmto liekom u pacienta, ktorý nedávno dostal stent XIENCE PROS, treba starostlivo posúdiť možnosti systémových aj lokálnych liekových interakcií v cieľnej stene.

Ak sa everolimus predpisuje ako liek na perorálne použitie, môže vstupovať do interakcie s nasledujúcimi liekmi alebo potravinami, medzi ktoré patria okrem iného:

- inhibitory izoenzymu CYP3A4/P-glykoproteínu
 - o antilymotiká (napr. flukonazol, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol),
 - o makrolidové antibiotiká (napr. erytromycin, klaritromycin, telitromycin),
 - o blokátory kalciových kanálov (napr. verapamil, nikardipín, diltiazem),
 - o inhibitory proteázy (napr. ritonavir, atazanavir, sachinavir, darunavir, indinavir, neflavinav, amprenavir, fosamprenavir),
 - o iné (napr. cyclosporín, nefazodon, cisaprid, metoklopramid, bromokriptín, cimetidín, danazol, sildenafil, terfenadín, astemizol, grapefruitová šťava, digoxín),
- induktry izoenzymu CYP3A4/P-glykoproteínu
 - o antibiotiká (napr. rifabutin, rifabutín, ciprofloxacín, ofloxacín),
 - o antikonvulzíva (napr. karbamazepín, fenobarbital, fenytoín),
 - o nenukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy (napr. efavirenz, nevirapín),
 - o glukokortikoidy (napr. dexametazon, prednizón, prednizolón),
 - o inhibitory redukťazu HMGCoA (napr. simvastatín, lovastatín),
 - o iné (napr. fubonik bodkovany).

Podrobnéjšie informácie o interakciách s inými liekmi nájdete na najaktuálnejšom štítku liečiva everolimus¹.

10.7.2 Imunosupresívny potenciál

Everolimus, účinná látka stentu XIENCE PROS, je imunosupresívum. V klinických skúšaních radu SPIRIT a XIENCE nebola pozorovaná imunosupresia. U pacientov, ktorým sa naraz implantuje niekoľko stentov XIENCE PROS, však môžu systémové koncentrácie everolimu dočasne dosiahnuť imunosupresívne úrovne, a to predovšetkým u pacientov, ktorí tiež majú pečeňovú nedostatočnosť alebo ktorí užívajú lieky inhibujúce CYP3A4 alebo P-glykoprotein. Z tohto dôvodu je potrebné venovať osobitnú pozornosť pacientom, ktorí užívajú iné imunosupresíva, alebo sa u nich vyskytuje riziko imunosupresie.

¹ Súhrn charakteristických vlastností lieku Certican® UK, súhrn charakteristických vlastností lieku Afinitor® UK, súhrn charakteristických vlastností lieku Votubia® UK, štítok Afinitor® USA a štítok Zortress® USA. Najnovšie verzie týchto súhrnov charakteristických vlastností lieku/štítkov nájdete na webových sídlach www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu a www.fda.gov.

10.7.3 Potenciál elevácie lipidov

Perorálne podávanie everolimu u pacientov s transplantáciou obličiek a pacientov s pokročilým karcinómom obličiek bolo spojené s vyššími hladinami sérového cholesterolu a triglyceridov, čo si v niektorých prípadoch vyžadovalo liečbu. Účinnok bol pozorovaný pri dlhodobej peroralnej liečbe s nízkymi aj vysokými dávkami, a to v závislosti od dávky. Ak sa používa v súlade s indikáciami na použitie, očakáva sa, že expozícia systémovým koncentraciám everolimu zo stentu XIENCE PRO^S bude výrazne nižšia ako expozícia koncentrácií obvykle získanej u pacientov po transplantácii. V rámci klinických skúšaní skupiny stentov SPIRIT a XIENCE neboli pozorované zvýšené hladiny sérového cholesterolu a triglyceridov. Perorálne podanie everolimu v kombinácii s cyklosporínom bolo spojené so zvýšením hladín sérového cholesterolu a triglyceridov.

10.7.4 Toxikensivlo

Toxikensivlo kategórie C: Nie sú k dispozícii žiadne adekvátne štúdie everolimu alebo stentu XIENCE PRO^S u gravidných žien.

Účinky na vývoj plodu neboli skúmané¹. Účinky podobného stentu, XIENCE V, na prenatálny a postnatálny vývoj potkanov sa nijako nelíšili od kontrol (pozri časť 10.8 Karcinogenita, genotoxicita a reprodukčná toxicita). Pri podávaní zvieratám v perorálnych dávkach 0,1 mg/kg alebo vyšších prekúžal everolimus účinky na reprodukčnú toxicitu vrátane embryotoxicity a fetotoxicity.

Pred implantáciou stentu XIENCE PRO^S sa odporúča začať s účinnou antikoncepciou a pokračovať v nej počas každého roka po implantácii. Žiadna kontraindikácia neexistuje, riziká a účinky na reprodukciu sú v súčasnosti neznáme¹.

10.7.5 Laktácia

Nie je známe, či sa everolimus vylučuje do materského mlieka. Neboli stanovené farmakokinetické a bezpečnostné profily everolimu u dojčiat. Z tohto dôvodu je potrebné poučiť matky o potenciálnych závažných nežiaducich účinkoch everolimu u dojčiat. Pred implantáciou stentu XIENCE PRO^S je nutné urobiť rozhodnutie o prerušení laktácie alebo vykonaní alternatívneho zákroku.

10.8 Karcinogenita, genotoxicita a reprodukčná toxicita

Karcinogenita, genotoxicita a reprodukčná toxicita stentu XIENCE PRO^S sa nehodnotili; avšak s podobným stentom XIENCE V sa uskutočnil dlhodobé štúdie karcinogenity a teratológie. Výsledky testov zo stentu XIENCE V, ako sú opísané nižšie, sú použiteľné pre stent systému elučného koronárneho stentu Everolimus XIENCE PRO^S, a to z dôvodu podobného stentu, materiálov zavádzacieho systému a identickej technológie potačovania stentu.

Bola vykonaná 26-týždňová štúdia karcinogenity na vyhodnotenie karcinogénneho potenciálu stentov XIENCE V po subkutánnej implantácii transgénnym myšiam. V priebehu štúdie sa nevyskytli žiadne abnormálne klinické pozorovania, ktoré by naznačovali karcinogénny účinok testovanej skupiny (stent XIENCE V). Testovaná skupina neprekročila zvýšený výskyt neoplastických lézií v porovnaní s negatívnou kontrolnou skupinou. Pozitívna kontrola a experimentálne skupiny pozitívnej kontroly však prekročili významné zvýšenie incidence neoplastických lézií v porovnaní s testovanou alebo negatívnou kontrolnou skupinou. Na základe výsledkov tejto štúdie sa zdá, že stent XIENCE V nie je karcinogénny, ak sa implantuje transgénnym myšiam po dobu 26 týždňov.

Štúdie genotoxicity sa uskutočňovali na stente XIENCE V v bunkách cicavcov a baktériách. Tieto štúdie zahŕňali génové mutácie (Amesov test), génové mutácie v bunkách cicavcov (chromozomálna aberácia), test klastogenity v bunkách cicavcov a test mikrojadier erytrocytov u cicavcov. Na základe výsledkov týchto štúdií stent XIENCE V nie je genotoxický. Okrem toho sa uskutočnila štúdia reprodukčnej toxicity (teratológia) na samicích potkanov Sprague-Dawley. Stent XIENCE V nemal vplyv na plodnosť ani reprodukčnú schopnosť samic potkanov Sprague-Dawley. Medzi testovaným výrobkom (stent XIENCE V) a kontrolným systémom neboli štatistický rozdiel, pokiaľ ide o ktorýkoľvek z hodnotených parametrov. Testovaný výrobok nemal žiadny vplyv na veľkosť vrhu a nespôsobil žiadne zvýšenie úmrtnosti *in utero*. V tejto štúdii navyše stent XIENCE V nespôsobil u potomkov žiadnu reprodukčnú toxicitu.

10.9 Obmedzené látky

Jeden alebo viaceré komponenty tejto pomôcky obsahujú nasledujúcu látku definovanú ako CMR 1B pri hrnatomernej koncentrácii prevyšujúcej 0,1 %:

kobalt; ě. v registri Chemical Abstracts Service (CAS) 7440-48-4; ě. EC 231-158-0

Súčasné vedecké dôkazy potvrdzujú, že zdravotnícke pomôcky vyrobené zo zliatin kobaltu a zliatin nehrdzavejúcej ocele s obsahom kobaltu nezvyšujú riziko rakoviny ani nemajú nepriaznivé vplyvy na reprodukčné orgány.

10.10 Bezpečnostné informácie pre zobrazovanie magnetickou rezonanciou (MR)

Pri neklinických testoch bolo preukázané, že stent XIENCE PRO^S, v jednoduchce a prekrývajúcej sa konfigurácii s maximálnou dĺžkou 71 mm, je podmienené kompatibilný s prostredím MR. Pacient s touto pomôckou môže bezpečne podstúpiť vyšetrenie v systéme magnetikkej rezonancie za týchto podmienok:

- statické magnetické pole 1,5 alebo 3 tesla,
- maximálna rýchlosť zmeny gradientu 200 T/m/s na jednu os,
- maximálny priestorový gradient magnetického poľa 3 000 gauss/cm (30 T/m),
- hodnota maximálnej špecifickej miery absorpcie (SAR) spriemerovanej na celé telo nižšia systémom MR 2,0 W/kg (normálny prevádzkový režim).

Pri dodržaní podmienok skenovania definovaných vyššie sa predpokladá, že po 15 minútach nepretržitého skenovania stent XIENCE PRO^S vyvinie maximálny nárast teploty menej ako 4,5 °C.

Pri neklinických testoch artefakt obrazu spôsobený pomôckou prečnieva približne 6 mm zo stentu XIENCE PRO^S, keď sa zobrazuje v sekvencii gradientného echa alebo spinálneho echa a MR systéme s hodnotou 3 tesla.

Stent XIENCE PRO^S by nemal v takomto prostredí MR migrovať. Neklinické testovanie na posúdenie migrácie alebo zahrievania stentu pri intenzite poľa vyššej ako 3 tesla nebolo uskutočnené. MR pri intenzite 1,5 alebo 3 tesla je možné vykonať bezprostredne po implantovaní stentu XIENCE PRO^S.

11.0 MOŽNÉ NEŽIADUCIE ÚČINKY

Nežiaduce účinky, ktoré môžu súvisieť s liečebnými postupmi PCI a použitím stentu v natívnych koronárnych artériách, zahŕňajú okrem iného tieto účinky:

- alergické reakcie alebo precitlivosť na latex, kontrastnú látku, anestetiziu alebo materiály pomôcky (kobalt, chróm, nikel, volfrám, metakrylický polymér a fluoropolymér) a reakcie na everolimus, antikoagulačné alebo antitrombotické lieky,

- komplikácie cievného prístupu, ktoré môžu vyžadovať transfúziu alebo reparáciu cievy, vrátane nasledujúcich:
 - o reakcie v mieste zavedenia katétra,
 - o krvácanie (ekchymóza, mokvanie, hematóm, hemorágia, retroperitoneálna hemorágia),
 - o arteriovenózna fistula, pseudoaneurizma, aneurizma, disekcia, perforácia/ruptúra,
 - o embólia (vzduchová, tkanivom, plakom, trombotickým materiálom alebo pomôckou),
 - o poranenie periférneho nervu,
 - o periféria ischémia,
- komplikácie koronárnej tepny, ktoré si môžu vyžadovať ďalší zákrok, vrátane nasledujúcich:
 - o úplná oklúzia alebo náhle uzavretie,
 - o arteriovenózna fistula, pseudoaneurizma, aneurizma, disekcia, perforácia/ruptúra,
 - o vydutie tkaniva/presunutie plaku,
 - o embolizácia (vzduchová, tkanivom, plakom, trombotickým materiálom alebo pomôckou),
 - o koronárna trombóza alebo trombóza stentu (akútna, subakútna, neskorá, veľmi neskorá),
 - o stenóza alebo restenóza,
- perikardálne komplikácie, ktoré si môžu vyžadovať ďalší zákrok, vrátane nasledujúcich:
 - o tamponáda srdca,
 - o perikardiálna efúzia,
 - o perikarditída,
- srdcové arytmie (vrátane nespecifických, porúch srdcového vedenia, atrálnych a ventrikulárnych arýmií),
- srdcové ischemické stavy, vrátane nasledujúcich:
 - o ischémia myokardu,
 - o infarkt myokardu (vrátane akútneho),
 - o spazmus koronárnej artérie,
 - o nestabilná alebo stabilná angína pectoris,
- porážka/cerebrovaskulárna príhoda (CVA) alebo prechodný ischemický záchvat (TIA),
- zlyhanie orgánových systémov:
 - o kardiorespiračná zástava,
 - o zlyhanie srdca,
 - o kardiopulmonálne zlyhanie (vrátane pľúcneho edému),
 - o renálna insuficiencia/zlyhanie,
 - o šok,

- krvácanie,
- poruchy krvieniek (vrátane heparinom indukovanej trombocytopénie (HIT)),
- hypotenzia/hypertenzie,
- infekcia,
- nauzea a vracanie,
- palpitácie, záchvat a synkopa,
- bolesť na hrudníku,
- horúčka,
- bolesť,
- smrť.

Nežiaduce účinky súvisiace s každodenným perorálnym podávaním everolimu v dávkach od 1,5 mg do 10 mg môžete nájsť v súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC) a na štítkoch lieku¹. Medzi riziká opísané nižšie patria očakávané nežiaduce účinky charakteristické pre kardiálnu populáciu, ktoré sa uvádzajú v kontraindikáciách, výstrahách a bezpečnostných opatreniach na štítkoch od everolimu v SmPC a/alebo ktorých incidencia v klinických skúšaních s perorálne podávaným everolimom pre rôzne indikácie bola ≥ 10 %. Podrobnejšie informácie a menej časté nežiaduce účinky nájdete v súhrne charakteristických vlastností liekov a na štítkoch¹:

- bolesť brucha,
- anémia,
- angioedém (zvýšené riziko so súbežným použitím inhibítora ACE),
- arteriálne trombotické príhody,
- krvácanie a koagulopatia (vrátane hemolytickej-uremickej syndrómu (HUS), trombotickej trombocytopénickej purpury (TTP) a trombotickej mikroangiopatie – zvýšené riziko so súbežným užitím cyklosporínu),
- zápchas,
- kašeľ,
- diabetes mellitus,
- hnačka,
- dyspnoe,
- embryó-fetálna toxicita,
- erytém,
- erytrodermia,
- bolesť hlavy,
- trombóza hepatickej artérie (HAT),
- poruchy pečene (vrátane hepatitídy a žltacky),
- precitlivosť na účinnú látku everolimus alebo na ostatné deriváty rapamycinu,
- hypertenzia,
- infekcia (bakteriálna, plesňová, vírusová alebo protozoálna vrátane infekcií spôsobených oportúnnyimi patogénmi). U pacientov s perorálnou liečbou everolimom sa zaznamenala nefropatia asociovaná s polymorfnou purpou (PVAN), progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) asociovaná s JC virusom, infekcie s fatálnym koncom a sepsa,
- trombóza obličkových artérií a cieľ,
- skreslené laboratorné testy (zvýšenie hladiny kreatinínu v sére, proteinúria, hypokaliémia, hyperkaliémia, hyperglykémia, dyslipidémia vrátane hypercholesterolémie a hypertriglyceridémie; abnormálne výsledky pečenečných funkčných testov; zníženie hladiny hemoglobínu, lymfocytov, neutrofilov a trombocytov),
- lymfóm a rakovina kože,
- neplodnosť u mužov,
- nepravidelná menštruácia,
- nauzea,
- nefrotoxicita (v kombinácii s cyklosporínom),

- neinfekčná pneumonitída (vrátane intersticiálneho pľúcneho ochorenia),
- ulcerácie v ústach,
- bolesť,
- pankreatitída,
- perikardiálna efúzia,
- periférny edém,
- pleurálna efúzia,
- pneumónia,
- pyrexia,
- vyrážky,
- zlyhanie obličiek,
- infekcia horných dýchacích ciest,
- infekcia močových ciest,
- venózný tromboembolizmus,
- vracanie,
- komplikované hojenie rany (vrátane infekcie rany a lymfokély).

12.0 HLÁSENIE NEŽIADUCICH ÚČINKOV

Používateľ a/alebo pacient musí hlásiť každý závažný incident, ktorý sa stal v súvislosti so systémom elučného koronárneho stentu Everolimus XIENCE PRO^{™S}, výrobcovi a príslušnému orgánu európskeho členského štátu, v ktorom používateľ a/alebo pacient sídli.

13.0 SÚHRN PARAMETROV BEZPEČNOSTI A KLINICKÉHO VÝKONU

Súhrn parametrov bezpečnostného a klinického výkonu (SSCP) pre túto pomôcku je k dispozícii na stránke <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Vyhľadajte pomôcku použitím základného UDI-DI uvedeného v tabuľke 1-1. Toto je miesto SSCP po zavedení Európskej databázy zdravotníckych pomôcok (EUDAMED).

14.0 VÝBER A LIEČBA PACIENTA

14.1 Individuálne posúdenie liečby

Pred použitím pomôcky z radu XIENCE[™] ECSSS treba u každého pacienta posúdiť vyššie uvedené riziká a prínosy. Hodnotenie faktorov výberu pacientov musí zahŕňať posúdenie rizika antitrombotickej terapie. Osobitnú pozornosť je potrebné venovať pacientom s nedávnou aktívnou gastritídou alebo peptickým vredom.

Antitrombotické lieky je nutné používať v kombinácii so stentmi XIENCE ECSSS podľa usmernení organizácií American College of Cardiology, American Heart Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (ACC/AHA/SCAI) a European Society of Cardiology (ESC). Pri výbere vhodného režimu tejto liečby odporúčame lekárom zohľadniť aj informácie z veľkého množstva klinických faktov o stentoch XIENCE[™], spolu s aktuálnou literatúrou o liekoch v stentoch, aktuálnymi usmerneniami a špecifickými potrebami konkrétneho pacienta, na stanovenie špecifického antitrombotického/antikoagulačného režimu, ktorý má byť použitý pre pacientov vo všeobecnej praxi.

Je potrebné a odporúča sa dodržiavať aktuálne pokyny na ukončenie ďalšej antitrombotickej liečby (DAPT). Za rozhodnutie, či je potrebné preušíť alebo ukončiť užívanie DAPT, je zodpovedný ošetrujúci lekár, ktorý musí vziať do úvahy konkrétny stav pacienta. V prípade potreby nepredpokladáme prerušenia alebo ukončenia užívania DAPT kedykoľvek v priebehu jedného mesiaca po implantácii koronárneho stentu XIENCE údaje z dvojročných koronárnych klinických skúšaní XIENCE používajú na nízke úrovne trombózy stentu a neuvádzajú žiadne zvýšené riziko trombózy stentu. Okrem toho rad stentov XIENCE prekúžal nízke úrovne trombózy stentu 1 – 6 mesiacov u pacientov s HBR s 1-mesačným (už za 28 dní) trvaním DAPT po PCI.

Je veľmi dôležité, aby pacient dodržiaval po zákroku antitrombotické odporúčania. Predčasné ukončenie predpísanej antitrombotickej liečby môže spôsobiť zvýšenie rizika trombózy, infarktu myokardu alebo smrti. Pred PCI zákrokom, ak sa očakáva chirurgický alebo dentálny zákrok, ktorý si vyžaduje predčasné ukončenie antitrombotickej liečby, musí ošetrujúci lekár a pacient starostlivo zvážiť, či stent uvoľňuje liečivo a súvisiaca odporúčaná antitrombotická liečba je vhodná voľba pre PCI. Následne po PCI, ak sa chirurgicky alebo dentálny zákrok odporúča, musia byť zvážene riziká a prínosy postupu z hľadiska možného rizika spojeného s predčasným ukončením antitrombotickej liečby. Pacienti, u ktorých sa vyžaduje predčasné ukončenie antitrombotickej liečby po rozsiahlom aktívnom krvácaní, musia byť pozorne monitorovaní vzhľadom na srdcové príhody a bezprostredne po stabilizácii sa u nich musí čo najskôr obnoviť antitrombotická liečba podľa uváženia ošetrujúcich lekárov.

15.0 INFORMÁCIE O KLINICKOM POUŽÍVANÍ

15.1 Kontrola pred použitím

1. Sterilný obal pred otvorením dôkladne skontrolujte a overte, či nie je poškodená sterilná bariéra. Nepoužívajte, ak je celistvosť sterilného obalu narušená.
2. Nepoužívajte po uplynutí dátumu pri symbole „Dátum spotreby“.
3. Roztrhnite puzdro z hliníkovej fólie a vyberte vnútorné puzdro.
Poznámka: Vonkajší povrch vnútorného vrečka NIE JE sterilný. Otvorte vnútorné vrečko a presuňte alebo umiestnite výrobok do sterilného poľa aseptickou technikou.
4. Pred použitím systému XIENCE PRO^{™S} ECSSS opatrne vyberte systém z obalu a skontrolujte, či nie je zohnutý, zalomený ani inak poškodený. Skontrolujte, či stent nepresahuje za RTG-kontrastné značky balníka. Pri zistení akéhokoľvek poškodenia cievnou výstuž nepoužívajte. Nemanipulujte však so stentom, ani sa ho nedotýkajte, mohlo by to spôsobiť poškodenie povlaku, kontamináciu alebo vytlačenie stentu zo zavádzacieho balníka.
Poznámka: Počas používania XIENCE PRO^S ECSSS katéter nepoužívajte, ak je nerovný proximálny nástavec ohnutý alebo zalomený.

15.2 Potrebne materiály

- Vhodné arteriálne puzdro,
- vhodný vodiaci katéter (resp. katétre),
- 2 – 3 injekčné striekačky (10 – 20 cc),
- 1 000 /500 cc heparinizovaného fyziologického roztoku (HepNS),
- otčný hemostatický ventil s vhodným minimálnym vnútorným priemerom (0,096 palca [2,44 mm]),
- vodiaci drôt s veľkosťou 0,014 palca (0,36 mm) x 175 cm (minimálna dĺžka),
- rotátor,
- zavádzací vodiaceho drôtu,
- kontrastná látka riedená v pomere 1:1 s heparinizovaným fyziologickým roztokom,
- nafukovacia pomôcka,
- predlžiatčny angioplastický balónik vhodnej veľkosti,

¹ Súhrn charakteristických vlastností lieku Certican[®] UK, súhrn charakteristických vlastností lieku Afinitor[®] UK, súhrn charakteristických vlastností lieku Votubia[®] UK, štítko Afinitor[®] USA a štítko Zortress[®] USA. Najnovšie verzie týchto súhrnov charakteristických vlastností lieku/štítkov nájdete na webových sídlach www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu a www.fda.gov.

- postdilatačný nepoddajný angioplastický balónik vhodnej veľkosti,
- trojcestný uzatvárací kohút,
- vhodné antikoagulačné a antitrombotické lieky.

15.3 Príprava

15.3.1 Odstránenie obalu

Poznámka: Foliové vrecko nepredstavuje sterilnú bariéru. Vnútrošný ochranný obal (vrecko) vo foliovom vrecku je sterilná bariéra. Za sterilný sa považuje len obsah vnútorného vrecka. Vonkajší povrch vnútorného vrecka NIE JE sterilný.

1. Opatrne vyfiahnite zavádzací systém z ochranné trubice a pripravte ho. Ak používate systém na rýchlú výmenu Rapid Exchange (RX), dávajte pozor, aby sa pri vyberaní nezohli ani nezomlia hypotrubica.
2. Vyberte trý výrobok a ochranné puzdro stentu uchopením katétra proximálne hneď pri stente (v miestne proximálneho spoja balónika) a druhou rukou uchopte chránič stentu a jemne ho distálne odstráňte. Ak pri odstránovaní trýa výrobku a puzdra stentu pocítite neobyklý odpor, nepoužívajte tento výrobok a vymenite ho za iný. Pri vrátení nepoužitej pomôcky sa riadte postupom na vrátenie výrobkov.

15.3.2 Preplach lúmenu vodiaceho drôtu

1. Lúmen pre vodiaci drôt prepláchnite HEPNS, kým kvapalina nebude vytekať z výstupného zárezu vodiaceho drôtu.

Poznámka: Nemanipulujte so stentom počas preplachovania lúmenu pre vodiaci drôt, pretože sa tým môže narušiť umiestnenie stentu na balóniku.

15.3.3 Príprava zavádzacieho systému

1. Pripravte nafukovaciu pomôcku a injekčnú striekačku so zriedenou kontrastnou látkou.
2. Pripievnte nafukovaciu pomôcku/injekčnú striekačku k uzatváraciemu kohútu; pripojte ju k infúznemu portu výrobku. Pri pripájaní k nafukovacej pomôcke/injekčnej striekačke neohýbajte hypotrubicu výrobku.
3. S hrotom nadol nasmerujte zavádzací systém do zvislej polohy.
4. Otvorte uzatvárací kohút smerom k zavádzaciemu systému, na 30 sekúnd vytvorte podtlak, uvoľnite ho do neutrálnej polohy, aby sa naplnila kontrastná látka.
5. Zatvorte uzatvárací ventil smerom k zavádzaciemu systému; vypustite z nafukovacej pomôcky/injekčnej striekačky všetok vzduch.
6. Zopakujte kroky 3 až 5, kým nedostránite všetok vzduch. Ak sa budú bubliny naďalej tvoriť, výrobok nepoužívajte.
7. Ak sa použila injekčná striekačka, pripravenú nafukovaciu pomôcku pripojte k uzatváraciemu kohútu.
8. Otvorte uzatvárací kohút smerom k zavádzaciemu systému.
9. Ponechajte ho v neutrálnej polohy.

Poznámka: Pri zavádzaní zavádzacieho systému do ciev nevystavujte zavádzací systém podtlaku. Môže to zapríčiniť uvoľnenie stentu z balónika.

Poznámka: Ak v diekru vidíte vzduch, zopakujte kroky 3 až 5 uvedených v časti 15.3.3 Príprava zavádzacieho systému, aby sa vylúčilo riziko nerovnomerného rozvinutia stentu.

15.4 Postup zavádzania

1. Pripravte miesto cievného prístupu podľa štandardnej praxe.
2. Pri rozhodnutí predbežne dilatovať lúziu s balónikom s vhodnou veľkosťou treba vychádzať z charakteristiky pacienta a lézie. Ak sa vykonáva predbežná dilatácia, obmedzte jej dĺžku balónikom PTCA, aby sa zabránilo poraneniu okolitej časti ciev z hranicu implantovaného stentu XIENCE PRO[®].
3. V prípade dlhých lézií vyberte veľkosť stentu na základe priemeru najdlhšej časti ciev.

Poznámka: V prípade, že sa rozhodujete medzi dvoma priermi stentu v úzkych léziách, vyberte stent s menším priemerom a rozviňte ho. Informácie o poddajnosti sa uvádzajú na štítiku výrobku.

4. Na nafukovacej pomôcke pripojenej k zavádzaciemu systému udržiavte neutrálny tlak. Otočný hemostatický ventil otvorte najširšie, ako sa dá.
5. Zavádzací systém nasadte späť na proximálnu časť vodiaceho drôtu, udržiavajte pri tom polohu vodiaceho drôtu pozdĺž cieľovej lézie.
6. Opatrne zasúvajte zavádzací systém do vodiaceho drôtu a po vodiacom drôte do cieľovej lézie. Ak používate systém na rýchlú výmenu Rapid Exchange (RX), uistite sa, že hypotrubica je v priamej polohe. Pred posunutím stentového systému do koronárnej tepny skontrolujte stabilitu vodiaceho katétra.

Poznámka: Ak pred vytiahnutím stentu z vodiaceho katétra ucítite neobyklý odpor, nevytahujte ho nasilu. Odpor môže naznačovať problém a použitie nadmernej sily môže viesť k poškodeniu alebo vysunutiu stentu. Udržiavajte polohu vodiaceho drôtu v lézii a vyfiahnite zavádzací systém a vodiaci katéter spolu ako jeden celok.

7. Zasúvajte zavádzací systém po vodiacom drôte do cieľovej lézie za pomoci priamej skiaskopikovej vizualizácie. Pomocou röntgenokontrastných značiek balónika umiestnite stent po dĺžke lézie. Polohu stentu potvrdíte angiografiou. Ak stent nie je v optimálnej polohe, musí sa opatrne premiestniť alebo vybrať (pozri časť 15.6 Postup odstránenia). Značky na balóniku označujú hrany stentu a okraje balónika. Neroztahujte stent, ak nie je správne umiestnený v cieľovej lézii.

Poznámka: Ak je systém stentu potrebné vybrať ešte pred rozvinutím, dbajte na to, aby bol vodiaci katéter umiestnený v jednej línii so zavádzacím systémom stentu a opatrne zavádzací systém zatiahnite do vodiaceho katétra. Ak kedykoľvek počas zatáhovania stentu do vodiaceho katétra pocítite nezvyčajný odpor, je nutné zavádzať systém s vodiacim katéterom vybrať ako jeden celok. Tento postup vykonávajte pod priamou skiaskopickou vizualizáciou.

8. Utlahnite otočný hemostatický ventil. Stent je teraz pripravený na rozvinutie.

15.5 Postup rozvinutia

UPOZORNENIE: Pozri tabuľku 1-3: Technické údaje pomôcky *in vitro* pre priemer stentu, menovitý tlak a RBP.

1. Pred rozvinutím znova overte správnu polohu stentu vzhľadom na cieľovú léziu pomocou röntgenokontrastných značiek balónika.
2. Pomaly rozviňte stent natlakovaním zavádzacieho systému v prírastkoch po 2 atm vždy po 5 sekundách, až kým stent nebude úplne roziahnutý. Stent úplne roziahnite tak, že ho naplníte minimálne na hodnotu menovitého tlaku. Podľa zaužívanej praxe je cieľom východiskový nasadzovací tlak, pri ktorom sa dosiahne pomer vnútorného priemeru stentu rovný približne 1,1-násobku priemeru referenčnej ciev.
3. V prípade dlhých lézií vyberte veľkosť stentu na základe priemeru najdlhšej časti ciev a roziahnite stent minimálne na hodnotu menovitého tlaku. Tlak udržiavajte počas 30 sekúnd. Ak je to potrebné, zavádzací systém môže byť opätovne alebo ďalej natlakovaný, aby sa zaručila úplná apozícia stentu k stene tepny.

4. Udržiavte tlak počas 30 sekúnd, aby sa stent úplne roziahol. Pri rozťahovaní stentu je potrebné používať skiaskopickú vizualizáciu, aby sa správne posúdili optimálny priemer stentu v porovnaní s proximálnymi a distálnymi priermi nativnej koronárnej tepny (priermi referenčných ciev). Optimálne roziahnutie stentu a správna apozícia si vyžadujú, aby bol stent v úplnom kontakte so stenou tepny.

Poznámka: Pokyny na vyberanie zavádzacieho systému stentov nájdete v časti 15.6 Postup odstránenia.

5. Ak je to potrebné, zavádzací systém môže byť opätovne alebo ďalej natlakovaný, aby sa zaručila úplná apozícia stentu k stene tepny.

Poznámka: Neprekračujte hodnotu RBP 16 atm (1 621 kPa) uvedenú na štítiku.

6. Stentom XIENCE PRO[®] úplne prekryte celú léziu a plochu ošetrovaného balónikom (vrátane disekcií), čo umožní adekvátne prekrytie stentom až po zdravé tkanivo proximálne a distálne od lézie.
7. Vytvorením podtlaku v nafukovacej pomôcke na 30 sekúnd balónik vypustíte. Skôr ako sa pokúsíte pohnúť zavádzacím systémom, uistite sa, že sa balónik úplne vyprázdnil. Ak počas vytáhovania zavádzacieho systému stentu pocítite neobyklý odpor, sledujte najmä polohu vodiaceho katétra.

Poznámka: Pokyny na vyberanie zavádzacieho systému stentov nájdete v časti 15.6 Postup odstránenia.

8. Skontrolujte polohu a zavedenie stentu pomocou štandardných angiografických techník. Na dosiahnutie optimálnych výsledkov musí byť celý stenotický segment tepny prekrytý stentom. Pri rozťahovaní stentu je potrebné používať skiaskopickú vizualizáciu, aby sa správne posúdili optimálny priemer roziahnutého stentu v porovnaní s proximálnymi a distálnymi priermi koronárnej tepny. Optimálne roziahnutie si vyžaduje, aby bol stent v úplnom kontakte so stenou tepny. Kontakt stentu so stenou tepny je potrebné skontrolovať pomocou bežnej angiografie, intravaskulárneho ultrazvuku (IVUS) alebo optickej koherentnej tomografie (OCT).
9. Ak je veľkosť rozvinutého stentu ešte stále nedostatočná vzhľadom na priemer referenčnej ciev, na ďalšie roziahnutie stentu môže byť použitý väčší balónik. Ak počiatočný angiografický vzhľad nie je optimálny, stent sa môže ďalej roziahnuť pomocou nízkoprofilového, vysokotlakového, nepodajného balónikového dilatátora katétra. V takom prípade pretiahnite stentom opatrne povolený vodiaci drôt tak, aby sa zabránilo narušeniu geometrie stentu. Rozvinuté stenty sa nesmú ponechať nedostatočne dilatované.

UPOZORNENIE: Stent nedilatajte viac ako na nasledujúce medzné hodnoty.

Menovitý priemer stentu	Limit dilatácie
2,0 mm – 3,25 mm	3,75 mm
3,5 mm – 4,0 mm	5,5 mm

10. Ak je potrebný viac ako jeden stent XIENCE PRO[®] na prekrytie lézie a úseku ošetrovaného balónikom, navrhujeme, aby sa stenty primerane prekryvali a predišlo sa tak novej restenóze medzery. Aby sa zaručilo, že medzi stentami nebudú žiadne medzery, páskové značky balónika na druhom stente XIENCE PRO[®] sa musia pred roziahnutím nachádzať vnútri už umiestneného stentu.
11. Opätovne potvrdte polohu stentu a angiografické výsledky. Opakujte plnenie, až kým sa nedosiahne optimálne rozvinutie stentu.

15.6 Postup odstránenia

Vytiahnutie zavádzacieho katétra stentu z rozvinutého stentu:

1. Vytvorením podtlaku v nafukovacej pomôcke balónik vypustíte. Väčšie a dlhšie balóniky sa budú vypúšťať dlhšie (až 30 sekúnd) ako menšie a kratšie balóniky. Pomocou skiaskopie sa presvedčte, že balónik je vyprázdnený, a počkajte ešte 10 až 15 sekúnd.
2. Nastavte nafukovaciu pomôcku na „podtlak“ alebo „neutrálny“ tlak.
3. Stabilizujte polohu vodiaceho katétra hneď za koronárnym ústím a upevnite ho na mieste. Udržiavajte polohu vodiaceho drôtu v stentovanom segmente.
4. Opatrne vyberte zavádzací systém stentu pomaly a stálym tlakom.
5. Utlahnite otočný hemostatický ventil.

Ak počas vytáhovania zavádzacieho katétra stentu narazíte na odpor, pomocou nasledujúcich krokov skúste balónik zložiť znovu a lepšie:

- Opatrne naplňte balónik až na hodnotu menovitého tlaku.
- Zopakujte vyššie uvedené kroky 1 až 5.

Kontrola rozvinutia stentu po vybratí zavádzacieho systému stentu:

1. Skontrolujte polohu a zavedenie stentu pomocou štandardných angiografických techník. Na dosiahnutie optimálnych výsledkov musí byť celý stenotický segment tepny prekrytý stentom. Pri rozťahovaní stentu je potrebné používať skiaskopickú vizualizáciu, aby sa správne posúdili optimálny priemer roziahnutého stentu v porovnaní s proximálnymi a distálnymi priermi koronárnej tepny. Optimálne roziahnutie si vyžaduje, aby bol stent v úplnom kontakte so stenou tepny. Kontakt stentu so stenou tepny je potrebné skontrolovať pomocou bežnej angiografie, intravaskulárneho ultrazvuku (IVUS) alebo optickej koherentnej tomografie (OCT).
2. Ak je potrebný viac ako jeden stent XIENCE PRO[®] na prekrytie lézie a úseku ošetrovaného balónikom, navrhujeme, aby sa stenty primerane prekryvali a predišlo sa tak novej restenóze medzery.
3. Aby sa zaručilo, že medzi stentami nebudú žiadne medzery, páskové značky balónika na druhom stente XIENCE PRO[®] sa musia pred roziahnutím nachádzať vnútri už umiestneného stentu.
4. Opakovane potvrdte polohu stentu a angiografické výsledky na zhodnotenie stentovanej oblasti. Opakujte plnenie, až kým sa nedosiahne optimálne rozvinutie stentu. Ak je potrebná následná dilatácia, zabezpečte, aby konečný priemer stentu zodpovedal priemeru referenčnej ciev. Zabezpečte, aby bola stena stentu v kontakte so stenou artérie.

15.7 Dilatácia segmentov stentu po rozvinutí

1. Je potrebné vyvinúť maximálne úsilie, aby sa zabezpečilo, že stent nebude nedostatočne dilatovaný.
2. Ak je veľkosť umiestneného stentu ešte stále nedostatočná vzhľadom na priemer ciev, alebo ak nebol dosiahnutý úplný kontakt so stenou ciev, na ďalšie roziahnutie stentu je možné použiť väčší balónik. Stent je možné ďalej roziahnuť pomocou nízkoprofilového, vysokotlakového a nepodajného balónikového katétra. Ak by to bolo potrebné, pretiahnite stentom opatrne povolený vodiaci drôt tak, aby sa zabránilo posunutiu stentu. Balónik sa musí vycentrovať v stente a nesmie presahovať za stentovány úsek.

UPOZORNENIE: Neroztahujte stent nad limity uvedené v časti 15.5 Postup rozvinutia.

15.8 Karta implantátu pacienta

Lekár alebo zdravotné stredisko vykoná na karte implantátu pacienta tieto kroky:

- Vyplní identifikáciu pacienta (predná strana karty), údaje o zdravotnom stredisku alebo lekárovi, adresu a kontaktné číslo a dátum implantácie (zadná strana karty).
- Na kartu nalepiť odpovediace nálepy zo štítiku výrobku.

Pred prepustením musí byť pacientovi poskytnutá celá karta implantátu pacienta.

16.0 SÉRIA KLINICKÝCH SKÚŠANÍ RADU SPIRIT A XIENCE

Systém XIENCE PRO™ S ECSSS je založený na ekvivalentných pomôckach XIENCE V™ ECSSS, XIENCE PRIME™ ECSSS, XIENCE Xpedition™ ECSSS a XIENCE ALPINE™ ECSSS.

Systém XIENCE PRO[®] ECSSS používa podobnú platformu stentu, rovnaké zloženie liečivového povlaku, rovnaký liečivový prímer, podobný nominálny celkový obsah liečiva a rovnaké materiály balónika, ktoré sú v kontakte so stentom, ako XIENCE PRIME ECSSS, XIENCE Xpedition ECSSS a XIENCE ALPINE ECSSS.

Systém XIENCE PRO[®] ECSSS sa líši od XIENCE Alpine ECSSS systémom na zavádzanie stentov. Zavádzací systém stentu XIENCE PRO[®] využíva rovnaký princíp činnosti a materiály ako ostatné stentové systémy a koronárne dilatátory katétre Abbott RX.

V porovnaní s XIENCE V ECSSS a XIENCE PRIME ECSSS má XIENCE PRO[®] ECSSS rovnakú bezpečnostnú špecifikáciu stentu, rovnaké umiestnenie stentu na balónik medzi balónikovými markermi, podobný profil vstupného hrotu a podobnú dĺžku kužela, čo pri stente XIENCE PRO[®] môže byť až 28 mm. Na základe podobnej povahy platformy stentu XIENCE PRO[®] a stentov XIENCE PRIME a XIENCE V je možné predpokladať, že XIENCE PRO[®] ECSSS bude mať podobné funkčné charakteristiky ako XIENCE V a XIENCE PRIME. Preto sú v tejto časti zhmurte údaje z klinických skúšaní stentov XIENCE V a XIENCE PRIME.

16.1 Klinické skúšania pred uvedením na trh

Základná bezpečnosť a účinnosť stentu XIENCE V bola stanovená na základe série klinických skúšaní pred uvedením na trh. SPIRIT III RCT bol pívotné randomizované klinické skúšanie (RCT), pri ktorom sa zistilo, že stent XIENCE V neustupuje charakteristikám stentu TAXUS® Express® (stent TAXUS). Skúšanie SPIRIT IV je prospektívne, randomizované, aktívne kontrolované, jednoducho zaslepené, multicentrické hodnotenie stentu XIENCE V v porovnaní so stentom TAXUS Express (stent TAXUS) pri liečbe najviac troch lézií *de novo* s dĺžkou ≤ 28 mm v nativných koronárnych tepnách s RVD ≥ 2,5 mm až ≤ 4,25 mm. Skúšaním SPIRIT IV bolo zistené, že stent XIENCE V má lepšie výkonové charakteristiky ako stent TAXUS Express. Register SPIRIT Small Vessel (SV) je prospektívna, jednotvová, otvorená, multicentrická registrovaná štúdia v USA, ktorá stanovila bezpečnosť a účinnosť stentu XIENCE V S priemerom 2,25 mm. SPIRIT PRIME je prospektívne, otvorené, multicentrické nerandomizované klinické skúšanie s dvoma vetvami skúšania pomocou veľkosti jadra stentových systémov XIENCE PRIME a XIENCE PRIME LL, pri ktorých sa preukázala bezpečnosť a účinnosť stentov XIENCE PRIME a XIENCE PRIME LL. Tabuľky 16.1-1 až 16.1-4 predstavujú koncepcie skúšania, angiografické výsledky (pre štúdie, pri ktorých sa vyžadovala angiografická následná kontrola) a základné klinické výsledky po 1 roku a od poslednej kontroly v príslušnom poradí.

Tabuľka 16.1-1: Sériá SPIRIT klinických skúšaní stentov XIENCE V – koncepcie (pred uvedením na trh)					
	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	Register SPIRIT Small Vessel	Klinické skúšanie SPIRIT PRIME	
				Register veľkosti jadra	Register dlhšej lézie
Typ/koncepcia skúšania	• Multicentrické • Randomizované • Jednoducho zaslepené • Aktívna kontrola	• Multicentrické • Randomizované • Jednoducho zaslepené • Aktívna kontrola	• Multicentrické • Otvorené • Jednovetvové	• Multicentrické • Otvorené • Jednovetvové	• Multicentrické • Otvorené • Jednovetvové
Počet subjektov zaradených do skúšania	Celkovo: 1 002 XIENCE V: 668 Kontrolná vzorka TAXUS Express: 334	Celkovo: 3 690 XIENCE V: 2 460 Kontrolná vzorka TAXUS Express: 1 230 ¹	Celkovo: 150 2,25 mm XIENCE V	Celkovo: 400 XIENCE PRIME	Celkovo: 100 XIENCE PRIME
Liečba	Maximálne dve lézie <i>de novo</i> v rôznych epikardových ciechach	Maximálne tri lézie <i>de novo</i> , maximálne dve lézie na epikardovú cievu	Maximálne dve lézie <i>de novo</i> v rôznych epikardových ciechach	Maximálne dve lézie <i>de novo</i> v rôznych epikardových ciechach	Maximálne dve lézie <i>de novo</i> v rôznych epikardových ciechach
Veľkosť lézie	RVD: ≥ 2,5 ≤ 3,75 mm Dĺžka: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm ² Dĺžka: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,25 < 2,50 mm Dĺžka: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Dĺžka: ≤ 22 mm	XIENCE PRIME CS: RVD: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Dĺžka: ≤ 22 mm XIENCE PRIME LL: RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm Dĺžka: > 22 mm a ≤ 32 mm
Primárny ukazovateľ účinnosti	Strata v segmente na 240. deň	Zlyhanie cieľovej lézie spôsobené ischémiou po 1 roku (kombinácia srdcovej smrti, infarktu myokardu cieľovej cievy alebo TLR spôsobenej ischémiou)	TLF (zlyhanie cieľovej lézie) po 1 roku	TLF (zlyhanie cieľovej lézie) po 1 roku	TLF (zlyhanie cieľovej lézie) po 1 roku
Spoločný primárny ukazovateľ účinnosti	TVF na 270. deň	Žiadne	Žiadne	Žiadne	Žiadne
Klinická následná kontrola	30, 180, 240, 270 dní, 1 až 5 rokov	30, 180, 270 dní, 1 až 3 roky	30, 240 dní, 1 až 3 roky	30, 180 dní, 1 až 3 roky	30, 180 dní, 1 až 3 roky
Angiografická následná kontrola	240 dní (N = 564)	Žiadne	240 dní (N = 69)	Žiadne	Žiadne

¹ Vo vetve so stentom TAXUS bol 1 subjekt, ktorý dostal 1 stent TAXUS¹ Liberté[®].
² V predaji sú stenty TAXUS s RVD ≥ 2,5 mm až ≤ 3,75 mm a veľkosťou do 3,5 mm, kým nebude komerčne dostupný stent TAXUS s veľkosťou 4,0 mm.

Angiografické výsledky	SPIRIT III RCT 240 dní		SPIRIT Small Vessel 240 dní
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	2,25 mm XIENCE V (N = 69) (M = 69)
Strata v stente (mm)	0,16 ± 0,41 (342)	0,30 ± 0,53 (158)	0,20 ± 0,40 (52)
Strata v segmente (mm)	0,14 ± 0,39 (343)	0,26 ± 0,46 (158)	0,16 ± 0,41 (52)
Binárna restenóza v stenite	2,3 % (8/343)	5,7 % (9/158)	3,8 % (2/52)
Binárna restenóza v segmente	4,7 % (16/344)	8,9 % (14/158)	9,6 % (5/52)

Poznámky:
– Údaje zodpovedajú strednej hodnote (mm) ± štandardná odchýlka (SD) alebo % (n/N).
– N je celkový počet pacientov. M je celkový počet lézií.
– SPIRIT III a SV po 240 dňoch zahŕňa okno následného sledovania (240 + 28 dní).

Tabuľka 16.1-3: Sériá SPIRIT klinických skúšaní – hlavné klinické výsledky po 1 roku (pred uvedením na trh)							
	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT Small Vessel	Klinické skúšanie SPIRIT PRIME	
	XIENCE V (N = 2 458)	TAXUS (N = 1 229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Register veľkosti jadra (N = 401)	Register dlhšej lézie (N = 104)
TLF	4,0 % (97/2 416)	6,8 % (81/1 195)	5,3 % (35/655)	9,7 % (31/319)	8,1 % (11/136)	4,5 % (18/399)	7,7 % (8/104)
TVF	5,5 % (134/2 416)	7,7 % (92/1 195)	8,5 % (56/655)	11,6 % (37/319)	11,0 % (15/136)	nie je k disp.	nie je k disp.
MACE	4,1 % (98/2 416)	6,9 % (82/1 195)	6,0 % (39/655)	10,3 % (33/319)	8,1 % (11/136)	4,5 % (18/399)	7,7 % (8/104)
Všetky úmrtia	1,0 % (25/2 416)	1,3 % (15/1 195)	1,2 % (8/657)	1,3 % (4/320)	1,5 % (2/136)	0,8 % (3/399)	1,0 % (1/104)
Srdcová smrť	0,4 % (10/2 416)	0,4 % (5/1 195)	0,8 % (5/657)	0,9 % (3/320)	1,5 % (2/136)	0,3 % (1/399)	0,0 % (0/104)
IM	1,9 % (45/2 416)	3,1 % (37/1 195)	2,7 % (18/655)	4,1 % (13/319)	1,5 % (2/136)	1,8 % (7/399)	4,8 % (5/104)
Srdcová smrť alebo IM	2,2 % (54/2 416)	3,3 % (39/1 195)	3,4 % (22/655)	4,7 % (15/319)	2,9 % (4/136)	2,0 % (8/399)	4,8 % (5/104)
TLR spôsobená ischémiou	2,3 % (56/2 416)	4,6 % (55/1 195)	3,4 % (22/655)	5,6 % (18/319)	5,1 % (7/136)	2,5 % (10/399)	2,9 % (3/104)
TVR spôsobená ischémiou, nie TL	2,2 % (54/2 416)	2,4 % (29/1 195)	3,2 % (21/655)	4,7 % (15/319)	5,9 % (8/136)	2,8 % (11/399)	2,9 % (3/104)
Trombóza stentu							
ARC (istá/pravdepodobná)	0,29 % (7/2 391)	1,10 % (13/1 181)	0,9 % (6/650)	0,6 % (2/316)	1,5 % (2/136)	0,5 % (2/399)	0,0 % (0/104)
ARC (istá)	0,3 % (6/2 385)	0,8 % (10/1 183)	0,8 % (5/650)	0,3 % (1/317)	0,7 % (1/138)	0,5 % (2/399)	0,0 % (0/104)

Poznámky:
– Všetky počty uvedené v tejto tabuľke sú počty subjektov. Subjekty sa započítavajú len raz na každú udalosť za každý časový interval.
– 1 rok zahŕňa okno následných kontrol (365 + 28 dní) pre všetky skúšania.
– TLF zahŕňa srdcovú smrť, infarkt myokardu prísudzovaný cieľovej cieve a TLR spôsobenú ischémiou. SPIRIT SV a PRIME používali definíciu kliniky indikovanej TLR skôr ako TLR spôsobenú ischémiou.
– TVF zahŕňa srdcovú smrť, infarkt myokardu, TLR spôsobenú ischémiou a TVR spôsobenú ischémiou, necieľovú léziu. SPIRIT SV a PRIME používali skôr kliniky indikované definície TLR a TVR ako definíciu TLR spôsobenej ischémiou a TVR spôsobenej ischémiou, ktorá sa používala pre SPIRIT II, SPIRIT III a SPIRIT IV.
– MACE zahŕňa srdcovú smrť, infarkt myokardu a TLR spôsobenú ischémiou.

Tabuľka 16.1-4: Sériá SPIRIT klinických skúšaní – hlavné klinické výsledky od poslednej následnej kontroly (pred uvedením na trh)							
	SPIRIT IV 3 roky		SPIRIT III RCT 5 rokov		SPIRIT Small Vessel 2 roky	Klinické skúšanie SPIRIT PRIME 1 rok	
	XIENCE V (N = 2 458)	TAXUS (N = 1 229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Register veľkosti jadra (N = 401)	Register dlhej lézie (N = 104)
TLF	9,5 % (223/2 348)	11,9 % (138/1 158)	13,4 % (81/605)	20,6 % (59/286)	8,3 % (11/133)	4,5 % (18/399)	7,7 % (8/104)
TVF	13,3 % (312/2 348)	14,5 % (168/1 158)	20,3 % (123/605)	26,6 % (76/286)	12,0 % (16/133)	nie je k disp.	nie je k disp.
MACE	9,8 % (231/2 348)	12,3 % (142/1 158)	14,4 % (87/605)	22,0 % (63/286)	8,3 % (11/133)	4,5 % (18/399)	7,7 % (8/104)
Všetky úmrtia	3,4 % (81/2 348)	5,2 % (60/1 158)	6,0 % (37/621)	10,3 % (31/300)	1,5 % (2/133)	0,8 % (3/399)	1,0 % (1/104)
Srdcová smrť	1,4 % (34/2 348)	1,9 % (22/1 158)	2,7 % (17/621)	4,3 % (13/300)	1,5 % (2/133)	0,3 % (1/399)	0,0 % (0/104)
IM	3,1 % (73/2 348)	4,7 % (55/1 158)	4,6 % (28/605)	7,0 % (20/286)	1,5 % (2/133)	1,8 % (7/399)	4,8 % (5/104)
Srdcová smrť alebo IM	4,5 % (105/2 348)	6,0 % (70/1 158)	7,1 % (43/605)	11,2 % (32/286)	3,0 % (4/133)	2,0 % (8/399)	4,8 % (5/104)
TLR spôsobená ischémiou	6,3 % (148/2 348)	7,9 % (92/1 158)	8,9 % (54/605)	12,9 % (37/286)	5,3 % (7/133)	2,5 % (10/399)	2,9 % (3/104)
TVR spôsobená ischémiou, nie TL	5,6 % (132/2 348)	5,4 % (63/1 158)	8,8 % (53/605)	11,9 % (34/286)	6,8 % (9/133)	2,8 % (11/399)	2,9 % (3/104)
Trombóza stentu							
ARC (istá/pravdepodobná)	0,62 % (14/2 263)	1,73 % (19/1 098)	1,5 % (9/582)	1,9 % (5/268)	1,5 % (2/132)	0,5 % (2/399)	0,0 % (0/104)
ARC (istá)	0,49 % (11/2 263)	1,28 % (14/1 098)	1,2 % (7/582)	0,7 % (2/268)	0,8 % (1/132)	0,5 % (2/399)	0,0 % (0/104)

Poznámky:

– Všetky počty uvedené v tejto tabuľke sú počty subjektov. Subjekty sa započítavajú len raz na každú udalosť za každý časový interval.

– Údaje zahŕňajú okno následných kontrol + 28 dní pre všetky skúšania.

– TLF zahŕňa srdcovú smrť, infarkt myokardu prísudzovaný cieľovej cieve a TLR spôsobenú ischémiou. SPIRIT SV a PRIME používali definíciu klinicky indikovanej TLR skôr ako TLR spôsobenú ischémiou.

– TVF zahŕňa srdcovú smrť, infarkt myokardu, TLR spôsobenú ischémiou a TVR spôsobenú ischémiou, necieľovú léziu.

– MACE zahŕňa srdcovú smrť, infarkt myokardu a TLR spôsobenú ischémiou.

16.2 Klinické skúšania po uvedení na trh

Skúšanie XIENCE V USA je prospektívne, multicentrické skúšanie po uvedení na trh, povinné podľa FDA, zamerané na hodnotenie trvalej bezpečnosti a účinnosti XIENCE V EECSS v reálnych podmienkach po uvedení na trh v USA a tiež na podporu iniciatívy FDA DAPT. Cieľom SPIRIT V Single Arm Study (SAS) bolo pokračovať v hodnotení účinnosti stentov XIENCE V EECSS pri liečbe pacientov s léziami koronárnej artérie *de novo*. XIENCE V India je prospektívny, otvorený, multicentrický, pozorovací, jednovetvový register na hodnotenie trvalej bezpečnosti a účinnosti XIENCE V EECSS pri komerčnom použití v reálnych podmienkach v Indii. V tabuľkách 16.2-1 až 16.2-2 sú uvedené plány klinických štúdií a hlavné klinické výstupy po 1 roku alebo od poslednej kontroly.

Výsledky týchto klinických skúšaní po uvedení na trh dokazujú bezpečnosť a účinnosť XIENCE V EECSS v reálnych podmienkach. Okrem toho XIENCE V EECSS zlepšil výsledky podľa hlásení pacientov (vrátane lepšej kvality života, zníženia frekvencie výskytu angíny, zlepšenia stability angíny a zníženia fyzických obmedzení) po 6 mesiacoch a zlepšenia pretrvávali počas 1 roka u pacientov s ochorením koronárnych tepien.

Tabuľka 16.2-1: Sériá klinických skúšaní SPIRIT a XIENCE V – koncepcie (po uvedení na trh)					
	XIENCE V USA Kohorta Iazy I	XIENCE V USA Kohorta dlhodobého klinického sledovania	XIENCE V USA Kohorta AV-DAPT	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India
Typ/koncepcia skúšania	- Multicentrické - Prospektívne - Jednovetvové	- Multicentrické - Prospektívne - Jednovetvové	- Multicentrické - Randomizované - Dvojito zaslepené - Kontrola placebom	- Multicentrické - Prospektívne - Jednovetvové	- Multicentrické - Prospektívne - Jednovetvové
Počet subjektov zaradených do skúšania	8 040	4 663	868	2 663	977
Liečba	Štandardná starostlivosť podľa miesta	Štandardná starostlivosť podľa miesta	Pacienti boli randomizovaní tak, aby ďalších 18 mesiacov dostávali liečbu tienopyridínom alebo placebom súčasne s aspirínom	Maximálne jedna natívna cieľová lézia <i>de novo</i> v jednej hlavnej epikardovej cieve alebo bočnej vetve (bez predchádzajúcej implantácie stentu, bez predchádzajúcej brachyterapie) maximálne 4 plánované EES	Štandardná starostlivosť podľa miesta
Veľkosť lézie	Bez angiografických obmedzení			RVD = ≥ 2,25 ≤ 4,0 mm Dĺžka ≤ 28 mm podľa vizuálneho odhadu	Bez angiografických obmedzení
Primárny ukazovateľ účinnosti	ARC istá a pravdepodobná trombóza stentu do 1 roka	ARC istá a pravdepodobná trombóza stentu od 1 do 5 rokov	MACE (kombinované všetky úmrtia, infarkty myokardu a cieвне mozgové príhody) 12 – 33 mesiacov	Kombinovaný výskyt všetkých úmrtí, infarktov myokardu a TVR na 30. deň	ARC ST (istá/pravdepodobná) 1 rok a každoročne do 3 rokov
Spoločný primárny ukazovateľ účinnosti	Srdcová smrť alebo infarkt myokardu po 1 roku	Srdcová smrť alebo infarkt myokardu od 1 do 5 rokov	ARC istá a pravdepodobná ST 12 – 33 mesiacov	Žiadne	Srdcová smrť a infarkt myokardu po 1 roku
Klinická následná kontrola	14, 30, 180 dní a 1 rok	2, 3 a 4 roky	15, 24, 30 a 33 mesiacov	30 dní a 1 a 2 roky	14, 30, 180 dní a 1, 2 a 3 roky
Angiografická následná kontrola	Žiadne	Žiadne	Žiadne	Žiadne	Žiadne

Tabuľka 16.2-2: Sériá klinických skúšaní SPIRIT a XIENCE V – hlavné klinické výsledky (po uvedení na trh)

	XIENCE V USA fáza I 1 rok	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V India	
		1 rok	2 roky	1 rok	2 roky
	XIENCE V (N = 8 040)	XIENCE V (N = 2 663)	XIENCE V (N = 2 663)	XIENCE V (N = 990)	XIENCE V (N = 990)
TLF (ARC)	9,4 % (707/7 522)	5,25 % (138/2 627)	7,49 % (192/2 562)	2,4 % (24/986)	3,4 % (32/942)
TLF	6,8 % (513/7 505)	nie je k disp.	nie je k disp.	nie je k disp.	nie je k disp.
Všetky úmrtia, IM (ARC) a TVR	nie je k disp.	7,04 % (185/2 627)	10,34 % (265/2 562)	nie je k disp.	nie je k disp.
Srdcová smrť alebo IM (ARC)	7,2 % (545/7 522)	4,23 % (111/2 627)	5,74 % (147/2 562)	1,9 % (19/986)	2,8 % (26/942)
Srdcová smrť alebo IM	3,3 % (249/7 505)	nie je k disp.	nie je k disp.	nie je k disp.	nie je k disp.
TLR	4,6 % (349/7 522)	1,90 % (50/2 627)	3,04 % (78/2 562)	1,2 % (12/986)	1,5 % (14/942)
TVR, bez TLR	2,3 % (176/7 522)	1,45 % (38/2 627)	2,26 % (58/2 562)	0,1 % (1/986)	0,1 % (1/942)
Všetky úmrtia	2,6 % (194/7 522)	1,71 % (45/2 627)	2,97 % (76/2 562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Srdcová smrť	1,4 % (108/7 522)	1,10 % (29/2 627)	1,87 % (48/2 562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Všetky IM (ARC)	6,3 % (475/7 522)	3,54 % (93/2 627)	4,45 % (114/2 562)	1,3 % (13/986)	1,6 % (15/942)
Všetky IM	2,2 % (162/7 505)	nie je k disp.	nie je k disp.	nie je k disp.	nie je k disp.
Trombóza stentu					
ARC (istá/pravdepodobná)	0,81 % (60/7 380)	0,65 % (17/2 607)	0,79 % (20/2 523)	0,51 % (5/986)	0,53 % (5/939)
ARC (istá)	0,54 % (40/7 380)	nie je k disp.	nie je k disp.	0,41 % (4/986)	0,43 % (4/939)

Poznámky:

– Všetky počty uvedené v tejto tabuľke sú počty subjektov. Subjekty sa započítavajú len raz na každú udalosť za každý časový interval.

– Údaje za 1 rok pre XIENCE V USA zahŕňajú 42-dňové okno alebo čas od dátumu randomizácie, ak nastal skôr ako 407 dní v prípade zaraďovania do druhej fázy. Údaje za 1 rok pre XIENCE V India zahŕňajú 47-dňové okno. Údaje za 1 rok pre SPIRIT V zahŕňajú 28-dňové okno.

– Údaje za 2 roky pre SPIRIT V zahŕňajú 28-dňové okno. Údaje za 2 roky pre XIENCE V India zahŕňajú 47-dňové okno.

– TLF (ARC) zahŕňa srdcovú smrť, infarkt myokardu prisudzovaný cieľovej cieve (podľa definície ARC), klinicky indikovanú TLR. TLF zahŕňa srdcovú smrť, infarkt myokardu prisudzovaný cieľovej cieve (podľa definície protokolu), klinicky indikovanú TLR.

16.3 Indikácia jednomesačnej (už za 28 dní) DAPT

Bezpečnosť stentu XIENCE u pacientov s vysokým rizikom krvácania (HBR) pri 1-mesačnej duálnej antitrombotickej liečbe (DAPT) (už za 28 dní) po PCI bola stanovená v štúdií XIENCE 28. Štúdia XIENCE 28 je prospektívne, jednovetvové, multicentrické, otvorené, nerandomizované klinické skúšanie na hodnotenie bezpečnosti 1-mesačnej (už za 28 dní) duálnej antitrombotickej liečby (DAPT) u pacientov s vysokým rizikom krvácania (HBR) podstupujúcich PCI so stentom XIENCE. Pacienti boli spôsobilí na zaradenie do štúdie XIENCE 28, ak splnili klinické kritériá svedčiace o HBR a ak podľa názoru ošetrojúceho lekára riziko závažného krvácania s viac ako 1-mesačnou DAPT prevážilo nad antitrombotickým prínosom. Aby sa pacienti mohli považovať za pacientov s HBR, museli splniť aspoň jedno z nasledujúcich kritérií: a) vek ≥ 75 rokov; b) klinická indikácia chronickej (najmenej 6 mesiacov) antikoagulačnej liečby; c) anamnéza závažného krvácania vyžadujúceho lekársku starostlivosť do 12 mesiacov po úvodnom zákroku; d) anamnéza cievnej mozgovej príhody (ischemickej alebo hemoragickej); e) reálna insuficiencia (kreatinín ≥ 2,0 mg/dl) alebo zlyhanie obličiek (závislosť od dialýzy); f) systémové stavy spojené so zvýšeným rizikom krvácania (napr. hematologické ochorenia vrátane anamnézy alebo súčasnej trombocytopénie s počtom krvných doštičiek < 100 000/mm³, alebo akákoľvek známa porucha zražania spojená so zvýšeným rizikom krvácania); g) anémia s hemoglobínom < 11 g/dl. Stent XIENCE bol implantovaný podľa štandardov starostlivosti daného pracoviska. Nebol stanovený angiografické obmedzenie dĺžky lézie, ale najdlhší povolený stent XIENCE v štúdiu mal 38 mm. Klinické sledovanie sa vykonáva po 1 mesiaci, 3 mesiacoch, 6 mesiacoch a 12 mesiacoch.

Štúdia XIENCE 28 zahŕňala 58 pracovníkov v Spojených štátoch amerických a Kanade (XIENCE 28 USA) a 52 pracovníkov mimo USA (XIENCE 28 Global zahŕňala pracoviská v Európe a Ázii). Celkovo 1 605 pacientov s HBR podstúpilo PCI so stentom XIENCE a užívalo DAPT (aspirín + inhibitor receptora P2Y12) počas prvého mesiaca (už za 28 dní) po úvodnom zákroku. Pacienti boli hodnotení „1 mesiac bez udalostí“ a mohli prerušiť užívanie P2Y12 po 1 mesiaci a pokračovať v monoterapii aspirínom do konca štúdie, pokiaľ u nich nedošlo k žiadnej udalosti (nedošlo u nich k infarktu myokardu, opakovanej koronárnej revaskularizácii, cievnej mozgovej príhode alebo istej/pravdepodobnej trombóze stentu) a dodržiavali DAPT (t. j. bez prerušenia > 7 po sebe nasledujúcich dní) počas prvého mesiaca po zákroku.

Cieľom štúdie bolo preukázať neinferiornú primárneho ukazovateľa účinnosti všetkých úmrtí alebo všetkých infarktov myokardu (IM; modifikovaný ARC) od 1 do 6 mesiacov po implantácii stentu XIENCE u pacientov s HBR užívajúcich 1-mesačnú DAPT v porovnaní s historickou kontrolnou štúdiou, pri užívaní až 12-mesačnej DAPT po stratifikácii skóre propenzity (PS). Na zabezpečenie primeraného porovnania medzi štúdiou XIENCE 28 a historickou kontrolnou štúdiou XIENCE V USA (XV USA) bola použitá metóda stratifikácie skóre propenzity (PS). Pacienti zo štúdie XIENCE 28 a XV USA boli rozdelení do piatich vrstiev na základe PS vypočítaného z ich základných charakterísk. Pacientom s podobným PS bola priradená rovnaká vrstva. Miera udalostí sa potom počítala pre každú vrstvu. Hlavným sekundárnym ukazovateľom účinnosti bolo preukázanie nadradenosti 1-mesačnej DAPT v prípade závažného krvácania (typ 2 – 5 podľa Bleeding Academic Research Consortium (BARC)) od 1 do 6 mesiacov po implantácii stentu XIENCE u pacientov s HBR, v porovnaní s historickou kontrolnou štúdiou XV USA po stratifikácii PS.

Základné charakteristiky pacienta a lézie v XIENCE 28 – skupina pacientov 1 mesiac bez udalostí

Z 1 392 pacientov 1 mesiac bez udalostí bolo 32,5 % žien a ich priemerný vek bol 76 rokov. Z hľadiska kritérií HBR bolo 68,2 % vo veku 75 rokov alebo starších, 47,4 % malo reálnu insuficienciu, 44,4 % užívalo perorálne antikoagulanty, 10,4 % malo anamnézu cievnej mozgovej príhody, 3,3 % malo anamnézu závažného krvácania, 14,5 % malo anémiu a 2,3 % malo trombocytopéniu. Medzi rizikové faktory s vysokou prevalenčiou patrila hypertenzia (84,7 %) a dyslipidémia (67,5 %). Pokiaľ ide o stav srdca, 34,1 % pacientov malo akútny koronárny syndróm (ACS) (infarkt myokardu bez elevácie segmentu ST (NSTEMI) alebo nestabilná angína) a 65,9 % malo chronický koronárny syndróm. U väčšiny pacientov (80,3 %) sa vykonala liečba jednej lézie a priemerná celková dĺžka stentu na pacienta bola 27,2 ± 14,4 mm.

Analýza primárneho ukazovateľa účinnosti

Primárny ukazovateľ účinnosti bol splnený, čo dokazuje, že stent XIENCE je bezpečný u pacientov s HBR užívajúcich 1-mesačnú (už za 28 dní) DAPT po PCI. Na základe počtu pacientov a pozorovaných mier v každej vrstve výsledky ukazujú hodnotu p neinferiority 0,0005, ktorá zodpovedá vopred určenej hladine významnosti 0,025. Priemerná miera stratifikácie PS po 1 – 6 mesiacoch pre všetky úmrtia/všetky IM u pacientov 1 mesiac bez udalostí bola 3,5 % v štúdií XIENCE 28 oproti 4,3 % v historickej kontrolnej štúdií XV USA (tabuľka 16.3-1). Tým sa preukázalo, že zložená miera všetkých úmrtí/všetkých IM po 1 – 6 mesiacoch pre 1-mesačný režim DAPT nie je horšia ako odporúčany 12-mesačný režim DAPT v historickej kontrolnej štúdií.

Analýza hlavného sekundárneho ukazovateľa účinnosti

Metóda stratifikácie PS sa tiež použila na porovnanie vetvy štúdie XIENCE 28 s historickou kontrolnou štúdiou pre ukazovateľ účinnosti krvácania typu 2 – 5 podľa BARC. Na základe počtu pacientov a pozorovaných mier v každej vrstve výsledky ukazujú hodnotu p superiority 0,1888, ktorá nezodpovedá vopred určenej hladine významnosti 0,025. Aj keď úroveň významnosti nebola splnená, priemerná miera stratifikácie PS po 1 – 6 mesiacoch pre krvácanie typu 2 – 5 podľa BARC u pacientov 1 mesiac bez udalostí bola v štúdií XIENCE 28 numericky nižšia v porovnaní s historickou kontrolnou štúdiou (4,9 % oproti 5,9 %; tabuľka 16.3-1).

Tabuľka 16.3-1: Výsledky primárnych a aktívnych sekundárných ukazovateľov účinnosti – všetky úmrtia/všetky IM a krvácanie typu 2 – 5 podľa BARC po 1 – 6 mesiacoch u pacientov 1 mesiac bez udalostí

	XIENCE 28 Pacienti 1 mesiac bez udalostí (N = 1 392)	XIENCE V USA Pacienti 1 mesiac bez udalostí (N = 1 411)	Hodnota p
Všetky úmrtia/všetky IM	3,5 %	4,3 %	0,0005*
Krvácanie typu 2 – 5 podľa BARC	4,9 %	5,9 %	0,1888**

* Hodnota p neinferiority; rozptätie neinferiority a jednostranná hladina významnosti sú 2,5 %, respektíve 0,025.

** Hodnota p superiority; hladina významnosti superiority je 0,025.

Ďalšie sekundárne ukazovatele účinnosti

Medzi ďalšie sekundárne ukazovatele účinnosti analyzované v štúdií XIENCE 28 patrilo krvácanie typu 3 – 5 podľa BARC a trombóza stentu po 1 – 6 mesiacoch u pacientov 1 mesiac bez udalostí.

Aj keď to nebolo vopred špecifikované, na zabezpečenie primeraného porovnania mier krvácania typu 3 – 5 podľa BARC medzi štúdiou XIENCE 28 a historickou kontrolnou štúdiou XV USA bola použitá metóda stratifikácie PS. Táto analýza naznačuje lepšie výsledky, čo sa týka krvácania, v súvislosti s 1-mesačnou DAPT v porovnaní s 12-mesačnou DAPT. Priemerná miera stratifikácie PS po 1 – 6 mesiacoch pre krvácanie typu 3 – 5 podľa BARC u pacientov 1 mesiac bez udalostí bola v štúdií XIENCE 28 podstatne nižšia v porovnaní s historickou kontrolnou štúdiou (2,2 % oproti 4,5 %; tabuľka 16.3-2).

Tabuľka 16.3-2: Analýza stratifikácie PS pre krvácanie typu 3 – 5 podľa BARC po 1 – 6 mesiacoch u pacientov 1 mesiac bez udalostí

	XIENCE 28 Pacienti 1 mesiac bez udalostí (N = 1 392)	XIENCE V USA Pacienti 1 mesiac bez udalostí (N = 1 411)	Hodnota p*
Krvácanie typu 3 – 5 podľa BARC (priemerná miera stratifikácie PS)	2,2 %	4,5 %	0,0156

* Hodnota p superiority; hladina významnosti superiority je 0,025. Analýza ad hoc.

Miera istej/pravdepodobnej trombózy stentu bez stratifikácie PS po 1 – 6 mesiacoch, u pacientov 1 mesiac bez udalostí, bola 0,3 % v štúdií XIENCE 28 aj v historických kontrolných skupinách (tabuľka 16.3-3).

Tabuľka 16.3-3: Trombóza stentu po 1 – 6 mesiacoch u pacientov 1 mesiac bez udalostí (bez stratifikácie PS)

	XIENCE 28 Pacienti 1 mesiac bez udalostí (N = 1 392)	XIENCE V USA Pacienti 1 mesiac bez udalostí (N = 1 411)
ARC istá/pravdepodobná trombóza stentu	0,3 %	0,3 %

17.0 AKO SA DODÁVA

Sterilné – táto pomôcka je sterilizovaná plyným etylénoxidom. Nepyrogénné. Nepoužívajte, ak je obal otvorený alebo poškodený.

Túto pomôcku na jedno použitie nemožno opätovne použiť u ďalšieho pacienta, pretože so prvom použitím už nie je schopná zabezpečiť rovnaký účinok. Zmeny mechanických, fyzikálnych a/alebo chemických vlastností, ktoré nastanú v dôsledku opakovaného použitia, čistenia a/alebo sterilizácie, môžu ohroziť celistvosť konštrukcie a/alebo materiálu, čo môže viesť ku kontaminácii cez drobné netesnosti a/alebo medzery, ako aj k zníženiu bezpečnosti a/alebo funkčnosti pomôcky. Odstránenie povodných štítkov môže mať za následok nesprávne použitie pomôcky a zároveň zabránuje jej vysledovateľnosti. Absencia povodného balenia môže mať za následok poškodenie pomôcky, narušenie sterility a riziko zranenia pacienta alebo používateľa.

Obsah – jeden (1) systém elučného koronárneho stentu Everolimus XIENCE PRO™[®].
Skladovanie – uchovávajte na suchom, tmavom, chladnom mieste. Chráňte pred svetlom. Nevýberajte z vonkajšieho obalu, kým nie je pripravené na použitie. Uchovávajte pri teplote 25 °C (77 °F); výchyly sú dovolené v rozmedzí 15 – 30 °C (59 – 86 °F).

en: Graphical Symbols for Medical Device Labeling; **bg:** Графични символи за етиктиране на медицински уреди; **ro:** Simboluri grafice pentru etichetarea dispozitivelor medicale; **ru:** Графические символы на этикетках медицинских изделий; **fi:** Lääketieteellisten laitteiden tuotetarroissa esiintyvät symbolit



en: Manufacturer; **bg:** Производител; **ro:** Producător; **ru:** Производитель; **fi:** Valmistaja



en: Authorized representative in the European Community/ European Union; **bg:** Упълномощен представител в Европейската общност/Европейския съюз; **ro:** Reprezentant autorizat în Comunitatea Europeană/ Uniunea Europeană; **ru:** Уполномоченный представитель в Европейском сообществе / Европейском союзе; **fi:** Valtuutettu edustaja Euroopan yhteisössä / Euroopan unionissa



en: Importer in the European Community; **bg:** Вносител в Европейската общност; **ro:** Importator în Comunitatea Europeană; **ru:** Импортёр в ЕС; **fi:** Maahantuojalla Euroopan yhteisössä



en: Use-by date; **bg:** Срок на годност; **ro:** A se utiliza până la data de; **ru:** Срок годности; **fi:** Viimeinen käyttöpäivä



en: Date of manufacture; **bg:** Дата на производство; **ro:** Data fabricației; **ru:** Дата изготовления; **fi:** Valmistuspäivämäärä



en: Batch code; **bg:** Партиден номер; **ro:** Codul lotului; **ru:** Номер серии; **fi:** Eräkoodi



en: Catalogue number; **bg:** Каталоген номер; **ro:** Număr de catalog; **ru:** Каталогный номер; **fi:** Tuotenumero



en: Unique device identifier; **bg:** Уникален идентификатор на изделието; **ro:** Numărul unic de identificare a dispozitivului; **ru:** Уникальный идентификатор устройства; **fi:** Yksilöllinen laitetunniste



en: Sterilized using ethylene oxide; **bg:** Стерилизиран с этиленов оксид; **ro:** Sterilizat cu etilen-oxid; **ru:** Стерилизовано этиленоксидом; **fi:** Steriloitu eteenioksidilla



en: Non-pyrogenic; **bg:** Непирогенен; **ro:** Apirogen; **ru:** Апиrogenно; **fi:** Pyrogeenitön



en: Packaging unit; **bg:** Опаковъчна единица; **ro:** Unitate de ambalare; **ru:** Упаковочная единица; **fi:** Pakkausyksikkö



en: Medical device; **bg:** Медицински уред; **ro:** Dispozitiv medical; **ru:** Медицинское изделие; **fi:** Lääkinnällinen laite



en: MR Conditional; **bg:** Безопасен при определени условия на ЯМР; **ro:** Acceptabil pentru RMN; **ru:** Не является противопоказанием к проведению МРТ; **fi:** MRI-ehdollinen



en: Guiding catheter; **bg:** Водещ катетър; **ro:** Cateter de ghidare; **ru:** Проводниковый катетер; **fi:** Ohjainkatetri



en: French size; **bg:** Френски размер; **ro:** Dimensiune franceză; **ru:** «Французская» шкала размеров или шкала Шаррьера; **fi:** Fr-koko



en: Rapid exchange; **bg:** Бърза смяна; **ro:** Schimbare rapidă; **ru:** Система быстрой замены (монорельсовая); **fi:** RX-sisäänvientijärjestelmä



en: Consult instructions for use or consult electronic instructions for use; **bg:** Вижте инструкциите за употреба или електронните инструкции за употреба.; **ro:** Consultați instrucțiunile de utilizare sau consultați instrucțiunile de utilizare în format electronic; **ru:** Ознакомьтесь с инструкциями по применению или с электронными инструкциями по применению; **fi:** Katso käyttöohjeita tai katso lisätietoja sähkölaitteiden käyttöohjeista



en: Do not re-use; **bg:** Не използвайте повторно; **ro:** A nu se reutiliza; **ru:** Для одноразового использования; **fi:** Ei saa käyttää uudelleen



en: Do not resterilize; **bg:** Не стерилизирайте повторно; **ro:** A nu se resteriliza; **ru:** Не подлежит повторной стерилизации; **fi:** Ei saa steriloida uudelleen



en: Do not use if package is damaged and consult instructions for use; **bg:** Не използвайте, ако пакетът е повреден, и вижте инструкциите за употреба.; **ro:** Nu utilizați dacă ambalajul este deteriorat și consultați instrucțiunile de utilizare; **ru:** Не использовать, если упаковка повреждена. Ознакомьтесь с инструкциями по применению; **fi:** Ei saa käyttää, jos pakkaus on vaurioitunut ja katso käyttöohjeita

POST DILATATION LIMIT

en: Post dilatation limit; **bg:** Допустима постдилатация; **ro:** Limită de post-dilatare; **ru:** Предел постдилатации; **fi:** Laajennuksen jälkeinen raja



en: Single sterile barrier system; **bg:** Единична стерилна преградна система; **ro:** Sistem cu o singură barieră sterilă; **ru:** Один стерильный барьер; **fi:** Yksittäinen steriili suojajärjestelmä



en: Single sterile barrier system with protective packaging outside; **bg:** Единична стерилна преградна система с външна защитна опаковка; **ro:** Sistem cu o singură barieră sterilă cu ambalaj de protecție în exterior; **ru:** Один стерильный барьер с защитной упаковкой снаружи; **fi:** Yksittäinen steriili suojajärjestelmä ja ulkoinen suojapakkaus



en: Keep away from sunlight; **bg:** Пазете от слънчева светлина; **ro:** A se feri de lumina solară; **ru:** Беречь от солнечных лучей; **fi:** Säilytettävä suojattuna auringonvalolta



en: Keep dry; **bg:** Пазете на сухо място; **ro:** A se feri de umiditate; **ru:** Беречь от влаги; **fi:** Säilytettävä kuivassa



en: Inner diameter; **bg:** Вътрешен диаметър; **ro:** Diametru interior; **ru:** Внутренний диаметр; **fi:** Sisäläpimitta



en: Contains hazardous substances (CAS registry number); **bg:** Съдържа опасни вещества (CAS регистрационен номер); **ro:** Conține substanțe periculoase (Numărul de înregistrare CAS); **ru:** Содержит опасные вещества (номер в реестре CAS); **fi:** Sisältää vaarallisia aineita (CAS-rekisterinumero)



en: Contains or presence of; **bg:** Съдържание или наличие на; **ro:** Conținut sau prezență de; **ru:** Содержание или присутствие; **fi:** Tuotteessa on tai se sisältää



en: Contains a medicinal substance; **bg:** Съдържа лекарство вещество; **ro:** Conține o substanță medicinală; **ru:** Содержит лекарственное вещество; **fi:** Sisältää lääkeainetta



EXCURSIONS

en: Excursion limits permitted to temperature; **bg:** Граници на допустими отклонения на температурата; **ro:** Limite de deviații permise până la temperatura de; **ru:** Допустимый диапазон отклонений температуры; **fi:** Lämpötilan sallitut poikkeamisraajat



en: Temperature; **bg:** Температура; **ro:** Temperatură; **ru:** Температура; **fi:** Lämpötila



en: UK Responsible Person; **bg:** Отговорно лице, установено в Обединеното кралство; **ro:** Persoană responsabilă din Regatul Unit; **ru:** Ответственное лицо в Великобритании; **fi:** Vastuuhenkilö Isossa-Britanniassa

XIENCE PRO™ S

Система за коронарен стент, излъчващ everolimus

ИНФОРМАЦИЯ ЗА ЛЕКАРИ

Съдържание

1.0	ОПИСАНИЕ НА УРЕДА
	Таблица 1-1: Наименование на продукта и размери
	Таблица 1-2: Състав на стента и покритието на коронарните стентове XIENCE PRO [®] , излъчващи everolimus
	Таблица 1-3: Спецификации на уреда <i>in vitro</i>
2.0	ПОКАЗАНИЯ
3.0	ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ
4.0	ОЧАКВАНИ ПОТРЕБИТЕЛИ И ОБУЧЕНИЕ
5.0	ОЧАКВАНА КЛИНИЧНА ПОЛЗА
6.0	ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
7.0	ОЧАКВАН ПЕРИОД НА ЕКСПЛОАТАЦИЯ НА УРЕДА
8.0	ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ
9.0	ОГРАНИЧЕНИЯ
10.0	ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ
10.1	Работа със стента
10.2	Поставяне на стента
10.3	Съвместно приложение с други процедури
10.4	Отстраняване на стента/системата
10.5	След имплантиране
10.6	Използване при специални популации
10.6.1	Бременност
10.6.2	Кърмене
10.6.3	Употреба в педиатрията
10.7	Лекарствени взаимодействия
10.7.1	Взаимодействия с лекарства или други вещества
10.7.2	Потенциал за имунна супресия
10.7.3	Потенциал за повишение на липидите
10.7.4	Бременност
10.7.5	Кърмене
10.8	Канцерогенност, генотоксичност и репродуктивна токсичност
10.9	Ограничени вещества
10.10	Информация за безопасност при ядрено-магнитен резонанс (ЯМР)
11.0	ПОТЕНЦИАЛНИ СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ
12.0	ДОКЛАДВАНЕ НА СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ
13.0	РЕЗЮМЕ ОТНОСНО БЕЗОПАСНОСТТА И КЛИНИЧНАТА ЕФЕКТИВНОСТ
14.0	ИЗБОР НА ПАЦИЕНТ И ЛЕЧЕНИЕ
14.1	Индивидуален подход в лечението
15.0	ИНФОРМАЦИЯ ОТНОСНО КЛИНИЧНОТО ПРИЛОЖЕНИЕ
15.1	Проверка преди употреба
15.2	Необходими материали
15.3	Подготовка
15.3.1	Разпокаване
15.3.2	Промиване на лумена за водоча
15.3.3	Подготовка на системата за подаване
15.4	Процедура по подаване
15.5	Процедура по разгръщане
15.6	Процедура по отстраняване
15.7	Дилатация на сегменти на стент след разгръщане
15.8	Пациентска карта на импланта
16.0	СЕРИИ КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ SPIRIT И XIENCE
16.1	Предпродажбени клинични изпитвания
	Таблица 16.1-1: Дизайн на серията клинични изпитвания SPIRIT върху XIENCE V (предпродажбени)
	Таблица 16.1-2: Ангимографски резултати от серията клинични изпитвания SPIRIT (предпродажбени)
	Таблица 16.1-3: Основни клинични резултати след 1 година от серията клинични изпитвания SPIRIT (предпродажбени)
	Таблица 16.1-4: Основни клинични резултати от последното проследяване по серията клинични изпитвания SPIRIT (предпродажбени)
16.2	Следпродажбени клинични изпитвания
	Таблица 16.2-1: Дизайн на серияте клинични изпитвания SPIRIT и XIENCE V (следпродажбени)
	Таблица 16.2-2: Основни клинични резултати от серияте клинични изпитвания SPIRIT и XIENCE V (следпродажбени)
16.3	Едномесечно (само за 28 дни) показание за DAPT
	Таблица 16.3-1: Резултати от първични и вторични крайни точки със статистическа сила – Всички смъртни случаи/Всички инфаркти на миокарда и BARC 2 – 5 кървене от 1 – 6 месеца при пациенти, чисти от 1 месец
	Таблица 16.3-2: Стратифициран по скор на вероятност анализ на BARC 3 – 5 кървене от 1 – 6 месеца при пациенти, чисти от 1 месец
	Таблица 16.3-3: Тромбоза на стента от 1 – 6 месеца при пациенти, чисти от 1 месец (нестратифицирана по скор на вероятност)
17.0	КАК СЕ ДОСТАВЯ

1.0 ОПИСАНИЕ НА УРЕДА

Системата за коронарен стент XIENCE PRO™S, излъчващ everolimus (EECSS), е медицински уред, който включва: Предварително монтиран стент XIENCE PRO[®] от сплав кобалт-хром (CoCr) L-605, който е покрит с два слоя, слой праймер и слой матрица с лекарството. Основният слой е съставен от поли n-бутил метакрилат (PBMA), който е неактивен полимер за подобряване на адхезията между стента и матричния слой на лекарството. Матричният слой на лекарството се състои от съполимер поливинилиден флуорид-ко-хексафлуоропропен (PVDF-HFP), смесен с антипролиферативното лекарство everolimus. Групата продукти се състои от:

Таблица 1-1: Наименование на продукта и размери

Наименование на продукта	Основен UDI-DI	Диаметър на стента (mm)	Дължина на стента (mm)
XIENCE PRO [®]	8717648DES0001TC	2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

Масата на стента от сплав кобалт-хром (CoCr) L-605, наличната доза everolimus и PVDF-HFP и PBMA върху стента варира в зависимост от размера, както следва:

Таблица 1-2: Състав на стента и покритието на коронарните стентове XIENCE PRO[®], излъчващи everolimus

Диаметър на стента (mm)	Дължина на стента (mm)	Маса на стента от сплав кобалт-хром L-605 (mg)	Доза на медикамента (µg)	PVDF-HFP (µg)	PBMA (µg)
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	8	7,8	39	189	42
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	12	11,4	58	286	64
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	15	13,8	72	350	79
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	18	16,2	85	415	93
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	23	21,0	111	543	122
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	28	24,6	131	640	144
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	33	29,4	157	769	173
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	38	33,0	177	866	194
3,5, 4,0	8	11,1	53	261	59
3,5, 4,0	12	15,4	72	351	79
3,5, 4,0	15	20,6	99	485	109
3,5, 4,0	18	24,0	117	575	129
3,5, 4,0	23	29,2	145	709	159
3,5, 4,0	28	36,2	181	888	199
3,5, 4,0	33	41,3	209	1023	230
3,5, 4,0	38	46,5	236	1157	260

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

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

Диаметър на стента (mm)	Дължина на стента (mm)	* Минимална съвместимост на водещия катетър (вътрешен диаметър)	** <i>in vitro</i> номинално налягане на стента		Изчислено налягане на спукване (RBP)		Свободна от стент област (%)
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	84
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0.056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86

* Вижте спецификациите на отделните производители относно еквивалента на френския размер (F).

** Уверете се, че стентът е напълно разгънат (вижте раздел 15.5 Процедура по разгръщане). Наляганятията за разгръщане трябва да се базират на характеристиките на лезията.

2.0 ПОКАЗАНИЯ

Системата за коронарен стент XIENCE PRO™S, излъчващ everolimus, е предназначена за подобряване на луминалния диаметър на коронарната артерия при следните случаи:

- Пациенти със симптоматична исхемична болест на сърцето в резултат на дискретни *de novo* лезии на нативните коронарни артерии.
- За възстановяване на коронарния кръвоток при пациенти с остър миокарден инфаркт, които са приети в рамките на 12 часа от появата на симптомите.
- За лечение на пациенти от двата пола със съществуващ диабет, остър коронарен синдром, двойни съдови лезии (две лезии в два различни епикардни съда), лезии в малките коронарни съдове; лезии, чието лечение води до блокиране (jailing) на странични клонове (лезии със страничен клон < 2 mm в диаметър или остнална стеноза < 50%); за лечение на възрастни пациенти (възраст ≥ 65).
- За лечение на пациенти с висок риск от кървене (HBR) при двойна антитромбоцитна терапия (DAPT) само за 28 дни.
- За лечение на пациенти с инстенст ретенстоа на коронарни лезии; хронична тотална оклузия на коронарна артерия (определя се като коронарни лезии с TIMI 0 и давност над 3 месеца); и лезии на коронарните бифуркации.

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

3.0 ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ

Системата за коронарен стент XIENCE PRO™S, излъчващ everolimus, е предназначена за подобряване на луминалния диаметър на коронарната артерия.

4.0 ОЧАКВАНИ ПОТРЕБИТЕЛИ И ОБУЧЕНИЕ

Този уред е предназначен за употреба от интервенционален кардиолог/интервенционален рентгенолог/съдов хирург или друг лекар, който е обучен за съвременносдови интервенционални техники, в лаборатория за съдечна катетеризация или операционна зала, с помощта на оборудване за образна диагностика, чрез перкутани техники или хирургичен разрез за лечение на атеросклеротично стесняване на коронарни артерии.

5.0 ОЧАКВАНА КЛИНИЧНА ПОЛЗА

По-долу са изброени очакваните клинични ползи от системата за коронарен стент XIENCE PRO™S, излъчващ everolimus, при коронарни показания:

- Подобрени резултати с реваascularизация спрямо медицинско лечение
- Подобрени резултати със стентове от ново поколение, излъчващи медикаменти спрямо други уреди за перкутанна коронарна интервенция (PCI)
- Нама повишен исхемичен риск и намален риск от голямо кървене (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] 3 – 5) при по-кратък DAPT за популация от пациенти с висок риск от кървене

6.0 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Системата за коронарен стент XIENCE PRO™S, излъчващ everolimus, е противопоказана за употреба при:

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

7.0 ОЧАКВАН ПЕРИОД НА ЕКСПЛОАТАЦИЯ НА УРЕДА

Системата за коронарен стент XIENCE PRO™S, излъчващ everolimus, е медицински уред за имплантиране с цел подобряване на луминалният диаметър на коронарната артерия при частично или напълно запушени стенозирани коронарни съдове (*de novo* лезии или рестенозирани съдове).

Очакваният период на експлоатация на системата за коронарен стент XIENCE PRO[®]S, излъчващ everolimus, е минимум 10 години.

Коронарните стентове XIENCE PRO[®]S, излъчващи everolimus, не са предназначени за отстраняване след имплантиране.

8.0 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

- Коронарният стент XIENCE PRO™S, излъчващ everolimus, и системата за подаване са само за еднократна употреба. Не използвайте, не обработвайте и не стерилизирайте повторно. Обърнете внимание на срока на годност, обявен на опаковката. Повторната употреба, повторната обработка или повторната стерилизация могат да нарушат структурната цялост на уреда и/или системата за подаване и/или да доведат до повреда на уреда, което може да предизвика нараняване на пациента, заболяване или смърт. Повторната употреба, повторната обработка или повторната стерилизация също могат да създадат риск от замърсяване на уреда и/или да причинят инфекция на пациента или кръстосана инфекция, включително, но не само, предаване на инфекциозно(и) заболяване(и) от един пациент на друг. Замърсяването на уреда и/или системата за подаване може да доведе до нараняване, заболяване или смърт на пациента.
- След процедурата се прилага антитромбоцитна терапия (вижте *раздел 14.1 Индивидуален подход в лечението*).
- Този продукт не трябва да се използва при пациенти, които има вероятност да не спазват препоръчаната антитромбоцитна терапия.
- Пациентите трябва да се подбират внимателно, тъй като употребата на уреда носи риск от тромбоза на стента, съдови усложнения и/или кръвене.
- Не се препоръчва за лечение на пациенти, при които лезията не позволява пълно раздуване на балон за ангиопластика.
- Коронарният стент XIENCE PRO[®]S, излъчващ everolimus, е покрит с everolimus и полимерно покритие по цялата дължина на стент импланта.
- Дисталните и междинните части на уреда, върхът и косените участъци на балона са покрити с хидрофилно покритие HYDROCOAT™.
- Направете справка с *раздел 15.3 Подготовка* за допълнителна информация за това как да подготвите и използвате този уред, за да сте сигурни, че работи по предназначение. Непазването на предупрежденията, посочени на този етикет, може да доведе до повреда на покритието на уреда, което от своя страна може да създаде нужда от хирургична намеса или да доведе до сериозни странични ефекти.

9.0 ОТРАНИЧЕНИЯ

Имплантирането на стента трябва да се извършва само от лекари, които са преминали съответното обучение.

10.0 ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

10.1 Работа със стента

- Поставянето на стента трябва да се извършва в центрове, в които може да се извърши спешна операция за поставяне на коронарен артериален балмас (CABG).
- Флиевата опаковка не е стерилна бариера.** Стерилна бариера се явява вътрешният плик (горбичка) във флиевата опаковка. **Само съдържанието на вътрешния плик следва да се счита за стерилно.** Външната повърхност на вътрешния плик **НЕ** е стерилна.
- За да потвърдите, че стерилността е запазена, уверете се, че стерилната бариера на вътрешната опаковка не е отварена или повредена преди употребата.
- Задължително е да контролирате водещия катетър върх при подаване и разгръщане на стента и при изтегляне на балона. Преди да изтеглите системата за подаване на стента, проверете визуално чрез флуороскопия пълното изпускане на балона, за да избегнете движение на водещия катетър в съда и последващо увреждане на артерията.
- Внимавайте да не докосвате или да не повредите по някакъв начин стента върху балона. Това е много важно при изваждането на катетъра от опаковката, поставянето върху водача и въвеждането през адаптера на въртящата се хемостатична клапа и хъба на водещия катетър.
- Не манипулирайте, не докосвайте и не хващайте стента**, тъй като това може да повреди покритието, да доведе до замърсяване или разместване на стента от носещия балон.
- Не бършете уреда със суха магла и избягвайте прекомерно бърсане на уреда, тъй като това може да повреди покритието му.
- Не използвайте алкохол, антисептични разтвори и други разтворители за предварителна обработка на устройството, защото това може да причини непредсказуеми промени в покритието, които може да повлияят безопасността и работата на уреда.
- Не наксивайте коронарния стент XIENCE PRO™S, излъчващ everolimus. Вижте инструкциите в *раздел 15.3.2 Промиване на лумена за водача*.
- Използвайте само подходящи средства за раздуване на балона. Не използвайте въздух или газообразни средства, за да раздувате балона, тъй като това може да доведе до неравномерно разширяване и да затрудни разгръщането на стента. Ако използвате газообразно средство и настъпн руптура на балона, се създава риск от въздушна емболия и/или нараняване на съда.

- След употреба този уред, неговите аксесоари и опаковки трябва да бъдат подходящо класифицирани за изхвърляне (напр. биологична опасност, остри предмети, неопасни отпадъци и др.) и внимателно да се изхвърлят в съответствие с процедурите на институцията и приложимите закони и разпоредби.

10.2 Поставяне на стента

- Използвайте водещи катетри, които имат подходящ размер на лумена, за да побарат системата за подаване на стента.
- Не подготвяйте и не раздувайте предварително системата за подаване преди разгръщане на стента, освен както е посочено. Използвайте техниката за обезвредяване на балона, описана в *раздел 15.3.3 Подготовка на системата за подаване*.
- При извършване на предилатация трябва да се използва балон с подходящ размер. В противен случай поставянето на стента може да се затрудни и да настъпят усложнения от процедурата.
- Решението за предилатация на лезията с подходящо оразмерен балон трябва да се основава на характеристиките на пациента и на лезията. В реални условия е установено, че директното стентирание на коронарни лезии с по-малка сложност с предикатен уред е също толкова ефективно и безопасно като стентирание с предилатация, при дължина на уреда до 28 mm. Ако се прави предилатация, използвайте балон за перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA) с подходяща дължина, за да ограничите дължината на предилатацията и да избегнете увреждане на съда извън границите на имплантирания стент.
- Когато въвеждате системата за подаване в съда, не прилагайте отрицателно налягане върху нея. Това може да доведе до разместване на стента от балона.
- Не въртете катетъра с повече от един (1) пълнен оброт.
- Имплантирането на стент може да доведе до дисекция на съда дистално и/или проксимално от стента и може да причини внезапно запушване/тотална оклузия на съда, което да изисква допълнителна интервенция (операция за CABG, допълнителна дилатация, поставяне на допълнителни стентове или други).
- Неразгърнатият стент може да бъде прибран във водещия катетър само веднъж. Неразгърнатият стент не трябва да се въвежда повторно в артерията, след като е бил изтеглен обратно във водещия катетър. Не трябва да се извършва последващо движение навътре и навън през дисталния край на водещия катетър, тъй като стентът може да се повреди или размести при прибирането му във водещия катетър.
- Ако усетите съпротивление в който и да е момент по време на отстраняването на неразгърнатата система за коронарен стент, моля, вижте стъпките, посочени в *раздел 10.4 Отстраняване на стента/системата*.
- Не разгръщайте стента, ако не е позициониран правилно в съда (вижте *раздел 10.4 Отстраняване на стента/системата*).
- Диаметърът на раздутия балон на системата, използвана за разгръщане на стента, трябва да е приблизително равен на диаметъра на съда. Стент с по-голям размер може да доведе до руптура на съда. За пълно разширяване на стента балонът трябва да бъде раздут минимум до номиналното налягане.
- Не надвишавайте изчисленото налягане на сгукване (RBP), както е обозначено на етикета на продукта. Наблюдавайте наляганятия на балона по време на раздуване. Използването на налягания, по-високи от посочените на етикета на продукта, може да доведе до руптура на балона с възможно увреждане на интимата и дисекция.
- Въпреки че балонът на системата за подаване на стент е достатъчно силен, за да разшири стента без разкъсване, разкъсване на балона в периферията дистално на стента и преди пълното разширяване на стента може да доведе до връзване на балона към стента, което изисква хирургично отстраняване. В случай на разкъсване на балона той трябва да бъде изтеглен и, ако е необходимо, да се използва нов дилатационен катетър чрез смяна по водача, за да се завърши разширяването на стента.
- Не дилатирайте стента извън границите, посочени в *Раздел 15.5 Процедура по разгръщане*.
- Ако се извършва постдилатация, тя трябва да се изпълни при високо налягане с некомплиантен балон.
- Недостатъчното разгръщане на стента може да доведе до движение на стента. Трябва внимателно да определите размера на стента, за да се уверите, че стентът е в пълен контакт с артериалната стена при дефлацията на балона. Трябва да направите всичко възможно, за да се уверите, че стентът е дилатиран до необходимата степен. Направете справка с *раздел 15.0 Информация относно клиничното приложение*.
- Поставянето на стент може да компрометира проходимостта на страничните разклонения.
- Методите за изтегляне на стента (използване на допълнителни жила, примки и/или форпещ) могат да доведат до допълнителна травма на коронарното съдово русло и/или на мястото на достъп до съда. Усложненията могат да включват кръвене, хематом и псевдоаневризъм.
- Когато третирате множество лезии в един и същ съд, стентирайте дисталната лезия преди проксималната. Стентирването в този ред премахва необходимостта да се пресича проксималният стент при поставяне на дисталния стент и намалява вероятността от повреждане или разместване на проксималния стент.
- Уверете се, че стентирнатата зона покрива цялото място на лезия/дисекция и не съществуват разстояния между стентовете.
- Когато се изискват множество медикамент-излъчващи стентове, трябва да се използват само материали за стентове с подобен състав (напр. системите за коронарни стентове XIENCE™, излъчващи everolimus, с идентичен кобалт-хромов субстрат на стента и идентично излъчващо медикамент-полимерно покритие). Не е проучено евентуалното взаимодействие с други медикамент-излъчващи стентове или със стентове с покритие, поради което те трябва да се избягват. Поставянето на няколко стента от различни метали в контакт един с друг може да повиши риска от корозия *in vivo*, въпреки че *in vitro* тестовете за корозия с използване на стент от сплав L-605 CoCr в комбинация със стент от нерждаема стомана 316L не показват повишаване на корозията.
- Степента на излагане на пациента на медикамента и полимера е пряко свързана с броя на имплантираните стентове. На един пациент могат да бъдат поставени най-много четири стента XIENCE PRO[®]S или други коронарни стентове, излъчващи everolimus, от групата стентове XIENCE (напр. XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Xpedition™, XIENCE Alpine™, XIENCE Sierra™ и XIENCE Skyport™).

≤ 38 mm в зависимост от броя на третираните съдове и дължината на лезията. При неотложно стентирание пациентите ще получат допълнителни стентове от групата XIENCE. Използването на множество стентове от групата XIENCE ще доведе до получаването на големи количества медикамент и полимер от страна на пациента.

- Безопасността и ефективността на коронарни стентове XIENCE PRO[®]S при пациенти с предшестваша брахитерапия на прицелната лезия или използването на брахитерапия за рестеноза на място, третирано с коронарни стентове XIENCE PRO[®]S, не са установени. Както съдовата брахитерапия, така и имплантираната система за коронарен стент XIENCE PRO[®]S променят артериалното remodelиране. Потенциалният комбиниран ефект върху артериалното remodelиране от тези две третираня не е известен.

10.3 Съвместно приложение с други процедури

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

10.4 Отстраняване на стента/системата

- Изваждане на системата за подаване на стент преди разгръщане на стента:** Ако се налага да извадите системата за подаване преди разгръщането на стента, уверете се, че водещият катетър е коаксиално разположен спрямо системата за подаване и внимателно приберете системата за подаване във водещия катетър. Ако усетите неочаквано съпротивление в който и да е момент по време на изтеглянето на стента във водещия катетър, системата за подаване на стента и водещият катетър трябва да се извадят като едно цяло. Това трябва да се извърши при директна визуализация с флуороскопия.
- Изтегляне на системата за подаване на стента/балона за постдилатация от разгърнатия стент:**
 - Изпуснете балона, като прилагате отрицателно налягане върху уреда за раздуване. Изпускането на по-големи и по-дълги балони отнема повече време (до 30 секунди) от по-малките и по-къси балони. Потвърдете изпускането на балона чрез флуороскопия и изчакайте още 10–15 секунди.
 - Настройте уреда за раздуване на „отрицателно“ или „неутрално“ налягане.
 - Стабилизирайте позицията на водещия катетър и го застопорете на място. Поддържайте позицията на водача през сегмента на стента.
 - Внимателно изтеглете системата за подаване на стента/балона за постдилатация с бавно и равномерно усилие.
 - Затегнете въртящата се хемостатична клапа.

Забележки:

- Ако по време на изтегляне на катетъра от разгърнатия стент възникне съпротивление, изпълнете следните стъпки, за да унесите съгъването на балона:
 - Раздуйте отново балона до номинално налягане, изпуснете го и променете налягането на неутрално.
 - Повторете стъпки от 1 до 5 по-горе.
- След успешно изтегляне на балона от разгърнатия стент, в случай че се усети някакво съпротивление в който и да е момент от изтеглянето на системата за подаване на стента или балона за постдилатация във водещия катетър, отстранете цялата система като едно цяло.
- Непазването на тези стъпки и/или прилагането на прекомерна сила към системата за подаване може да доведе до загуба или повреда на стента и/или компонентите на системата за подаване.
- Ако е необходимо да задържите позицията на водача за последващ достъп до артерията/лезията, оставете водача на място и отстранете всички други компоненти на системата.

10.5 След имплантиране

- Ако се налага да пресичате новоразгърнат стент с водач, балон, система за подаване или катетри за образни изследвания, внимавайте да не нарушите геометрията на стента.
- При последваща рестеноза може да се наложи повторна дилатация на артериалния сегмент, който съдържа стента. Дългосрочният ефект от повторна дилатация на стентовете е неизвестен засега.
- Ако се налага образно изследване на пациента, вижте *раздел 10.10 Информация за безопасност при ядрено-магнитен резонанс (fMRI)*.

10.6 Използване при специални популации

10.6.1 Бременност

Бременност категория C: Вижте *раздел 10.7.4 Бременност*. Не са провеждани адекватни изпитвания, свързани с everolimus или XIENCE PRO[®]S при бременни жени. Ефектите върху развитието на плода не са изследвани¹.

Този продукт не е тестван при бременни жени или при мъже, които планират създаване на поколение.

Стентът XIENCE PRO[®]S трябва да се използва при бременни жени само ако потенциалните ползи от стента са по-големи от потенциалните рискове.

10.6.2 Кърмене

Вижте *раздел 10.7.5 Кърмене*. Не е известно дали everolimus преминава в човешката кърма. Решението дали да се прекъсне кърменето трябва да се вземе преди имплантиране на стента, като се вземе предвид значението на стента за майката.

10.6.3 Употреба в педиатрията

Безопасността и ефективността на коронарния стент XIENCE PRO[®]S, излъчващ everolimus, при педиатрични пациенти не са установени.

10.7 Лекарствени взаимодействия

10.7.1 Взаимодействия с лекарства или други вещества

Everolimus се метаболизира екстензивно чрез цитохром P4503A4 (CYP3A4) в черния дроб и до известна степен в чревната стена и е субстрат за транспортния белтък

¹ Certican® UK SmPC, Afinitor® UK SmPC, Votubia® UK SmPC, Afinitor® US label и Zortress® US label. Посетете www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu и www.fda.gov за актуалните версии на тези кратки характеристики на продуктите/етикети.

P-гликопротеин (Pgp). Следователно абсорбцията и последващата елиминация на everolimus могат да бъдат повлияни от медикаменти, които засягат и пътищата на CYP3A4 и Pgp. За някои лекарства се знае, че влияят върху метаболизма на everolimus, а е възможно да възникнат и други лекарствени взаимодействия.

Не са провеждани официални проучвания за лекарствени взаимодействия със стента XIENCE PRO[®] поради ограничената експозиция на everolimus, излъчван от стента. Следователно, при вземането на решение за поставяне на стент XIENCE PRO[®] на пациент, който приема лекарство с известно взаимодействие с everolimus, или при вземане на решение за започване на лечение с такова лекарство за пациент с наскоро имплантиран стент XIENCE PRO[®], трябва да се отчете рискът от системни и локални лекарствени взаимодействия в съдавата стента.

При перорален прием everolimus може да взаимодейства със следните медикаменти или храни, включително следните, но не само:

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

За подробности относно лекарствените взаимодействия вижте актуалния етикет на медикамента everolimus¹.

10.2.2 Потенциал за имунна супресия

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

10.3.3 Потенциал за повишение на липидите

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

10.7.4 Бременност

Бременност категория C: Не са провеждани адекватни изпитвания, свързани с everolimus или XIENCE PRO[®] при бременни жени.

Ефектите върху развитието на плода не са изследвани¹. Ефектите от подобен стент, XIENCE V, върху пренаталното и постнаталното развитие на плове не се различават от тези на контролите (вж. раздел 10.8 Канцерогенност, генотоксичност и репродуктивна токсичност). Когато се прилага перорално при животни в дози 0,1 mg/kg или повече, everolimus показва ефекти на репродуктивна токсичност, включващи ембриотоксичност и фетотоксичност.

Препоръчва се започване на ефективна контрацепция преди имплантирането на стента XIENCE PRO[®], който да продължи една година след имплантирането. Въпреки че няма противопоказания, рисковете и ефектите върху репродуктивността не са известни към този момент¹.

10.7.5 Кърмене

Не е известно дали everolimus преминава в човешката кърма. Фармакокинетичният профил и профилът на безопасност на everolimus не са установени при кърмачета. Следователно майките трябва да бъдат информирани за потенциалните сериозни нежелани реакции от everolimus при кърмачетата. Преди имплантацията на стента XIENCE PRO[®] трябва да се реши дали да се прекрати кърменето, или да се извърши алтернативна интервенция.

10.8 Канцерогенност, генотоксичност и репродуктивна токсичност

Канцерогенност, генотоксичността и репродуктивната токсичност на стента XIENCE PRO[®] не са оценени; въпреки това са проведени дългосрочни проучвания за канцерогенност и тератогенност със същия стент XIENCE V. Резултатите от теста от стента XIENCE V, както е описано по-долу, са приложими за стента на системата за коронарен стент XIENCE PRO[®], излъчващ everolimus, поради подобния дизайн на стента, материалите на системата за подаване и идентичната технология за покритие на стента. Проведено е 26-седмично проучване за канцерогенност за оценка на канцерогенния потенциал на стентовете XIENCE V след подложно имплантиране при трансгенни мишки. По време на проучването не е имало необичайни клинични наблюдения, които да предполагат канцерогенен ефект при тестовата група (стент XIENCE V). Тестовата група не демонстрира повишена честота на неопластични лезии в сравнение с отрицателната контролна група. Все пак положителната контрола в експерименталните положителни контроли групи демонстрират значително увеличение на честотата на

неопластични лезии в сравнение с тестовата или отрицателната контролна група. Въз основа на резултатите от това проучване, стентът XIENCE V не изглежда да е канцерогенен при имплантиране в трансгенни мишки в продължение на 26 седмици.

Проведени са проучвания за генотоксичност на стента XIENCE V в клетки на бозайници и бактерии. Тези проучвания включват гени мутации при бактерии (тест на Ames), гени мутации в клетки на бозайници (хромозомна аберация), тест за кластогенност в клетки на бозайници и тест за микронуклеус на еритроцити при бозайници. Въз основа на резултатите от тези проучвания, стентът XIENCE V не е генотоксичен.

В допълнение е проведено проучване за репродуктивна токсичност (тератология) при женски плове от породата Sprague-Dawley. Стентът XIENCE V не повлиява плодността или репродуктивната способност на женските плове от породата Sprague-Dawley. Няма статистическа разлика между изпитваното изделие (стент XIENCE V) и контролната система по отношение на нито един от оценените параметри. Изпитваното изделие няма ефект върху размера на котилото и не води до увеличаване на *in utero* смъртността. Освен това стентът XIENCE V не причинява репродуктивна токсичност при потомството в това проучване.

10.9 Ограничени вещества

Един или повече компоненти на този уред съдържат следното вещество, определено като CMR 1B в концентрация над 0,1 теглови %:

Кобалт; Chemical Abstracts Service (CAS) № 7440-48-4; EO № 231-158-0.

Настоящите научни доказателства потвърждават, че медицинските уреди, произведени от кобалтови сплави и сплави от неръждаема стомана, съдържащи кобалт, не причиняват и не повишават риска от равни заболявания или неблагоприятни ефекти върху репродуктивното здраве.

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

Неклиничните тестове показват, че стентът XIENCE PRO[®], в единични и преклопващи се конфигурации с дължина до 71 mm, е безопасен при определени условия на ЯМР. Пациент с такъв стент може да бъде сканиран безопасно в ЯМР система при следните условия:

- Статично магнитно поле от 1,5 или 3 Tesla
- Максимална скорост на завъртане на градиента от 200 T/m/s на ос
- Максимален пространствен градиент на полето от 3000 gauss/cm (30 T/m)
- Обемна средна осреднена за цялото тяло специфична погълната мощност (SAR) обвечна за ЯМР системата, от 2,0 W/kg (при нормален работен режим).

Очаква се при посочените по-горе условия на сканиране стентовете XIENCE PRO[®] да дават максимално температурно повишение под 4,5°C след 15 минути непрекъснато сканиране.

В неклинични изпитвания артефактите в изображенията, причинени от устройството, се простират приблизително на 6 mm от стента XIENCE PRO[®], когато се използва пулсова секвенция градиент-ехо или спин-ехо и 3,0 Tesla ЯМР система.

Стентът XIENCE PRO[®] не би следвало да мигрира при тези условия на ЯМР. Неклинични тестове за оценка на миграцията или нагряването на стента при сила на полето над 3,0 Tesla не са провеждани. ЯМР при 1,5 или 3 Tesla може да се извърши веднага след имплантиране на стента XIENCE PRO[®].

11.0 ПОТЕНЦИАЛНИ СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ

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

- Алергична реакция или свръхчувствителност към латекс, контрастно вещество, анестезия, материали на устройството (кобалт, хром, никел, волфрам, метакрилен полимер и флуорополимер) и лекарствени реакции към everolimus, антикоагуланти или антитромбоцитни медикаменти
- Усложнения на мястото на съдовия достъп, които може да наложат кръвопреливане или възстановяване на съда, включително:
 - Реакции на мястото на катетъра
 - Кървене (екхимоза, съляне, хематом, кръвоизлив, ретроперитонеален кръвоизлив)
 - Артериовенозна фистула, псевдоаневризма, аневризма, дисекция, перфорация/руптура
 - Емболия (въздух, тъкан, плака, тромботичен материал или уред)
 - Увреждане на периферен нерв
 - Периферна исхемия
- Усложнения на коронарната артерия, които може да наложат допълнителна интервенция, включително:
 - Тотална оклузия или внезапно запушване
 - Артериовенозна фистула, псевдоаневризма, аневризма, дисекция, перфорация/руптура
 - Пролабирание на тъкан/изместване на плака
 - Емболия (въздух, тъкан, плака, тромботичен материал или уред)
 - Коронарна тромбоза или тромбоза на стента (остра, подостра, късна, много късна)
 - Стеноза или рестеноза
- Перикардит усложнения, които може да наложат допълнителна интервенция, включително:
 - Сърдечна тампонада
 - Перикарден излив
 - Перикардит
- Съвдечни аритмии (вкл. неспецифични проводни нарушения, атриална и вентрикуларна аритмия)
- Съвдечни исхемични състояния, включително:
 - Миокардна исхемия
 - Миокарден инфаркт (включително остър)
 - Спазмъ на коронарната артерия
 - Нестабилна или стабилна стенокардия
- Инсульт/мозъчно-съдов инцидент (CVA) и преходна исхемична атака (TIA)
- Системна органична недостатъчност:
 - Кардиореспираторен арест
 - Сърдечна недостатъчност
 - Кардиопулмонална недостатъчност (вкл. белодробен оток)
 - Бъбречна недостатъчност
 - Шоко
- Кървене
- Нарушения на кръвните клетки (вкл. хепарин индуцирана тромбоцитопения [HIT])

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

Страничните ефекти, свързани с ежедневния перорален прием на everolimus в дози, вариращи от 1,5 mg до 10 mg на ден, са посочени в кратката характеристика на продукта (SPC) и на етикетите на медикамента¹. Рисковете, описани по-долу, включват очакваните странични ефекти, отнасящи се за популацията от пациенти със съвдечни заболявания, посочени в разделите за противопоказания, предупреждения и предпазни мерки от етикетите/кратките характеристики на медикамента everolimus, и/или наблюдаваните странични ефекти при честота на възникване $\geq 10\%$ в клинични изпитвания с перорален прием на everolimus за различни показания. Вижте кратките характеристики и етикетите на медикамента¹ за подробности и по-редки странични ефекти:

- Абдоминална болка
- Анемия
- Ангиоедем (повишен риск при едновременно приложение на инхибитор на ангиотензин-конвертиращ ензим [ACE])
- Артериални тромботични събития
- Кървене и коагулопатия (вкл. хемолитично-уремичен синдром (HUS), тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТР) и тромботична микроангиопатия – повишен риск при едновременно приложение на циклоспорин)
- Конституция
- Кашица
- Захарен диабет
- Диария
- Диспнея
- Ембрио-фетална токсичност
- Еритем
- Еритродерма
- Главоболне
- Тромбоза на чернодробната артерия (HAT)
- Чернодробни нарушения (вкл. хепатит и жълтеница)
- Сърчувствителност към активната съставка everolimus или към други производствени на рапамизин
- Хипертония
- Инфекция (бактериални, гъбични, вирусни или протозойни инфекции, вкл. инфекции с опортонистични патогени). Нефрoпатия, свързана с полиомен вирус (PVAN), прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия (PML), свързана с JC вирус, фатални инфекции и сепсис се съобщават за пациенти, лекувани с перорален everolimus.
- Бъбречна артериална и венозна тромбоза
- Изменения в лабораторните изследвания (повишен серумен креатинин, протеинурия, хипокалемия, хиперкалемия; хипергликемия, дислипидемия, в това число хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия; аномални резултати от изследвания на бъбречната функция; понижан хемоглобин, лимфоцити, неутрофили и тромбоцити)
- Лимфома и рак на кожата
- Безплодие при мъжете
- Менструални нарушения
- Гадене
- Нефротоксичност (в комбинация с циклоспорин)
- Неинфекциозен пневмонит (вкл. интерстициална белодробна болест)
- Орални язви
- Болка
- Панкреатит
- Перикарден излив
- Периферен оток
- Первалерен излив
- Пневмония
- Пирексия
- Обрив
- Бъбречна недостатъчност
- Инфекция на горните дихателни пътища
- Инфекция на локните пътища
- Венозен тромбоемболизъм
- Повръщане
- Трудно заздравящи рани (вкл. инфектиране на рани и лимфоцеле)

12.0 ДОКЛАДВАНЕ НА СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ

За всеки сериозен инцидент, възникнал във връзка със системата за коронарен стент XIENCE PRO[®], излъчващ everolimus, потребителят и/или пациентът трябва да докладва на производителя и компетентния орган на европейската държава членка, в която потребителят и/или пациентът е регистриран.

13.0 РЕЗЮМЕ ОТНОСНО БЕЗОПАСНОСТТА И КЛИНИЧНАТА ЕФЕКТИВНОСТ

Резюме относно безопасността и клиничната ефективност (Summary of the Safety and Clinical Effectiveness (SSCE)) за този уред ще намерите на <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Потърсете устройството, като използвате основания UDI-DI, предоставен в таблица 1-1. Това е местоположението на SSCE след стартирането на Европейската база данни за медицински изделия (EUDAMED).

14.0 ИЗБОР НА ПАЦИЕНТ И ЛЕЧЕНИЕ

14.1 Индивидуален подход в лечението

Рисковете и ползите, описани по-горе, трябва да се имат предвид при всеки пациент преди използване на уред от групата XIENCE[™] EECSS. Факторите, които трябва да се преценяват при избора на пациент, включват оток на риска от антитромбоцитна терапия. Особено внимание трябва да се обрне на пациентите със скоросен активен гастрит или пептична язва болест.

Съгласно указанията на American College of Cardiology, American Heart Association и Society for Cardiovascular Angiology and Interventions (ACC/AHA/SCAI), както и указанията на European Society of Cardiology (ESC), антитромбоцитни лекарства трябва да се използват в комбинация със стентовете XIENCE EECS. Лекарите трябва да се съобразят с информацията от големия обем клинични доказателства за стентове XIENCE, заедно със съвременната литература за стентовете, изследвайки медикамент, текущите насоки, както и със специфичните нужди на отделните пациенти, за да определят точната антитромбоцитна/антикоагулантна терапия за своите пациенти в общата практика.

Необходимо и препоръчително е да се следват актуалните указания за прекратяване на двойната антитромбоцитна терапия (DAPT). Решението за прекъсване или прекратяване на DAPT е отговорност на лекуващия лекар, като се взема под внимание състоянието на отделния пациент. В случай че се наложи непредвидено прекъсване или прекратяване на DAPT в който и да е момент след излизане на един месец от имплантацията на коронарен стент XIENCE, двугодишните данни от клиничните изпитвания XIENCE показват ниска честота на тромбоза на стента и не се наблюдава повишен риск от тромбоза на стента. Освен това стентовете от групата XIENCE демонстрират ниски честоти на тромбоза на стента от 1 – 6 месеца при пациент с висок риск от кръвене (HBR) с 1-месечна (само 28 дни) продължителност на антитромбоцитната терапия (DAPT) след PCI.

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

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

15.0 ИНФОРМАЦИЯ ОТНОСНО КЛИНИЧНОТО ПРИЛОЖЕНИЕ

15.1 Проверка преди употреба

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

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

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

Забележка: Ако в който и да е момент от използването на системата XIENCE PRO[®] EECSS проксималният шافт от нерждаема стомана се усуче или прегне, не продължавайте да използвате този катетър.

15.2 Необходими материали

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

15.3 Подготовка

15.3.1 Разпознаване

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

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

15.3.2 Промиване на лумена за водача

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

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

15.3.3 Подготовка на системата за подаване

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

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

Забележка: Ако в шифта се вижда въздух, повторете стъпките от 3 до 5 от **раздел 15.3.3 Подготовка на системата за подаване**, за да избегнете неравномерно разгъване на стента.

15.4 Процедура по подаване

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

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

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

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

7. Въведете системата за подаване по водача до прицелната лезия под флуороскопски контрол. Използвайте рентгеноконтрастните маркири на балона, за да позиционирате стента в лезията. Направете ангиографа, за да потвърдите позицията на стента. Ако позицията на стента не е оптимална, трябва внимателно да промените положението му или да го премахнете (вижте **раздел 15.6 Процедура по отстраняване**). Маркерите на балона показват както краищата на стента, така и рамената на балона. Не трябва да се предприема разгръщане на стента, ако той не е правилно позициониран в прицелната лезия.

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

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

15.5 Процедура по разгръщане

ВНИМАНИЕ: Вижте таблица 1-3: Спецификации на уреда *in vitro* за диаметър на стента, номинално налягане и номинално налягане на спукване (RBP).

1. Преди разгръщането потвърдете правилната позиция на стента спрямо прицелната лезия, като използвате рентгеноконтрастните маркири на балона.
2. Разгрънете стента бавно, като повишавате налягането в системата за подаване с 2 atm на всеки 5 секунди, докато стентът се разгръне напълно. Разгрънете стента напълно, като раздувате минимум до номиналното налягане. Общоприетата практика е налягането за първоначалното разгръщане да осигури вътрешен диаметър на стента около 1,1 пъти диаметъра на референтния съд.
3. При дълги лезии събърайте размера на стента с диаметъра на най-дисталната част на съда и го разгрънете минимум до номинално налягане. Поддържайте налягането в продължение на 30 секунди. Ако е необходимо, системата за подаване може отново да се постави под налягане или да се нагнетат допълнително, за да се осигури пълно прилягане на стента към артериалната стена.
4. Поддържайте налягането 30 секунди за пълно разгръщане на стента. Разгръщането на стента трябва да стане под флуороскопски контрол, за да се прецени правилно оптималният диаметър на стента в сравнение с проксималния и дисталния диаметър на тативната коронарна артерия (диаметрите на референтния съд). За оптимално разгръщане и правилно прилягане стентът трябва да е в пълен контакт с артериалната стена.

Забележка: Вижте **раздел 15.6 Процедура по отстраняване** за инструкции по изтегляне на системата за подаване на стент.

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

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

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

Забележка: Вижте **раздел 15.6 Процедура по отстраняване** за инструкции по изтегляне на системата за подаване на стент.

8. Потвърдете позицията и разгръщането на стента, като използвате стандартни ангиографски техники. За оптимални резултати целият стенозиран артериален сегмент трябва да бъде покрит от стента. Разгръщането на стента трябва да стане под флуороскопски контрол, за да се прецени правилно оптималният диаметър на разгръзнатия стент спрямо проксималния и дисталния диаметър на коронарната артерия. За оптимално разгръщане стентът трябва да е в пълен контакт с артериалната стена. Контактът на стента с артериалната стена трябва да се потвърди чрез рутинна ангиография, вътресъдов ултразвук (IVUS) или оптична кохерентна томография (OCT).
9. Ако размерът на разгръзнатия стент все още не отговаря на диаметъра на референтния съд, може да се използва по-голям балон за допълнително разгръщане на стента. Ако първоначалното ангиографско изображение е субоптимално, стентът може да бъде разгрънат още чрез некомплиантен балонен дилатационен катетър с нисък профил и високо налягане. Ако това е необходимо, стентираният сегмент трябва отново да бъде внимателно пресечен с пролабаран водач, за да се предотврати нарушаване на геометрията на стента. Разгрънатите стентове не трябва да се оставят дилатирани под необходимата степен.

ВНИМАНИЕ: Не дилатирайте стента извън следните граници.

Номинален диаметър на стента	Граница за дилатация
2,0 mm – 3,25 mm	3,75 mm
3,5 mm – 4,0 mm	5,5 mm

10. Ако е необходим повече от един стент XIENCE PRO[®] за покриване на лезията и третираното с балон място, е препоръчително стентовете да се прекоркпят адекватно, за да се избегне потенциална ретензия. За да не остане разстояние между стентовете, преди разгръщането на втория стент XIENCE PRO[®] неговите балонни маркири трябва да бъдат позиционирани в рамките на вече разгръзнатия стент.

11. Потвърдете позицията на стента и ангиографските резултати. Повторете раздуването до оптимално разгръщане на стента.

15.6 Процедура по отстраняване

Изтегляне на катетъра за подаване на стента от разгрънатия стент:

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

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

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

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

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

15.7 Дилатация на сегменти на стент след разгръщане

1. Трябва да направите всичко възможно, за да се уверите, че стентът е дилатиран до необходимата степен.

2. Ако размерът на разгърнатия стент все още не отговаря на диаметъра на съда или ако не е постигнат пълен контакт със съдовата стена, може да се използва по-голям балон за допълнително разгръщане на стента. Стентът може да бъде допълнително разгърнат чрез некомплентен балонен катетър с нисък профил и високо налягане. Ако това е необходимо, стентираният сегмент трябва отново да бъде внимателно пресечен с пролабирал водач, за да се избегне разместване на стента. Балонът трябва да се разположи в центъра на стента и да не излиза извън стентирания зона.

ВНИМАНИЕ: Не дилатирайте стента извън границите, посочени в раздел 15.5 Процедура по разгърщане.

15.8 Пациентска карта на импланта

Лекарят или здравният център трябва да изпълняват следните стъпки по отношение на пациентската карта на импланта:

- Попълнете идентификатора на пациента (опреден на картата), информацията за здравния център или лекаря, адреса и телефона за контакт и датата на имплантиране в картата на импланта (на гърба на картата).
- На картата залепете стикери от етикета на продукта.

Пациентът трябва да получи цялата пациентска карта на импланта, преди да бъде изписан.

16.0 СЕРИИ КЛИНИЧНИ ИЗПИТИВАНИЯ SPIRIT И XIENCE

XIENCE PRO™^S EECSS е създаден на основата на утвърдените устройства XIENCE V™ EECSS, XIENCE PRIME™ EECSS, XIENCE Xpediton™ EECSS и XIENCE Alpine™ EECSS.

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

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

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

16.1 Предпродажбени клинични изпитвания

Принципната безопасност и ефективност на стента XIENCE V са установени от серия предпродажбени клинични изпитвания. SPIRIT III RCT е основното рандомизирано клинично изпитване (RCT), което установява, че стентът XIENCE V не отстъпва по качества на стента TAXUS¹ Express² (стент TAXUS). SPIRIT IV е проспективно, рандомизирано, активно контролирано, единично слепо, многоцентрово изпитване на стента XIENCE V в сравнение със стента TAXUS Express (стент TAXUS) при лечението на до три *de novo* лезии с дължина ≤ 28 mm в нативни коронарни артерии с диаметър на референтния съд ≥ 2,5 mm до ≤ 4,25 mm. Изпитването SPIRIT IV установява суперйорност на стента XIENCE V в сравнение със стента TAXUS Express. Регистърът SPIRIT Small Vessel (SV) е проспективно, едностранично, открито, многоцентрово проучване (CAU), с което са установени безопасността и ефективността на стента XIENCE V с диаметър 2,25 mm. SPIRIT PRIME е проспективно, открито, многоцентрово, нерандомизирано клинично изпитване с две рамена на изследване върху системите за стентове с основни размери XIENCE PRIME и XIENCE PRIME LL, с което са установени безопасността и ефективността на стентовете XIENCE PRIME и XIENCE PRIME LL. Таблицы 16.1-1 до 16.1-4 представят дизайна на изпитванията, ангиографските резултати (за изучаване, които изискват ангиографско проследяване) и основните клинични резултати съответно след 1 година и при последното проследяване.

Таблица 16.1-1: Дизайн на серията клинични изпитвания SPIRIT върху XIENCE V (предпродажбени)

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

¹ В групата със стент TAXUS 1 пациент е получил 1 стент TAXUS¹ Liberté².

² Диаметър на референтния съд (RVD) ≥ 2,5 mm до ≤ 3,75 mm и размери на стентове TAXUS до 3,5 mm, докато не бъде пуснат в продажба размер от 4,0 mm.

Таблица 16.1-2: Ангиографски резултати от серията клинични изпитвания SPIRIT (предпродажбени)

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

Забележки:

- Данните са средни (mm) ± SD (стандартно отклонение) или % (n/N).
- N е общият брой пациенти. M е общият брой на лезиите.
- SPIRIT III и SV след 240 дни включва контролен прозорец (240 + 28 дни).

Таблица 16.1-3: Основни клинични резултати след 1 година от серията клинични изпитвания SPIRIT (предпродажбени)							
	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT Small Vessel	Клинично изпитване SPIRIT PRIME	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Регистър за основен размер (N = 401)	Регистър за дълги лезии (N = 104)
TLF	4,0% (97/2416)	6,8% (81/1195)	5,3% (35/655)	9,7% (31/319)	8,1% (11/136)	4,5% (18/399)	7,7% (8/104)
TVF	5,5% (134/2416)	7,7% (92/1195)	8,5% (56/655)	11,6% (37/319)	11,0% (15/136)	неприложимо	неприложимо
MACE	4,1% (98/2416)	6,9% (82/1195)	6,0% (39/655)	10,3% (33/319)	8,1% (11/136)	4,5% (18/399)	7,7% (8/104)
Обща смъртност	1,0% (25/2416)	1,3% (15/1195)	1,3% (8/657)	1,3% (4/320)	1,5% (2/136)	0,8% (3/399)	1,0% (1/104)
Сърдечна смърт	0,4% (10/2416)	0,4% (5/1195)	0,8% (5/657)	0,9% (3/320)	1,5% (2/136)	0,3% (1/399)	0,0% (0/104)
Миокарден инфаркт	1,9% (45/2416)	3,1% (37/1195)	2,7% (18/655)	4,1% (13/319)	1,5% (2/136)	1,8% (7/399)	4,8% (5/104)
Сърдечна смърт или миокарден инфаркт	2,2% (54/2416)	3,3% (39/1195)	3,4% (22/655)	4,7% (15/319)	2,9% (4/136)	2,0% (8/399)	4,8% (5/104)
Исхемично обусловена TLR	2,3% (56/2416)	4,6% (55/1195)	3,4% (22/655)	5,6% (18/319)	5,1% (7/136)	2,5% (10/399)	2,9% (3/104)
Исхемично обусловена TVR, неприцелна лезия	2,2% (54/2416)	2,4% (29/1195)	3,2% (21/655)	4,7% (15/319)	5,9% (8/136)	2,8% (11/399)	2,9% (3/104)
Тромбоза на стента							
ARC (потвърдена/вероятна)	0,29% (7/2391)	1,10% (13/1181)	0,9% (6/650)	0,6% (2/316)	1,5% (2/136)	0,5% (2/399)	0,0% (0/104)
ARC (потвърдена)	0,3% (6/2385)	0,8% (10/1183)	0,8% (5/650)	0,3% (1/317)	0,7% (1/138)	0,5% (2/399)	0,0% (0/104)

- Забележки:**
- Всички числа в тази таблица се отнасят за участниците. Участниците се броят само веднъж за всяко събитие за всеки период от време.
 - 1 година включва контролния прозорец (365 + 28 дни) за всички изпитвания.
 - Недостатъчност на прицелната лезия (TLF) включва сърдечна смърт, миокарден инфаркт, дължащ се на прицелен съд, и исхемично обусловена реваскуларизация на прицелна лезия (TLR). SPIRIT SV и PRIME използват клинично определена дефиниция на реваскуларизация на прицелна лезия (TLR) вместо исхемично обусловена реваскуларизация на прицелна лезия (TLR).
 - Недостатъчност на прицелния съд (TVF) включва сърдечна смърт, миокарден инфаркт, исхемично обусловена реваскуларизация на прицелна лезия (TLR) и на прицелен съд (TVR), неприцелна лезия. SPIRIT SV и PRIME използват дефиниция на TLR и TVR по клинични показания вместо дефиницията за исхемично обусловена реваскуларизация на прицелна лезия (TLR) и на прицелен съд (TVR), която се използва за SPIRIT II, SPIRIT III и SPIRIT IV.
 - Значими нежелани сърдечносъдови събития (MACE) включват сърдечна смърт, миокарден инфаркт и исхемично обусловена реваскуларизация на прицелна лезия (TLR).

Таблица 16.1-4: Основни клинични резултати от последното проследяване по серията клинични изпитвания SPIRIT (предпродажбени)

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

Забележки:

- Всички числа в тази таблица се отнасят за участниците. Участниците се броят само веднъж за всяко събитие за всеки период от време.
- Данните включват контролния прозорец от + 28 дни за всички изпитвания.
- Недостатъчност на прицелната лезия (TLF) включва сърдечна смърт, миокарден инфаркт, дължащ се на прицелен съд, и исхемично обусловена реваскуларизация на прицелна лезия (TLR). SPIRIT SV и PRIME използват клинично определена дефиниция на реваскуларизация на прицелна лезия (TLR) вместо исхемично обусловена реваскуларизация на прицелна лезия (TLR).
- Недостатъчност на прицелния съд (TVF) включва сърдечна смърт, миокарден инфаркт, исхемично обусловена реваскуларизация на прицелна лезия (TLR) и на прицелен съд (TVR), неприцелна лезия.
- Значими нежелани сърдечносъдови събития (MACE) включват сърдечна смърт, миокарден инфаркт и исхемично обусловена реваскуларизация на прицелна лезия (TLR).

16.2 Следпродажбени клинични изпитвания

Проучването XIENCE V USA е проспективно, многоцентрово, следпродажбено проучване, назначено от FDA, за оценка на трайната безопасност и ефективност на XIENCE V EECSS в реални условия след пускането на пазара в САЩ, както и за подкрепа на инициативата за двойна антитромбоцитна терапия (DAPT) на FDA. Целта на еднорамното изпитване SPIRIT V Single Arm Study (SAS) е последваща оценка на функционирането на XIENCE V EECSS при лечението на пациенти с *de novo* лезии на коронарна артерия. XIENCE V India е проспективен, открит, многоцентров, наблюдателен, еднорамнен регистър за оценка на трайната безопасност и ефективност на XIENCE V EECSS при реални условия в Индия. Таблици 16.2-1 до 16.2-2 представят дизайна на клиничните изпитвания и основните клинични резултати съответно след 1 година и при последното проследяване. Резултатите от тези следпродажбени клинични изпитвания показват безопасността и ефективността на XIENCE V EECSS в реални условия. Освен това XIENCE V EECSS показва подобрение в крайните резултати, съобщени от пациенти (вкл. по-добро качество на живот, намалена честота на стенокардия, подобрена стабилност на стенокардията и спад в ограниченията на физическата активност) след 6 месеца, като подобренията са се запазили за период от 1 година при пациенти със заболявания на коронарните артерии.

Таблица 16.2-1: Дизайн на сериите клинични изпитвания SPIRIT и XIENCE V (следпродажбени)

	XIENCE V USA Кохорта от Фаза I	XIENCE V USA Кохорта с дългосрочно проследяване	XIENCE V USA Кохорта с AV-DAPT	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India
Вид /дизайн на изпитването	- Многоцентрово - Проспективно - Еднорамно	- Многоцентрово - Проспективно - Еднорамно	- Многоцентрово - Рандомизирано - Двойно слъпо - Плацебо-контролирано	- Многоцентрово - Проспективно - Еднорамно	- Многоцентрово - Проспективно - Еднорамно
Брой на записаните участници	8040	4663	868	2663	977
Лечение	Стандартно съгласно правилата на центъра	Стандартно съгласно правилата на центъра	Пациентите са рандомизирани да приемат или тиаенопиридин, или плацебо за още 18 месеца наред с аспирин	Максимум една <i>de novo</i> , нативна прицелна лезия на главен епикарден съд или страничен клон (без предишна имплантация на стент, без предишна брахитерапия); максимум 4 планирани стента, излъчващи everolimus	Стандартно съгласно правилата на центъра
Размер на лезията	Няма ангиографски ограничения			Диаметър на референтния съд = ≥ 2.25 ≤ 4.0 mm Дължина ≤ 28 mm по визуална преценка	Няма ангиографски ограничения
Първична крайна точка	Потвърдена и вероятна тромбоза на стент по дефиницията на ARC до 1 година	Потвърдена и вероятна тромбоза на стент по дефиницията на ARC след 1 до 5 години	MACE (комбинирана честота на обща смъртност, миокарден инфаркт и инсулт) 12 – 33 месеца	Комбинирана честота на обща смъртност, миокарден инфаркт, TVR след 30 дни	Тромбоза на стент по дефиницията на ARC (потвърдена/вероятна) 1 година и всяка следваща за 3 години
Допълнителна първична крайна точка	Сърдечна смърт или всички видове миокарден инфаркт след 1 година	Сърдечна смърт или всички видове миокарден инфаркт след 1 до 5 години	Потвърдена и вероятна тромбоза на стент по дефиницията на ARC 12 – 33 месеца	Няма	Сърдечна смърт и всички видове миокарден инфаркт след 1 година
Клинично проследяване	14, 30, 180 дни и 1 година	2, 3 и 4 години	15, 24, 30 и 33 месеца	30 дни, 1 и 2 години	14, 30, 180 дни и 1, 2 и 3 години
Ангиографско проследяване	Няма	Няма	Няма	Няма	Няма

Таблица 16.2-2: Основни клинични резултати от серияте клинични изпитвания SPIRIT и XIENCE V (следпродажбени)					
	XIENCE V USA Фаза I 1 година	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V India	
	XIENCE V (N = 8040)	XIENCE V (N = 2663)	XIENCE V (N = 2663)	XIENCE V (N = 990)	XIENCE V (N = 990)
TLF (по ARC)	9,4% (707/7522)	5,25% (138/2627)	7,49% (192/2562)	2,4% (24/986)	3,4% (32/942)
TLF	6,8% (513/7505)	неприложимо	неприложимо	неприложимо	неприложимо
Обща смъртност, миокарден инфаркт (по ARC) и TVR	неприложимо	7,04% (185/2627)	10,34% (265/2562)	неприложимо	неприложимо
Съдечна смърт или миокарден инфаркт (по ARC)	7,2% (545/7522)	4,23% (111/2627)	5,74% (147/2562)	1,9% (19/986)	2,8% (26/942)
Съдечна смърт или миокарден инфаркт	3,3% (249/7505)	неприложимо	неприложимо	неприложимо	неприложимо
Реваскуларизация на прицелна лезия (TLR)	4,6% (349/7522)	1,90% (50/2627)	3,04% (78/2562)	1,2% (12/986)	1,5% (14/942)
TVR, реваскуларизация на неприцелна лезия (поп TLR)	2,3% (176/7522)	1,45% (38/2627)	2,26% (58/2562)	0,1% (1/986)	0,1% (1/942)
Обща смъртност	2,6% (194/7522)	1,71% (45/2627)	2,97% (76/2562)	0,9% (9/986)	1,7% (16/942)
Съдечна смърт	1,4% (108/7522)	1,10% (29/2627)	1,87% (48/2562)	0,9% (9/986)	1,7% (16/942)
Общо миокардни инфаркти (по ARC)	6,3% (475/7522)	3,54% (93/2627)	4,45% (114/2562)	1,3% (13/986)	1,6% (15/942)
Общо миокардни инфаркти	2,2% (162/7505)	неприложимо	неприложимо	неприложимо	неприложимо
Тромбоза на стента					
ARC (потвърдена/вероятна)	0,81% (60/7380)	0,65% (17/2607)	0,79% (20/2523)	0,51% (5/986)	0,53% (5/939)
ARC (потвърдена)	0,54% (40/7380)	неприложимо	неприложимо	0,41% (4/986)	0,43% (4/939)

Забележки:

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

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

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

– Недостатъчност на прицелната лезия TLF (ARC) включва съдечна смърт, миокарден инфаркт, дължащ се на прицелен съд (по дефиниция на ARC), клинично определена реваскуларизация на прицелна лезия (TLR). Недостатъчност на прицелната лезия (TLF) включва съдечна смърт, миокарден инфаркт, дължащ се на прицелен съд (по дефиниция на протокола), клинично определена реваскуларизация на прицелна лезия (TLR).

16.3 Едномесечно (само за 28 дни) показание за DAPT

Безопасността на стента XIENCE при пациенти с висок риск от кървене (HBR), лекувани с 1-месечна (само 28 дни) двойна антитромбоцитна терапия (DAPT) след PCI, е установена в изпитването XIENCE 28.

Изпитването XIENCE 28 е проспективно с едно рамо, многоцентрово, отворено, нерандомизирано изпитване за оценка на безопасността на 1-месечна (само 28 дни) двойна антитромбоцитна терапия (DAPT) при пациенти с висок риск от кървене (HBR), подложени на перкутанна коронарна интервенция (PCI) със стент XIENCE. Пациентите са отговаряли на критериите за включване в XIENCE 28, ако са изпълнили клиничните критерии, показателни за висок риск от кървене, и ако според мнението на изпращащия лекар рискът от сериозно кървене при прилагане на DAPT повече от 1 месец надвишава антитромбоцитната полза. За да се считат за изложени на висок риск от кървене, пациентите трябва да отговарят на поне един от следните критерии: а) възраст ≥ 75 години; б) клинично показание за хронична (най-малко 6 месеца) антикоагулационна терапия; в) анамнеза за сериозно кървене, изискващо медицинска помощ в рамките на 12 месеца от процедурата за индексиране; г) анамнеза за инсулт (или исхемичен, или хеморагичен); д) бърбечна недостатъчност (креатинин ≥ 2,0 mg/dl) или недостатъчност (зависимост от диализа); е) системни състояния, свързани с повишен риск от кървене (напр. хематологични нарушения, включително анамнеза за или настояща тромбоцитопения, дефинирани като брой тромбоцити < 100 000/mm³, или всяко известно нарушение на коагулацията, свързано с повишен риск от кървене); ж) анемия с хемоглобин < 11 g/dl. Стент XIENCE е имплантиран според стандартната процедура на центъра. Няма ангиографско ограничение на дължината на лезията, но най-дългият стент XIENCE, разрешен в проучването, е 38 mm. Клиничното проследяване се провежда на 1 месец, 3 месеца, 6 месеца и 12 месеца.

Изпитването XIENCE 28 включва 58 центъра в САЩ и Канада (XIENCE 28 USA) и 52 центъра извън САЩ (XIENCE 28 Global включени центрове в Европа и Азия). Общо 1605 пациенти с висок риск от кървене претърпяват PCI със стента XIENCE и са на DAPT (аспирин + P2Y12 рецепторен инхибитор) за първия месец (само 28 дни) след индексната процедура. Пациентите са оценени като „чисти от 1 месец“ и имат право да продължат монотерапията с аспирин до края на проучването, ако не са имали събития (без миокарден инфаркт, повторна коронарна реваскуларизация, инсулт или потвърдена/вероятна тромбоза на стента) и DAPT-съвместим (дефиниран като без прекъсване > 7 последователни дни) през първия месец след процедурата.

Целта на изпитването е да покаже неинферирност на първичната крайна точка на всички случаи на смърт или миокарден инфаркт (MI; модифицирана дефиниция на ARC) от 1 до 6 месеца след имплантирано на стент XIENCE при пациенти с висок риск от кървене, лекувани с 1-месечна двойна антитромбоцитна терапия (DAPT), в сравнение с историческия контрол, лекуван до 12 месеца с DAPT, след стратификация по скор на вероятност (PS). Използва се методът на стратификация по скор на вероятност (PS), за да се осигури справедливо сравнение между историческия контрол на XIENCE 28 и XIENCE V USA (XV USA). Пациентите от XIENCE 28 и XV USA са разделени на пет групи въз основа на скор на вероятност, изчислен от техните базови характеристики. Пациентите с подобен скор на вероятност са разпределени в една и съща група. След това се изчисляват процентите на събитията за всеки сълп. Целта на основната вторична крайна точка е да покаже превъзходството на 1-месечната DAPT при сериозно кървене (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] тип 2 – 5) от 1 до 6 месеца след имплантиране на стент XIENCE при пациенти с висок риск от кървене в сравнение с историческия контрол на XV USA след стратификация по скор на вероятност.

ИЗХОДНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ПАЦИЕНТИТЕ И ЛЕЗИИТЕ В XIENCE 28 Популация, чиста след 1 месец

От 1392 едномесечни пациенти, чисти през месец 1, 32,5% са жени, а средната възраст е 76 години. По отношение на критериите за висок риск от кървене 68,2% са на 75 или повече години, 47,4% са имали бърбечна недостатъчност, 44,4% са били на перорален антикоагулант, 10,4% са имали анамнеза за инсулт, 3,3% са имали анамнеза за сериозно кървене, 14,5% са имали анемия, а 2,3% са имали тромбоцитопения. Рисковите фактори с висок разпространение включват хиперлипидия (84,7%) и дислипидия (87,5%). По отношение на сърдечния статус 34,1% от пациентите са имали остър коронарен синдром (ОКС) (миокарден инфаркт без елевация на ST сегмент [NSTEMI] или нестабилна стенокардия), а 65,9% са имали хроничен коронарен синдром. По-голямата част от пациентите (80,3%) са имали единична лекувана лезия, а средната обща дължина на стента на пациент е била 27,2 ± 14,4 mm.

Анализ на първичната крайна точка

Първичната крайна точка е постигната, показвайки, че стентът XIENCE е безопасен при пациенти с висок риск от кървене, лекувани с 1-месечна (само 28 дни) DAPT след PCI. Въз основа на броя на пациентите и наблюдаваните честоти във всяка група, резултатите показват р-стойност за неинферирност от 0,0005, отговаряща на предварително определеното ниво на значимост от 0,025. 1 – 6-месечната стратифицирана според скор за вероятност средна честота на всички смъртни случаи/всички инфаркти на миокарда при пациенти, чисти от 1 месец, е 3,5% при XIENCE 28 в сравнение с 4,3% при историческия контрол на XV USA (таблица 16.3-1). Това демонстрира, че 1 – 6-месечната съставна честота на всички смъртни случаи/всички инфаркти на миокарда за 1-месечен режим на DAPT не са инфериорни спрямо препоръчания 12-месечен режим на DAPT в историческия контрол.

Основен анализ на вторичната крайна точка

Методът за стратификация по скор на вероятност също е използван за сравняване на рамото в изпитването XIENCE 28 с историческия контрол за крайната точка на BARC 2 – 5 кървене. Въз основа на броя на пациентите и наблюдаваните честоти във всяка група, резултатите показват р-стойност на суперирност от 0,1888, която не отговаря на предварително определеното ниво на значимост от 0,025. Въпреки че нивото на значимост не е било постигнато, 1 – 6-месечната стратифицирана по скор на вероятност средна честота на BARC 2 – 5 кървене при пациенти, чисти от 1 месец, е била числено по-ниска при XIENCE 28 в сравнение с историческия контрол (4,9% спрямо 5,9%; таблица 16.3-1).

Таблица 16.3-1: Резултати от първични и захранвани вторични крайни точки със статистическа сила – Всички смъртни случаи/Всички инфаркти на миокарда и BARC 2 – 5 кървене от 1 – 6 месеца при пациенти, чисти от 1 месец

	XIENCE 28 Пациенти, чисти от 1 месец (N = 1392)	XIENCE V USA Пациенти, чисти от 1 месец (N = 1411)	р-стойност
Всички смъртни случаи/Всички случаи на инфаркт на миокарда	3,5%	4,3%	0,0005*
BARC 2 – 5 кървене	4,9%	5,9%	0,1888**

* Стойност за неинферирност; границата на неинферирност и едностранното ниво на значимост са съответно 2,5% и 0,025.

** Р-стойност за суперирност; нивото на значимост на суперирността е 0,025.

Други вторични крайни точки

Другите вторични крайни точки, анализирани в XIENCE 28, включват BARC 3 – 5 кървене и тромбоза на стентове от 1 – 6 месеца при пациенти, чисти от 1 месец. Въпреки че не е предварително уточнена, методологията на стратификацията по скор на вероятност е използвана, за да осигури справедливо сравнение на BARC 3 – 5 честотата на кървене между XIENCE 28 и историческия контрол на XV USA. Този анализ предполага по-добри резултати относно кървенето, свързани с 1-месечна DAPT, в сравнение с 12-месечна DAPT. 1 – 6-месечната стратифицирана по скор на вероятност средна честота на BARC 3 – 5 кървене при пациенти, чисти от 1 месец, е била числено по-ниска при XIENCE 28 в сравнение с историческия контрол (2,2% спрямо 4,5%; таблица 16.3-2).

Таблица 16.3-2: Стратифициран по скор на вероятност анализ на BARC 3 – 5 кървене от 1 – 6 месеца при пациенти, чисти от 1 месец

	XIENCE 28 Пациенти, чисти от 1 месец (N = 1392)	XIENCE V USA Пациенти, чисти от 1 месец (N = 1411)	р-стойност*
BARC 3 – 5 кървене (стратифициран по скор на вероятност – среден процент)	2,2%	4,5%	0,0156

* Р-стойност за суперирност; нивото на значимост на суперирността е 0,025. Специален анализ.

Нестратифицираната по скор на вероятност потвърдена/вероятна честота на тромбоза на стента от 1 – 6 месеца при пациенти, чисти от 1 месец, е 0,3% както в XIENCE 28, така и в историческия контролни групи (таблица 16.3-3).

Таблица 16.3-3: Тромбоза на стента от 1 – 6 месеца при пациенти, чисти от 1 месец (нестратифицирана по скор на вероятност)

	XIENCE 28 Пациенти, чисти от 1 месец (N = 1392)	XIENCE V USA Пациенти, чисти от 1 месец (N = 1411)
Потвърдена/вероятна тромбоза на стент по дефиницията на ARC	0,3%	0,3%

17.0 КАК СЕ ДОСТАВЯ

Стерилно – Този уред е стерилизиран с етиленов оксид (газ). Неиригеноен. Не използвайте, ако пакетът е отворен или повреден.

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

Съдържание – Една (1) система за коронарен стент XIENCE PRO™ S, излъчващ everolimus.

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

XIENCE PRO™ S

Sistem de stent coronarian impregnat cu Everolimus

INFORMAȚII PENTRU CLINCIENII PRESCRIPTORI

Cuprins

1.0 DESCRIEREA DISPOZITIVULUI

Tabelul 1-1: Denumirea și dimensiunile produsului

Tabelul 1-2: Compoziția stentului și a învelișului stenturilor coronariene impregnate cu Everolimus XIENCE PRO[®]

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

2.0 INDICAȚII

3.0 INDICAȚII DE UTILIZARE

4.0 UTILIZATORUL CĂRUIA ÎI ESTE DESTINAT SISTEMUL ȘI FORMAREA ACESTUIA

5.0 BENEFICIUL CLINIC PREVĂZUT

6.0 CONTRAINDICAȚII

7.0 DURATA DE UTILIZARE PRECONIZATĂ A DISPOZITIVULUI

8.0 AVERTIZĂRI

9.0 LIMITĂRI

10.0 MĂSURI DE PRECAUȚIE

10.1 Manevrarea stentului

10.2 Implantarea stentului

10.3 Utilizarea împreună cu alte proceduri

10.4 Extragerea stentului/sistemului

10.5 După implantare

10.6 Utilizare pentru segmente speciale de populație

10.6.1 Sarcina

10.6.2 Alăptarea

10.6.3 Utilizare pediatrică

10.7 Interacțiuni medicamentoase

10.7.1 Interacțiuni cu medicamente sau cu alte substanțe

10.7.2 Potențial de imunosupresie

10.7.3 Potențial de creștere a lipidelor

10.7.4 Sarcina

10.7.5 Alăptarea

10.8 Carcinogenicitate, genotoxicitate și toxicitate asupra funcției de reproducere

10.9 Substanțe restricționate

10.10 Informații de siguranță pentru imagistica prin rezonanță magnetică (RMN)

11.0 EVENIMENTE ADVERSE POTENȚIALE

12.0 RAPORTAREA EVENIMENTELOR ADVERSE

13.0 REZUMATUL INFORMAȚIILOR PRIVIND SIGURANȚA ȘI PERFORMANȚELE CLINICE

14.0 SELECȚIA ȘI TRATAMENTUL PACIENȚILOR

14.1 Individualizarea tratamentului

15.0 INFORMAȚII PENTRU UZUL CLINCIENILOR

15.1 Verificarea înainte de utilizare

15.2 Materiale necesare

15.3 Pregătirea

15.3.1 Îndepărtarea ambalajului

15.3.2 Spălarea lumenului firului de ghidare

15.3.3 Pregătirea sistemului de amplasare

15.4 Procedura de amplasare

15.5 Procedura de desfășurare

15.6 Procedura de extragere

15.7 Dilatarea segmentelor stentate după desfășurare

15.8 Cardul implantului pacientului

16.0 SERIA SPIRIT ȘI XIENCE DE STUDII CLINICE

16.1 Studii clinice pre-comercializare

Tabelul 16.1-1: Structura studiilor clinice din seria SPIRIT și XIENCE V (pre-comercializare)

Tabelul 16.1-2: Rezultatele angiografice ale studiilor clinice din seria SPIRIT (pre-comercializare)

Tabelul 16.1-3: Rezultatele clinice principale după o perioadă de 1 an ale studiilor clinice din seria SPIRIT (pre-comercializare)

Tabelul 16.1-4: Rezultatele clinice principale ale celui mai recent consult de urmărire pentru studiile clinice din seria SPIRIT (pre-comercializare)

16.2 Studii clinice post-comercializare

Tabelul 16.2-1: Structura studiilor clinice din seria SPIRIT și XIENCE V (post-comercializare)

Tabelul 16.2-2: Rezultatele clinice principale ale studiilor clinice din seria SPIRIT și XIENCE V (post-comercializare)

16.3 Indicație de tratament DAPT timp de o lună (până la 28 de zile)

Tabelul 16.3-1: Rezultatele obiectivelor primare și secundare - Toate decesele/Toate IM și hemoragiile BARC 2–5 la 1–6 luni, la pacienții siguri după 1 lună

Tabelul 16.3-2: Analiza mediei stratificate ST a hemoragiilor BARC 3–5 de la 1–6 luni la pacienții siguri după 1 lună

Tabelul 16.3-3: Tromboză de stent de la 1–6 luni la pacienții siguri după o (1) lună (nestratificată ST)

17.0 MOD DE LIVRARE

1.0 DESCRIEREA DISPOZITIVULUI

Sistemul de stent coronarian impregnat cu Everolimus (EECSS) XIENCE PRO™ S este un dispozitiv medical care include:

Un stent XIENCE PRO[®] pre-montat, din aliaj cobalt-crom (CoCr) L-605 cu un înveliș din două straturi: un strat de grund și un strat de matrice conținând medicamentul. Stratul de grund este compus din metacrilat de poli-n-butil (PBMA), care este un polimer inactiv pentru a îmbunătăți aderența dintre stent și stratul de matrice ce conține medicamentul. Stratul de matrice ce conține medicamentul este compus dintr-un copolimer de polifluorură de viniliden și co-hexafluorpropilenă (PVDF-HFP) amestecat cu medicamentul antiproliferativ cu Everolimus.

Seria de produse este formată din:

Tabelul 1-1: Denumirea și dimensiunile produsului			
Denumirea produsului	UDI-DI de bază	Diametrul stentului (mm)	Lungimea stentului (mm)
XIENCE PRO [®]	8717648DES0001TC	2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

Masa stentului din aliaj cobalt crom (CoCr) L-605, doza disponibilă de Everolimus, PVDF-HFP și PBMA de pe stent variază în funcție de mărime după cum urmează:

Tabelul 1-2: Compoziția stentului și a învelișului stenturilor coronariene impregnate cu Everolimus XIENCE PRO[®]

Diametrul stentului (mm)	Lungimea stentului (mm)	Masa stentului din aliaj crom-cobalt L-605 (mg)	Doza de medicament (µg)	PVDF-HFP (µg)	PBMA (µg)
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	8	7,8	39	189	42
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	12	11,4	58	286	64
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	15	13,8	72	350	79
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	18	16,2	85	415	93
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	23	21,0	111	543	122
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	28	24,6	131	640	144
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	33	29,4	157	769	173
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	38	33,0	177	866	194
3,5, 4,0	8	11,1	53	261	59
3,5, 4,0	12	15,4	72	351	79
3,5, 4,0	15	20,6	99	485	109
3,5, 4,0	18	24,0	117	575	129
3,5, 4,0	23	29,2	145	709	159
3,5, 4,0	28	36,2	181	888	199
3,5, 4,0	33	41,3	209	1.023	230
3,5, 4,0	38	46,5	236	1.157	260

- Două marcaje radioopace, poziționate sub balonaș, marchează fluoroscopic lungimea utilă a balonașului și lungimea stentului expandat.
- Două marcaje proximale, situate pe axul sistemului de amplasare (la 95 cm și la 105 cm proximal față de extremitatea distală), indică poziția relativă a sistemului de amplasare față de extremitatea cateterului de ghidare brahial sau femural. Lungimea utilă a cateterului este de 145 cm.
- O schimbare a culorii axului indică incizura de ieșire a firului de ghidare.

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

Diametrul stentului (mm)	Lungimea stentului (mm)	* Compatibilitatea minimă cu cateterul de ghidare (DI)	** Presiunea nominală a stentului <i>in vitro</i>		Presiunea de spargere estimată (PSE)		Suprafața fără stent (%)
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056"/ 1,42 mm)	9	912	16	1.621	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056"/ 1,42 mm)	9	912	16	1.621	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056"/ 1,42 mm)	9	912	16	1.621	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056"/ 1,42 mm)	12	1.216	16	1.621	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056"/ 1,42 mm)	12	1.216	16	1.621	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056"/ 1,42 mm)	12	1.216	16	1.621	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056"/ 1,42 mm)	12	1.216	16	1.621	84
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056"/ 1,42 mm)	12	1.216	16	1.621	86

* Consultați specificațiile fiecărui producător în parte pentru valoarea echivalentă (F).

** Asigurați desfășurarea completă a stentului (consultați Secțiunea 15.5 *Procedura de desfășurare*). Presiunile de desfășurare vor fi stabilite în funcție de caracteristicile leziunii.

2.0 INDICAȚII

Sistemul de stent coronarian impregnat cu Everolimus XIENCE PRO™ S este indicat pentru îmbunătățirea diametrului lumenului arterei coronare în următoarele situații:

- Pacienți cu cardiopatie ischemică simptomatică provocată de leziuni discrete *de novo* ale arterelor coronare native.
- Refacerea fluxului coronarian la pacienți cu infarct miocardic acut care se prezintă în primele 12 ore de la debutul simptomatologiei.
- Tratarea pacienților care prezintă concomitent diabet, sindrom coronarian acut, leziuni vasculare duble (două leziuni la nivelul a două vase epicardice diferite), leziuni localizate la nivelul vaselor coronare mici; leziuni a căror tratare duce la blocarea ramurilor laterale (leziuni cu ramură laterală < 2 mm diametru sau stenoză ostială < 50%); tratarea pacienților în vârstă (vârsta ≥ 65 de ani) și tratarea atât a bărbaților, cât și a femeilor.
- Pentru tratarea pacienților cu risc crescut de hemoragie (HBR) în cadrul tratamentului antiplachetar dual (DAPT) de până la 28 de zile.
- Tratarea pacienților ce prezintă stenozare intra-stent la nivelul leziunilor arterelor coronare; leziuni cu ocluziunea totală cronică a arterelor coronare (definite ca leziuni ale arterei coronare cu flux TIMI 0 – tromboliză în infarct miocardic – și prezente mai mult de 3 luni); și leziuni ale bifurcației arterelor coronare.

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

3.0 INDICAȚII DE UTILIZARE

Sistemul de stent coronarian impregnat cu Everolimus XIENCE PRO™ S este indicat pentru îmbunătățirea diametrului lumenului arterei coronare.

4.0 UTILIZATORUL CĂRUIA ÎI ESTE DESTINAT SISTEMUL ȘI FORMAREA ACESTUIA

Acest dispozitiv este conceput pentru a fi utilizat de un cardiolog/radiolog intervențional/chirurg vascular sau alt medic care a fost instruit în tehnici de intervenție cardiovasculară, într-un laborator de cateterism cardiac sau într-un bloc chirurgical, utilizând echipamente de imagistică, prin intermediul tehnicilor percutanate sau inciziei chirurgicale pentru tratarea îngustării aterosclerotice în arterele coronare.

5.0 BENEFICIUL CLINIC PREVĂZUT

Beneficiile clinice prevăzute ale sistemului de stent coronarian impregnat cu Everolimus XIENCE PRO™ S în indicațiile coronare sunt:

- Rezultate îmbunătățite cu revascularizare față de tratamentul medical;
- Rezultate îmbunătățite cu stenturi de nouă generație impregnate medicamentos față de alte dispozitive pentru intervenție coronariană percutanată (ICP);
- Nu există un risc ischemic crescut; risc redus de hemoragie majoră (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] tip 3–5) cu DAPT mai scurt pentru populația cu HBR.

6.0 CONTRAINDICAȚII

Sistemul de stent coronarian impregnat cu Everolimus XIENCE PRO™ S este contraindicat pentru utilizare la:

- Pacienți cu hipersensibilitate sau cu contraindicații la Everolimus sau la compoziți asemănători structural sau cu hipersensibilitate cunoscută la componentele stentului (cobalt, crom, nichel, wolfram, polimeri metacrilici, fluoropolimer) sau cu hipersensibilitate la mediul de contrast.

- Pacienții care nu pot tolera regimul de tratament cu antiagregante plachetare de anticoagulare din timpul procedurii sau ulterior intervenției, inclusiv pacienții care prezintă alergii sau hipersensibilitate la acest regim.

7.0 DURATA DE UTILIZARE PRECONIZATĂ A DISPOZITIVULUI

Sistemul de stent coronarian împregnat cu Everolimus XIENCE PRO™ S este un dispozitiv medical implantat pentru a îmbunătăți diametrul lumenului arterei coronare în vasele coronariene stenozate, ocuzate parțial sau total (leziuni de *novo* sau vase restenozate).

Durata de utilizare preconizată a sistemului de stent coronarian împregnat cu Everolimus XIENCE PRO S este de cel puțin 10 ani.

Stenturile coronariene împregnate cu Everolimus XIENCE PRO S nu sunt destinate extragerii după implantare.

8.0 AVERTIZĂRI

- Stentul coronarian împregnat cu Everolimus XIENCE PRO™ S și sistemul de amplasare sunt exclusiv de unică folosință. A nu se reutiliza, reprocessa sau steriliza. Respectați indicația „A se utiliza până la data de” de pe ambalaj. Reutilizarea, reprocessarea sau sterilizarea pot compromite integritatea structurală a dispozitivului și/sau a sistemului de amplasare și/sau pot duce la defectarea dispozitivului, ceea ce poate duce la rănirea, imbolnăvirea sau decesul pacientului. Reutilizarea, reprocessarea sau sterilizarea pot crea, de asemenea, un risc de contaminare a dispozitivului și/sau pot provoca infecții sau infecții întrucușale ale pacientului, inclusiv, dar fără a se limita la, transmiterea bolilor infecțioase de la un pacient la altul. Contaminarea dispozitivului și/sau a sistemului de amplasare poate duce la rănirea, imbolnăvirea sau moartea pacientului.
- După intervenție, ar trebui să se administreze tratament cu antiagregante plachetare (consultați Secțiunea 14.1 Individualizarea tratamentului).
- Acest produs nu trebuie să fie utilizat la pacienții care s-ar putea să nu urmeze tratamentul recomandat cu antiagregante plachetare.
- Este necesară o selecție atentă a pacienților, întrucât utilizarea acestui dispozitiv este asociată unui risc de tromboză de stent, complicații vasculare și/sau incidente hemoragice.
- Nu se recomandă tratarea pacienților care au o leziune care împiedică umflarea completă a balonașului pentru angioplastie.
- Stentul coronarian împregnat cu Everolimus XIENCE PRO S este acoperit cu un înveliș de Everolimus și polimer la lungimea completă a implantului de stent. Porțiunile distală și intermediară ale dispozitivului, vârful și părțile conice ale balonașului sunt acoperite cu un înveliș hidroflic HYDROCOAT™.
- Consultați Secțiunea 15.3 Pregătirea pentru informații suplimentare despre modul de pregătire și utilizare a acestui dispozitiv pentru a vă asigura că funcționează conform intenției. Nerespectarea avertismentelor din acest prospect poate duce la deteriorarea învelișului dispozitivului, ceea ce poate necesita intervenție sau poate duce la evenimente adverse grave.

9.0 LIMITĂRI

Implantarea stentului ar trebui să fie efectuată numai de medici cu pregătire adecvată.

10.0 MĂSURI DE PRECAUȚIE

10.1 Manevrarea stentului

- Amplasarea stentului trebuie să fie efectuată în centre dotate corespunzător pentru efectuarea promptă a intervențiilor chirurgicale de urgență de grefă de bypass a arterelor coronare (GBAC).
- Punga din folie nu este o barieră sterilă.** Punga cu antet din interiorul pungii din folie constituie bariera sterilă. **Nu mișcați pungii interioare ar trebui să fie considerat steril. Suprafața exterioară a pungii interioare NU este sterilă.**
- Pentru a confirma menținerea sterilității, asigurați-vă că bariera sterilă a ambalajului interior nu a fost deschisă sau deteriorată înainte de utilizare.
- Vârful cateterului de ghidare trebuie controlat cu atenție în timpul amplasării stentului, desfășurării stentului și retragerii balonașului. Înainte de a retrage sistemul de amplasare a stentului, confirmați vizual sau examinare fluoroscopică dezumflarea completă a balonașului, pentru a evita deplasarea cateterului de ghidare în vasul sanguin și vătămarea ulterioară a arterei.
- Trebuie avut în mod special grijă să nu se manevreze sau să se modifice în vreun fel stentul de pe balonaș. Acest lucru este deosebit de important în special în timpul scoaterii cateterului din ambalaj, în timpul amplasării acestuia în fir de ghidare și în timpul înaintării prin adaptorul valvei hemostatice rotative și prin butucul cateterului de ghidare.

Nu manipulați, nu atingeți și nu manevrați stentul, întrucât acest lucru poate să ducă la deteriorarea învelișului, la contaminarea sau dislocarea stentului din balonașul de amplasare.

- Evitați să ștergeți dispozitivul cu tifon uscat sau să ștergeți excesiv dispozitivul, deoarece acest lucru poate deteriora stratul de acoperire.
- Evitați utilizarea alcoolului, a soluțiilor antiseptice sau a altor solvenți pentru a trata în prealabil dispozitivul, deoarece acest lucru poate provoca modificări imprevizibile ale straturilor de acoperire care ar putea afecta siguranța și performanța dispozitivului.
- Evitați imersunea stentului coronarian împregnat cu Everolimus XIENCE PRO™ S. Consultați instrucțiunile din Secțiunea 15.3.2 Spălarea lumenului firului de ghidare.
- Utilizați numai substanțele adecvate pentru umflarea balonașului. A nu se utiliza aer sau orice alt gaz pentru a umfla balonașul, deoarece acest lucru poate cauza o umflare inegală și dificultăți la desfășurarea stentului. Dacă se folosesc substanțe gazoase și se produce ruperea balonașului, există posibilitatea de a se produce embolie gazoasă și/sau leziune a vasului de sânge.
- După utilizare, acest dispozitiv, accesoriile și ambalajele acestuia trebuie clasificate corespunzător în vederea eliminării (de exemplu, percol biologic, obiecte ascuțite, deșuri neriproducibile etc.) și trebuie să fie eliminate cu atenție în conformitate cu procedurile unității și cu legile și reglementările aplicabile.

10.2 Implantarea stentului

- Utilizați catetere de ghidare care au dimensiuni ale lumenului adecvate pentru sistemul de amplasare a stentului.
- Nu pregătiți și nu pre-umflați sistemul de amplasare înainte de desfășurarea stentului în alt mod decât cel recomandat. Utilizați tehnica de golire a balonașului descrisă în Secțiunea 15.3.3 Pregătirea sistemului de amplasare.

- Atunci când se realizează predilatările, trebuie utilizată o dimensiune a balonașului corespunzătoare. Nerespectarea acestui lucru poate crește dificultatea amplasării stentului și poate produce complicații procedurale.

- Decizia de a dilata în prealabil leziunea cu un balonaș de dimensiuni adecvate ar trebui să se bazeze pe caracteristicile pacientului și ale leziunii. Stentarea directă în leziunile coronariene mai puțin complexe cu un dispozitiv omologat s-a dovedit a fi la fel de eficientă și sigură ca implantarea de stent cu predilatările pentru lungimi ale dispozitivului de până la 28 mm în circumstanțe reale. Dacă se efectuează dilatarea prealabilă, limitați lungimea dilatării prealabile cu balonașul ACTP (angioplastie coronariană transluminală percutanată) pentru a evita crearea unei zone de leziune vasculară în afara marginilor stentului implantat.
- La introducerea sistemului de amplasare în vasul sanguin, nu exercitați presiune negativă asupra sistemului de amplasare. Acest lucru poate să ducă la dislocarea stentului din balonaș.
- Nu rușcați cateterul mai mult de o (1) rotire completă.
- Implantarea unui stent poate provoca disecția vasului distal și/sau proximal față de stent și poate produce o obstrucție vasculară acută/ocluzie totală a vasului sanguin, necesitând o intervenție suplimentară (intervenție GBAC, dilatarea suplimentară, amplasarea de stenturi suplimentare, sau altfel).
- Un stent care nu a fost expandat poate să fie retras în cateterul de ghidare numai o singură dată. Nu se recomandă reintroducerea în arteră a unui stent care nu a fost expandat odată ce acesta a fost retras în cateterul de ghidare. Nu trebuie efectuate manevre ulterioare de avansare și de retragere prin capătul distal al cateterului de ghidare, deoarece stentul poate fi deteriorat sau dislocat în cursul retragerii în cateterul de ghidare.
- În cazul în care se întâmpină rezistență în orice moment pe parcursul retragerii sistemului de stent coronarian nedesfășurat, vă rugăm să consultați etapele din Secțiunea 10.4 Extragerea stentului/sistemului.
- Nu desfășurați stentul dacă acesta nu este poziționat corect în vasul sanguin (consultați Secțiunea 10.4 Extragerea stentului/sistemului).
- Diametrul balonașului umflat al sistemului utilizat pentru desfășurarea stentului ar trebui să fie aproximativ egal cu diametrul vasului sanguin. Supradimensionarea stentului poate să provoace ruperea vasului de sânge. Pentru a asigura expandarea completă a stentului, balonașul ar trebui să fie umflat cel puțin la presiunea nominală.
- Nu depășiți presiunea de spargere estimată (PSE) indicată pe eticheta produsului. Monitorizați presiunile din balonaș pe parcursul umflării. Utilizarea de presiuni mai mari decât cea specificată pe eticheta produsului poate provoca spargerea balonașului, cu posibilitatea de leziune intimală și disecție.
- Deși balonașul sistemului de amplasare a stentului este suficient de puternic pentru a expanda stentul fără să-l rupă, ruperea circumferențială a balonașului distal de stent și înainte de expandarea completă a stentului ar putea determina aderarea balonașului la stent, necesitând îndepărtarea chirurgicală. În cazul rușii balonașului, acesta trebuie extras și, dacă este necesar, trebuie înlocuit cu un cateter de dilatare nu peste fir de ghidare pentru a finaliza expandarea stentului.
- Nu dilatați stentul peste limitele indicate în Secțiunea 15.5 Procedura de desfășurare.
- Atunci când se efectuează post-dilatarea, aceasta trebuie efectuată la presiune ridicată, cu un balonaș non-standard.
- Expansiunea incompletă a stentului poate avea drept rezultat deplasarea acestuia. Trebuie acordată atenție dimensiunilor corespunzătoare a stentului, pentru a asigura contactul complet al acestuia cu perețele arteriale, la dezumflarea balonașului. Trebuie depuse toate eforturile pentru a se asigura că stentul nu este subdilatat. Consultați Secțiunea 15.0 Informații pentru uzul clinicienilor.
- Amplasarea unui stent prezintă riscul potențial de compromitere a permeabilității ramurilor laterale.
- Metodele de recuperare a stentului (utilizarea de fire, anse și/sau pense suplimentare) pot provoca leziuni suplimentare ale vaselor coronariene și/sau ale locului de acces vascular. Complicațiile pot să includă hemoragii, hematome sau pseudoanevrisme.
- Atunci când tratați leziuni multiple din același vas sanguin, stentați mai întâi leziunea distală și apoi pe cea proximală. Realizarea procedurii de stentare în această ordine elimină necesitatea de a traversa stentul proximal în timpul amplasării stentului distal și reduce riscul de deteriorare sau dislocare a stentului proximal.
- Asigurați-vă că zona stentată acoperă întreaga zonă a leziunii/disecției și că nu există spații între stenturi.
- În cazul în care sunt necesare mai multe stenturi împregnate medicamentos, trebuie utilizate numai stenturi din materiale cu o compoziție similară (de exemplu, sisteme de stent coronarian împregnat cu Everolimus XIENCE™, cu un substrat identic din cobalt-crom și cu un înveliș identic din polimer împregnat medicamentos). Nu au fost evaluate și trebuie evitate interacțiunile potențiale cu alte stenturi împregnate medicamentos sau cu înveliș medicamentos. Contactul dintre mai multe stenturi realizate din metale diferite poate să ducă la creșterea potențialului de coroziune *in vivo*, desicte de coroziune *in vitro* în care a fost utilizat un stent din aliaj CoCr-LB05 în combinație cu un stent din aliaj de oțel inoxidabil 316L nu au demonstrat o creștere a coroziei.
- Gradul de expunere a pacientului la medicament și polimer este direct proporțional cu numărul de stenturi implantate. Unui pacient i se pot implanta până la patru stenturi coronariene împregnate cu Everolimus XIENCE PRO S sau alte stenturi coronariene împregnate cu Everolimus din seria XIENCE de stenturi (de exemplu, XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Xpedition™, XIENCE Alpine™, XIENCE Sierra™ și XIENCE Skypoint™) ≤ 38 mm în funcție de numărul de vase sanguine tratate și de lungimea leziunii. Pacienții cărora li s-a efectuat implantarea de stent de urgență vor primi stenturi suplimentare din seria XIENCE. Utilizarea mai multor stenturi din seria XIENCE va avea ca rezultat primirea de către pacient a unor doze mai mari de medicament și de polimer.
- Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea stenturilor XIENCE PRO S pentru pacienții cărora li s-a efectuat anterior brithrapie a leziunii țintă sau la care s-a utilizat brithrapie pentru restenozarea zonei tratate cu stenturi XIENCE PRO S. Atât brithrapia vasculară, cât și stentul XIENCE PRO S implantat modifică remodelarea arterială. Nu se cunoaște efectul combinat potențial asupra remodelării arteriale prin aceste două tratamente.

10.3 Utilizarea împreună cu alte proceduri

- În timp ce, în cazul leziunilor complexe, pregătirea vaselor sanguine poate include utilizarea de diverse dispozitive pentru atereomie mecanică, studii clinice nu au stabilit oficial siguranța și eficacitatea stenturilor XIENCE PRO S la utilizarea nicuina dintr-o astfel de catetere pentru atereomie direcțională, catetere pentru atereomie rotațională sau a cateterele pentru angioplastie cu laser.

10.4 Extragerea stentului/sistemului

- Extragerea sistemului de amplasare a stentului înainte de desfășurarea stentului:**

Dacă se impune extragerea unui sistem de stent înainte de desfășurarea stentului, asigurați-vă de poziționarea coaxială a cateterului de ghidare față de sistemul de amplasare a stentului și retrageți cu grijă sistemul de amplasare a stentului în cateterul de ghidare. În cazul în care se întâmpină o rezistență neobișnuită în orice moment pe parcursul retragerii stentului în cateterul de ghidare, sistemul de amplasare a stentului și cateterul de ghidare trebuie retrase în bloc. Această procedură ar trebui să fie efectuată sub vizualizare fluoroscopică directă.

- Retragerea sistemului de amplasare a stentului/balonașului de post-dilatate din stentul desfășurat:**

- Dezumflați balonașul prin aplicarea de presiune negativă asupra dispozitivului de umflare. Dezumflarea balonașelor mai mari și mai lungi va dura mai mult timp (până la 30 de secunde), comparativ cu balonașele mai mici și mai scurte. Confirmați sub control fluoroscopic dezumflarea balonașului și așteptați încă 10–15 secunde.
- Setați dispozitivul de umflare pe presiune „negativă” sau „neutră”.
- Stabilizați cateterul de ghidare și fixați-l pe poziție. Mențineți poziția firului de ghidare de-a lungul segmentului de stent.
- Extrageți ușor sistemul de amplasare a stentului/balonașul post-dilatate, aplicând o presiune lentă și constantă.
- Închideți strâns valva hemostatică rotativă.

Note:

- În cazul în care se întâmpină rezistență pe parcursul retragerii cateterului din stentul desfășurat, parcurgeți următoarele etape pentru a îmbunătăți repierea balonașului:
 - Umflați din nou balonașul până la presiunea nominală, dezumflați și schimbați presiunea pe neutră.
 - Repetate etapele 1–5 de mai sus.
- După retragerea cu succes a balonașului din stentul desfășurat, în cazul în care se întâmpină o rezistență în orice moment pe parcursul retragerii sistemului de amplasare a stentului sau a balonașului de post-dilatate în cateterul de ghidare, retrageți întregul sistem în bloc.

- Nerespectarea acestor etape și/sau exercitarea unei forțe excesive asupra sistemului de amplasare este posibil să provoace pierderea sau deteriorarea stentului și/sau a componentelor sistemului de amplasare.
- Dacă este necesară menținerea pe poziție a firului de ghidare pentru accesul ulterior la nivelul arterei/leziunii, lăsați pe loc firul de ghidare și retrageți toate celelalte componente ale sistemului.

10.5 După implantare

- Dacă este necesar să traversați un stent desfășurat recent cu un fir de ghidare, cu un balonaș, cu un sistem de amplasare sau cu catetere de imagistică, aveți grijă să evitați deteriorarea geometriei stentului.
- Restenozarea ulterioară poate necesita repetarea procedurii de dilatare a segmentului arterial care conține stentul. În prezent nu se cunosc consecințele pe termen lung ale repetării procedurii de dilatare a stenturilor.
- Dacă pacientul necesită o evaluare imagistică, consultați Secțiunea 10.10 Informații de siguranță pentru imagistică prin rezonanță magnetică (RMN).

10.6 Utilizare pentru segmente speciale de populație

10.6.1 Sarcina

Sarcină Categoria C: Consultați Secțiunea 10.7.4 Sarcină. Nu există nici un studiu adecvat legat de everolimus sau de stentul XIENCE PRO S la femeile însărcinate. Nu au fost studiate efectele asupra fătului în dezvoltare¹.

Acest produs nu a fost testat pentru femei însărcinate sau pentru bărbați care intenționează să aibă copii.

Stentul XIENCE PRO S trebuie utilizat la femei însărcinate numai dacă beneficiile potențiale ale stentului depășesc riscurile potențiale.

10.6.2 Alăptarea

Consultați Secțiunea 10.7.5 Alăptarea. Nu se cunoaște dacă Everolimus se distribuie în laptele uman. Trebuie luată o decizie dacă se interzice sau nu alăptarea înainte de implantarea stentului, ținând cont de importanța acestuia pentru mamă.

10.6.3 Utilizare pediatrică

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea stentului coronarian împregnat cu Everolimus XIENCE PRO S pentru subiecți pediatrici.

10.7 Interacțiuni medicamentoase

10.7.1 Interacțiuni cu medicamente sau cu alte substanțe

Everolimus este metabolizat în mare măsură de citocromul P4503A4 (CYP3A4) la nivelul ficatului și într-o anumită măsură la nivelul peretelui intestinal și constituie un substrat pentru glicoproteina P transportor (PgP). Din acest motiv, absorbția și eliminarea ulterioară a Everolimusului pot fi influențate de medicamentele care afectează căile metabolice CYP3A4 și PgP. Se cunosc mai multe medicamente care afectează metabolismul Everolimus și pot apărea și alte interacțiuni medicamentoase.

Nu au fost efectuate studii formale de interacțiune medicamentoasă cu stentul XIENCE PRO S din cauza expunerii limitate la Everolimus împregnat din stent. Prin urmare, atunci când se ia decizia de implantare a stentului XIENCE PRO S la un pacient cărui i se administrează un medicament cu interacțiune cunoscută cu Everolimus sau atunci când se decide înțelegerea tratamentului cu un astfel de medicament la un pacient care a primit recent stentul XIENCE PRO S, trebuie avut în vedere posibilitatea producerii de interacțiuni medicamentoase atât sistematice, cât și locale la nivelul peretelui vascular.

Everolimus, atunci când este prescris ca medicament cu administrare orală, poate interacționa cu următoarele medicamente sau alimente incluzând următoarele, dar fără a se limita la:

- Inhibitori ai izoenzimelor CYP3A4/glicoproteinei P
 - Agenti antimicotici (de exemplu, fluconazol, ketocoazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol);
 - Antibiotice macrolide (de exemplu, eritromicină, claritromicină, telitromicină);

¹ Certican® RCP UK, Afinitor® RCP UK, Votubia® RCP UK, Afinitor® etichetă US și Zortress® etichetă US. Consultați www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu și www.fda.gov pentru cele mai recente versiuni ale acestor RCP-uri/etichete.

- o Blocante ale canalelor de calciu (de exemplu, verapamil, nicardipină, diltiazem);
- o Inhibitori de proteaze (de exemplu, ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir);
- o Alte (de exemplu, ciclosporină, nefazodona, cisapridă, metoclopramidă, bromocriptină, cimetidină, danazol, sildenafil, terfenadină, astemizol, grefrut/suc de grefrut, digoxină).
- Inductori ai izoenzimei CYP3A4/glicoproteinei P
 - o Antibiotice (de exemplu, rifampicină, rifabutină, ciprofloxacină, ofloxacină);
 - o Anticonvulsivante (de exemplu, carbamazepină, fenobarbital, fenitoină);
 - o Inhibitori non-nucleozidici ai revers-transcriptazei (de exemplu, efavirenz, nevirapină);
 - o Glucocorticoizi (de exemplu, dexametazonă, prednison, prednisolon);
 - o Inhibitori ai HMG-CoA reductazei (de exemplu, simvastatină, lovastatină);
 - o Alte (de exemplu, suinătoare).

Pentru informații mai detaliate privind interacțiunile medicamentoase, vă rugăm să consultați cel mai recent prospect al medicamentului Everolimus¹.

10.7.2 Potențial de imunosupresie

Everolimus, ingredientul activ din stentul XIENCE PRO[®], este un agent imunosupresiv. Imunosupresia nu a fost observată în studiile clinice ale seriei SPIRIT și XIENCE. Cu toate acestea, pentru pacienții care primesc simultan mai multe stenturi XIENCE PRO[®], poate fi posibil ca aceste concentrații sistemice de Everolimus să se apropie temporar de nivelurile imunosupresive, în special la pacienții care suferă și de insuficiență hepatică sau care iau medicamente care inhibă CYP3A4 sau glicoproteina P. Prin urmare, trebuie acordată atenție pacienților care iau alți agenți imunosupresivi sau care prezintă risc de imunosupresie.

10.7.3 Potențial de creștere a lipidelor

Utilizarea de Everolimus pe cale orală pentru pacienții cu transplant renal și cu carcinom avansat al celulelor renale a fost asociată cu nivelul crescut de colesterol seric și de trigliceride, care au necesitat tratament în unele cazuri. Efectul s-a constatat la tratamentul pe cale orală prelungit atât cu doze scăzute, cât și cu doze ridicate, într-un mod dependent de doză. La utilizarea în conformitate cu indicațiile de utilizare, expunerea la concentrații sistemice de Everolimus din stentul XIENCE PRO[®] se preconizează a fi semnificativ mai scăzută decât expunerea la concentrații obținute de obicei la pacienții cu transplant. Nivelurile crescute de colesterol seric și de trigliceride nu au fost observate în studiile clinice ale seriei SPIRIT și XIENCE. Administrarea pe cale orală a Everolimus în asociere cu ciclosporină a fost asociată cu o creștere a nivelurilor colesterolului seric și trigliceridelor.

10.7.4 Sarcina

Sarcină Categoria C: nu există nici un studiu adecvat legat de Everolimus sau de stentul XIENCE PRO[®] la femeile însărcinate.

Nu au fost studiate¹ efectele asupra fătului în dezvoltare. Efectele unui stent asemănător, XIENCE V, asupra dezvoltării prenatale și postnatale a șobolanului nu au fost deloc diferite de controale (consultați Secțiunea 10.8 Carcinogenitate, genotoxicitate și toxicitate asupra funcției de reproducere). Atunci când este administrat la animale în doze orale de 0,1 mg/kg sau mai mult, Everolimus a prezentat efecte de toxicitate asupra funcției de reproducere, inclusiv embriotoxicitate și fetotoxicitate.

Se recomandă înțirirea unui program eficient de contracepție înainte de implantarea unui stent XIENCE PRO[®] și continuarea acestuia timp de un an după implantare. Cu toate că nu există nicio contraindicație, în prezent nu se cunosc riscurile și efectele asupra funcției de reproducere¹.

10.7.5 Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Everolimus se distribuie în laptele uman. Pentru copiii mici nu au fost determinate profilurile farmacocinetice și de siguranță pentru Everolimus. În consecință, mamele trebuie informate cu privire la potențialele reacții adverse grave la copiii mici alăptați. Înainte de implantarea stentului XIENCE PRO[®], trebuie luate decizii privind întreruperea sau a alăptării sau realizarea unei proceduri alternative

10.8 Carcinogenitate, genotoxicitate și toxicitate asupra funcției de reproducere

Carcinogenitatea, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere ale stentului XIENCE PRO[®] nu au fost evaluate; cu toate acestea, cu stentul XIENCE V similar au fost efectuate studii de carcinogenitate și teratologie pe termen lung. Rezultatele testelor efectuate cu stentul XIENCE V, astfel cum este descris mai jos, sunt aplicabile stentului sistemului de stent coronarian impregnat cu Everolimus XIENCE PRO[®], datorită designului similar al stentului, materialelor similare ale sistemului de amplasare și tehnologiei identice de acoperire a stentului.

A fost efectuat un studiu de carcinogenitate de 26 de săptămâni pentru a evalua potențialul carcinogen al stenturilor XIENCE V după implantarea subcutanată la șoareci transgenici.

Pe parcursul studiului, nu s-au înregistrat observații clinice anormale care să sugereze un efect cancerigen al grupului testat (stentul XIENCE V). Grupul de testare nu a demonstrat o incidență crescută a leziunilor neoplazice în comparație cu grupul de control negativ. Cu toate acestea, grupul de control pozitiv și cel experimental de control pozitiv au demonstrat creșteri notabile ale incidenței leziunilor neoplazice în comparație cu grupul de testare sau cu grupul de control negativ. Pe baza rezultatelor acestui studiu, stentul XIENCE V nu pare a fi carcinogen atunci când este implantat la șoareci transgenici timp de 26 de săptămâni.

Studiile de genotoxicitate au fost efectuate pe stentul XIENCE V pe celule și bacterii de mamifere. Aceste studii au inclus mutațiile genetice la bacterii (testul Ames), mutațiile genetice la celulele de mamifere (aberația cromozomială), testul pentru clastogenitatea în celulele mamiferelor și testul micronucleilor de eritrocite pe celule de mamifere. Pe baza rezultatelor acestor studii, stentul XIENCE V nu este genotoxic.

În plus, a fost efectuat un studiu de toxicitate asupra funcției de reproducere (teratologie) la femelele șobolani Sprague-Dawley. Stentul XIENCE V nu a afectat fertilitatea sau capacitatea de reproducere a femelelor de șobolani Sprague-Dawley. Nu a existat nicio diferență statistică între articolul de testare (stentul XIENCE V) și sistemul de control în ceea ce privește oricare dintre parametri evaluați. Articolul de testare nu a avut niciun efect asupra dimensiunii resturilor fetale și nu a provocat creșterea mortalității *in utero*. În plus, în acest studiu, stentul XIENCE V nu a cauzat nicio toxicitate asupra funcției de reproducere la pui.

10.9 Substanțe restricționate

Una sau mai multe componente ale acestui dispozitiv conțin următoarea substanță definită ca CMR 1B într-o concentrație de peste 0,1 % procent de masă:

Cobalt; nr. Chemical Abstracts Service (CAS) 7440-48-4; nr. CE 231-158-0 Dovezile științifice actuale susțin că dispozitivele medicale fabricate din aliaje de cobalt și aliaje de otel inoxidabil care conțin cobalt nu provoacă un risc crescut de cancer sau efecte adverse asupra funcției de reproducere.

10.10 Informații de siguranță pentru imagistica prin rezonanță magnetică (RMN)

Testele non-clinice au demonstrat că stentul XIENCE PRO[®], utilizat în configurații individuale și suprapuse cu o lungime de până la 71 mm, este acceptabil pentru RMN. Un pacient cu acest dispozitiv poate fi scanat în siguranță într-un sistem RMN în următoarele condiții:

- Câmp magnetic static de 1,5 sau 3 Tesla;
- Viteză maximă de variație a intensității câmpului 200 T/m/s per axă;
- Câmp cu gradient spațial maxim de 3.000 gauss/cm (30 T/m);
- Rată maximă de absorbție specifică pe media întregului corp (SAR) de 2,0 W/kg raportată pentru sistemul RMN (mod de funcționare normal).

În condițiile de scaneare definite mai sus, este de așteptat ca stentul XIENCE PRO[®] să genereze o creștere maximă de temperatură mai mică de 4,5 °C în urma scanării efectuate continuu timp de 15 minute.

În teste non-clinice, artefactul de imagine provocat de dispozitiv se extinde la aproximativ 6 mm față de stentul XIENCE PRO[®] când se utilizează imagistica prin secvența spin echo pulse și un sistem RMN de 3 Tesla.

Stentul XIENCE PRO[®] nu ar trebui să migreze în acest mediu RMN. Nu au fost efectuate teste non-clinice pentru a se evalua posibilitatea migrării sau încălzirii stentului sau acțiunea unor câmpuri magnetice mai puternice de 3 Tesla. Se pot efectua scanări RMN la 1,5 sau 3 Tesla imediat după implantarea stentului XIENCE PRO[®].

11.0 EVENIMENTE ADVERSE POTENȚIALE

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

- Reacție alergică sau hipersensibilitate la latex, la substanța de contrast, la anestezie, la materialele dispozitivului (cobalt, crom, nichel, wolfram, polimer metacrilic și fluoropolimer) și reacții medicamentoase la Everolimus, la medicamente de anticoagulare sau la antiagregante plachetare;
- Complicații legate de locul de acces vascular, care pot să necesite transfuzie sau repararea vaselor, inclusiv:
 - o Reacții la locul cateterului;
 - o Sângerare (echimoze, exsudare, hematoame, hemoragie, hemoragie retroperitoneală);
 - o Fistulă arteriovenoasă, pseudoanevrism, anevrism, disecție, perforație/ruptură;
 - o Embolie (gazoasă, țesut, placă, material trombotic sau dispozitiv);
 - o Leziune a nervului periferic;
 - o Ischemie periferică;
- Complicații la nivelul arterei coronare, care pot necesita intervenție suplimentară, inclusiv:
 - o Ocizie totală sau obstrucție acută ;
 - o Fistulă arteriovenoasă, pseudoanevrism, anevrism, disecție, perforație/ruptură;
 - o Prolaps tisular/deplasarea plăcii;
 - o Embolie (gazoasă, țesut, placă, material trombotic sau dispozitiv);
 - o Tromboză coronariană sau de stent (acută, subacută, tardivă, foarte tardivă);
 - o Stenoză sau restenozare;
- Complicații pericardice, care pot necesita intervenție suplimentară, inclusiv:
 - o Tamponadă cardiacă;
 - o Efuziune pericardică;
 - o Pericardită;
- Aritmii cardice (inclusiv tulburări nespecifice de conducție cardiacă, aritmii atriale și ventriculare)
- Condiții ischemice cardice, inclusiv:
 - o Ischemie miocardică;
 - o Infarct miocardic (inclusiv acut);
 - o Spasm al arterei coronare;
 - o Angină pectorală instabilă sau stabilă;
- Accident vascular cerebral (ACV) și atac ischemic tranzitoriu (AIT);
- Insuficiențe sistemice ale organelor:
 - o Stop cardio-respirator;
 - o Insuficiență cardiacă;
 - o Insuficiență cardiopulmonară (inclusiv edem pulmonar);
 - o Distuncție/insuficiență renală;
 - o Șoc;
- Hemoragie;
- Afecțiuni ale celulelor sanguine (inclusiv trombocitopenie indusă de heparină [TIH]);
- Hipotensiune/hipertensiune arterială;
- Infecție;
- Grețuri și vărsături;
- Palpitații, amețea și sincopă;
- Dureri toracice;
- Febră;
- Dureri;
- Deces.

Evenimentele adverse asociate cu administrarea orală clinică de Everolimus în doze variind de la 1,5 mg până la 10 mg pe zi se regăsesc în Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și pe etichetele medicamentului¹. Riscurile descrise mai jos includ evenimente adverse asociate relevante pentru populația cardiacă, prezentate în secțiunile privind contraindicațiile, avertizările și măsurile de precauție ale prospectelor/RCP-urilor pentru Everolimus și/sau observate la incidențe ≥ 10 % în cadrul studiilor clinice cu Everolimus administrat oral pentru diferite indicații. Vă rugăm să consultați RCP-urile și etichetele medicamentului¹ pentru informații mai detaliate și pentru evenimente adverse mai puțin frecvente.

- Dureri abdominale;
- Anemie;
- Angioedem (risc crescut la utilizarea concomitentă cu inhibitorii ai enzimelor convertitoare de angiotensină [ACE]);
- Evenimente trombotice arteriale;
- Hemoragie și coagulopatie (inclusiv sindrom hemolitic uremic [HUS], purpură trombotică trombocitopenică [TTP] și microangiopatie trombotică) - risc crescut la utilizarea concomitentă cu ciclosporină;
- Constipație;
- Tuse;
- Diabet zaharat;

- Diaree;
- Dispnee;
- Toxicitate embrio-fetală;
- Eritem;
- Eritrodermie;
- Cefalee;
- Tulburări arteriale hepatice (HAT);
- Tulburări hepatice (inclusiv hepatită și icter);
- Hipersensibilitate la substanța activă Everolimus sau la alți derivați de rapamicină;
- Hipertensiune;
- Infecție (infecții bacteriene, fungice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecții cu patogeni oportuniști). La pacienții tratați cu Everolimus administrat oral au fost raportate nefropatie asociată cu Poliovirus (PVAN), leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) asociată cu virusul JC, infecții fatale și septicemie.
- Tromboză venoasă și tromboză arterială renală;
- Modificări ale valorilor analizelor de laborator (niveluri ridicate ale creatininei serice, proteinurie, hipokalemie, hiperkalemie, hiperglicemie, dislipidemie inclusiv hipercolesterolemie și hipertigliceridemie; teste anormale ale funcției hepatice; niveluri scăzute ale hemoglobinei, limfocitelor, neutrofililor și trombocitelor);
- Limfom și cancer de piele;
- Infertilitate masculină;
- Tulburări menstruale;
- Greăță;
- Nefrototoxicitate (în asociere cu ciclosporină);
- Pneumonită neinfecțioasă (inclusiv afecțiune pulmonară interstțială);
- Ulcerații bucale;
- Dureri;
- Pancreatită;
- Efuziune pericardică;
- Edem periferic;
- Efuziune pleurală;
- Pneumonie;
- Pirexie;
- Erupție cutanată;
- Insuficiență renală;
- Infecție a căilor respiratorii superioare;
- Infecție a tractului urinar;
- Tromboembolism venos;
- Vărsături;
- Complicații de vindecare a rănilor (inclusiv infecții ale plăgilor și limfocel).

12.0 RAPORTAREA EVENIMENTELOR ADVERSE

Utilizatorul și/sau pacientul trebuie să raporteze orice incident grav care a avut loc în legătură cu sistemul de stent coronarian impregnat cu Everolimus XIENCE PRO[®] S către producător și autoritatea competentă a statului membru european în care este stabilit utilizatorul și/sau pacientul.

13.0 REZUMATUL INFORMAȚIILOR PRIVIND SIGURANȚA ȘI PERFORMANȚELE CLINICE

Un rezumat al siguranței și performanțelor clinice (SSCP) pentru acest dispozitiv este disponibil pe sit-ul <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Căutați dispozitivul utilizând UDI-DI de bază furnizat în Tabelul 1-1. Aceasta este locația SSCP după lansarea bazei de date europene privind dispozitivele medicale (EUDAMED).

14.0 SELECȚIA ȘI TRATAMENTUL PACIENȚILOR

14.1 Individualizarea tratamentului

Înainte de a utiliza un dispozitiv din seria sistemelor EECSS XIENCE™, ar trebui analizate pentru fiecare pacient în parte riscurile și beneficiile descrise mai sus. Factorii de selecție a pacienților care trebuie evaluați includ și o analiză a riscului legal de tratamentul cu antiagregante plachetare. Trebuie acordată o atenție deosebită pacienților diagnosticați recent cu gastrită activă sau cu ulcer peptic.

Antiagregante plachetare trebuie utilizate împreună cu EECSS XIENCE, conform liniilor directoare ale American College of Cardiology, American Heart Association, și liniilor directoare ale Society for Cardiovascular Angiology and Interventions (ACC/AHA/SCAI) și European Society of Cardiology (ESC). În practica curentă, medicii ar trebui să utilizeze informațiile din marea masă de dovezi clinice privind stenturile XIENCE, alături de literatura de specialitate actuală referitoare la stenturile impregnate medicamentos, liniile directoare actuale și de nevoile specifice ale fiecărui pacient în parte, pentru a stabili care este tratamentul antiagregant plachetar/anticoagulant specific care trebuie să fie urnat de pacienții acestora.

Ar trebui urmate și sunt recomandate liniile directoare actuale pentru întreruperea tratamentului antiagregant plachetar dual (DAPT). Decizia de a întrerupe sau de a nu mai continua DAPT este responsabilitatea medicului curant, luând în calcul starea individuală a pacientului. În cazul în care o întrerupere sau o necontinutare neprevăzută a DAPT este necesară în orice moment după minim o lună de la implantarea stentului coronarian XIENCE, decia dintr-o perioadă de doi ani de teste clinice coronariene XIENCE indică rate reduse de tromboză de stent și că nu s-a observat un risc crescut de tromboză de stent. În plus, seria de stenturi XIENCE a dovedit rate scăzute de tromboză de stent de la 1–6 luni, la pacienții cu HBR în cadrul unui tratament DAPT de 1 lună (de până la 28 de zile) post-ICP.

Este foarte important ca pacientul să respecte întotdeauna recomandările de tratament antiagregant plachetar post-procedural. Întreruperea prematură a medicajei antiagregante plachetare prescrise ar putea avea ca rezultat creșterea riscului de tromboză, infarct miocardic sau deces. Dacă înainte de ICP se anticipează necesitatea efectuării unei proceduri chirurgicale sau dentare care necesită întreruperea prematură a tratamentului antiagregant plachetar, medicul care urmează să efectueze intervenția ar trebui să analizeze cu atenție împreună cu pacientul dacă stentul impregnat medicamentos și tratamentul antiagregant plachetar asociat recomandat reprezintă opțiunea adecvată pentru ICP. În cazul în care după ICP este recomandată efectuarea unei proceduri chirurgicale sau dentare, riscurile și beneficiile acestei proceduri trebuie analizate ținându-se seama de riscurile posibile asociate întreruperii premature a tratamentului antiplachetar.

Pacienții care necesită întreruperea prematură a tratamentului antiagregant plachetar ca urmare a unei sângărări active semnificative trebuie monitorizați atent pentru evenimente cardiace, iar după stabilizare trebuie reînecup cât mai curând cu putință tratamentul antiagregant plachetar, decizia aparținând în întregime medicilor lor curanți.

¹ Certican® RCP UIC, Afinitor® RCP UIC, Votubia® RCP UIC, Afinitor® etichetă US și Zortress® etichetă US. Consultați www.MHRA.gov.uk, www.europa.eu și www.fda.gov pentru cele mai recente versiuni ale acestor RCP-uri/etichete.

15.0 INFORMAȚII PENTRU UZUL CLINICIENILOR

15.1 Verificarea înainte de utilizare

1. Verificați cu atenție pachetul steril înainte de a-l deschide și verificați dacă nu există deteriorări ale barierei sterile. Nu utilizați dacă a fost compromisă integritatea ambalajului steril.
2. Nu utilizați după data „Valabil până la”.
3. Deschideți punga din folie și scoateți punga interioară.
- Notă:** suprafața exterioră a pungii interioare NU este sterilă. Deschideți punga interioară și treceți sau introduceți produsul în câmpul steril folosind o tehnică aseptică.
4. Înainte de a utiliza sistemul EECSS XIENCE PRO™ S, scoateți cu grijă sistemul din ambalaj și verificați dacă prezintă îndoiri, răscuiri și alte semne de deteriorare. Verificați ca stentul să nu fie poziționat în afara marcărilor radioopace ale balonașului. A nu se utiliza în cazul în care se observă defecte. Totuși, nu manipulați, nu atingeți și nu manevrați stentul, întrucât acest lucru poate să ducă la deteriorarea învelișului, la contaminarea sau dislocarea stentului din balonaș de amplasare.

Notă: în orice moment în timpul utilizării EECSS XIENCE PRO^S, dacă axul proximal din golf inoxidabil a fost îndoit sau innodat, nu continuați să utilizați cateterul.

15.2 Materiale necesare

- Teacă arterială corespunzătoare;
- Cateter(e) de ghidare adecvat(e);
- 2-3 seringi (10–20 cc);
- 1.000 u/500 cc de soluție salină normală heparinizată (HepNS);
- Valvă hemostatică rotativă cu un diametru interior minim adecvat (2,44 mm [0,096 in]);
- Fir de ghidare de 0,36 mm (0,014 in) x 175 cm (lungimea minimă);
- Dispozitiv de rotire;
- Dispozitiv de introducere a firului de ghidare;
- Substanță de contrast diluată 1:1 soluție salină heparinizată;
- Dispozitiv de umflare;
- Balonaș de angioplastie pentru pre-dilatare de dimensiune corespunzătoare;
- Balonaș de angioplastie non-standard pentru post-dilatare de dimensiune corespunzătoare;
- Robinet cu trei căi;
- Medicamente anticoagulante și antiagregante plachetare corespunzătoare.

15.3 Pregătirea

15.3.1 Îndepărtarea ambalajului

Notă: punga din folie nu este o barieră sterilă. Punga cu antet din interiorul pungii din folie constituie bariera sterilă. Trebuie considerat stent numai conținutul pungii interioare. Suprafața exterioră a pungii interioare NU este sterilă.

1. Scoateți cu atenție sistemul de amplasare din tubul de protecție în vederea pregătirii acestuia. Atunci când utilizați un sistem de schimbare rapidă (RX), nu răscuțiți și nu îndoiți hipotubul în timpul extragerii.
2. Extrageți mandrinal produsului și teaca de protecție a stentului prin prinderea cateterului imediat proximal de stent (la nivelul zonei proximale de fixare a balonașului), iar cu cealaltă mână prindeți protecția stentului și extrageți ușor în sens distal. Dacă se întâmplă o rezistență neobișnuită în timpul extragerii mandrinalui și a tecii stentului, nu utilizați acest produs și înlocuiți-l cu un altul. Pentru dispozitivele neutilizate, urmați procedura de returnare a produsului.

15.3.2 Spălarea lumenului firului de ghidare

1. Irigați lumenul pentru firul de ghidare cu SFHe până când lichidul iese prin incizura de ieșire a firului de ghidare.

Notă: evitați manevrarea stentului când spălați lumenul pentru firul de ghidare deoarece acest lucru poate afecta amplasarea stentului pe balonaș.

15.3.3 Pregătirea sistemului de amplasare

1. Pregătiți un dispozitiv de umflare/o seringă cu substanță de contrast diluată.
2. Atașați un dispozitiv de umflare/o seringă la robinet; atașați-/atașați la orificiul de umflare al produsului. Nu îndoiți hipotubul produsului atunci când conectați dispozitivul de umflare/seringa.
3. Cu vârful îndreptat în jos, orientați sistemul de amplasare în poziție verticală.
4. Deschideți robinetul către sistemul de amplasare; aplicați presiune negativă timp de 30 de secunde; reveniți la presiune neutră pentru umplerea cu substanță de contrast.
5. Închideți robinetul către sistemul de amplasare; evacuați tot aerul din dispozitivul de umflare/seringă.
6. Repetați pașii de la 3 la 5 până când este eliminat tot aerul. Nu utilizați produsul dacă bulele de aer persistă.
7. Dacă a fost utilizată o seringă, atașați la robinet un dispozitiv de umflare pregătit.
8. Deschideți robinetul către sistemul de amplasare.
9. Lăsați-l în poziție neutră.

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

Notă: dacă se observă aer în interiorul axului, repetați pașii de la 3 până la 5 din Secțiunea 15.3.3 Pregătirea sistemului de amplasare, pentru a preveni desfășurarea neuniformă a stentului.

15.4 Procedura de amplasare

1. Pregătiți zona de acces vascular în conformitate cu practica standard.
2. Decizia de a dilata în prealabil leziunea cu un balonaș de dimensiuni adecvate ar trebui să se bazeze pe caracteristicile pacientului și ale leziunii. **Dacă se efectuează pre-dilatarea**, limitați lungimea pre-dilatării cu balonașul ACP pentru a evita crearea unei zone de leziune vasculară aflată în afara marginilor stentului XIENCE PRO^S.
3. Pentru leziunile lungi, dimensionați stentul în funcție de diametrul celei mai distale porțiuni a vasului.

Notă: dacă trebuie să alegeți între două diametre de stent pentru leziuni strânse, optați pentru stentul cu cel mai mic diametru și umflați. Pentru informații privind conformitatea, consultați eticheta produsului.

4. Mențineți o presiune neutră la nivelul dispozitivului de umflare atașat sistemului de amplasare. Deschideți la maximum valva hemostatică rotativă.
5. Introduceți retrograd sistemul de amplasare peste porțiunea proximală a firului de ghidare, menținând poziția firului de ghidare pe toată lungimea leziunii țintă.

6. Înaintați cu grijă sistemul de amplasare în cateterul de ghidare și peste firul de ghidare până la leziunea țintă. Când utilizați un sistem de schimbare rapidă (RX), aveți grijă să mențineți hipotubul drept. Asigurați stabilitatea cateterului de ghidare înainte de avansarea sistemului de stent în artera coronară.

Notă: dacă întâmpinați o rezistență neobișnuită înainte ca stentul să iasă din cateterul de ghidare, nu forțați trecerea. Rezistența poate să indice o problemă, iar aplicarea unei forțe excesive poate să provoace deteriorarea sau dislocarea stentului. Mențineți plasarea firului de ghidare de-a lungul leziunii și extrageți în bloc sistemul de amplasare și cateterul de ghidare.

7. Înaintați sistemul de amplasare peste firul de ghidare până la leziunea țintă sub control fluoroscopic direct. Utilizați marcărele radioopace ale balonașului pentru a confirma stentul peste leziune. Efectuați angiografia pentru a poziționa poziția stentului. Dacă poziția stentului nu este cea optimă, acesta ar trebui să fie reпозиționat sau extras cu grijă (consultați Secțiunea 15.6 Procedura de extragere). Marcărele balonașului indică atât marginile stentului, cât și umerii balonașului. Nu expandați stentul dacă acesta este poziționat în mod corespunzător la nivelul leziunii țintă.

Notă: dacă se impune extragerea unui sistem de stent înainte de desfășurarea stentului, asigurați-vă de poziționarea coaxială a cateterului de ghidare față de sistemul de amplasare a stentului și retrageți cu grijă sistemul de amplasare a stentului în cateterul de ghidare. În cazul în care se întâmplă o rezistență neobișnuită în orice moment pe parcursul retragerii stentului spre cateterul de ghidare, sistemul de amplasare a stentului și cateterul de ghidare trebuie retrase în bloc. Această procedură ar trebui să fie efectuată sub vizualizare fluoroscopică directă.

8. Închideți strâns valva hemostatică rotativă. Stentul este acum pregătit pentru a fi desfășurat.

15.5 Procedura de desfășurare

ATENȚIE: consultați Tabelul 1-3: Specificațiile *in vitro* ale dispozitivului pentru informații despre diametrul stentului, presiunea nominală și PSE.

1. Înainte de desfășurări, reconfirmați poziția corectă a stentului față de leziunea țintă, folosind marcărele radioopace ale balonașului.
2. Desfășurați lent stentul prin creșterea treptată a presiunii din sistemul de amplasare, în incremente de 2 atm la fiecare 5 secunde, până când stentul este complet expandat. Expandăți complet stentul prin umflarea cel puțin până la presiunea nominală. În general, practica acceptată vizează o presiune inițială de desfășurare care ar duce la realizarea unui raport al diametrului interior al stentului de 1,1 ori diametrul vasului sanguin de referință.
3. Pentru leziunile lungi, dimensionați stentul în funcție de diametrul celei mai distale porțiuni a vasului și expandați-l cel puțin până la presiunea nominală. Mențineți presiunea timp de 30 de secunde. Dacă este necesar, sistemul de amplasare poate să fie represurizat sau presurizat suplimentar pentru a se asigura aplicarea completă a stentului pe perețele arterei.
4. Mențineți presiunea timp de 30 de secunde pentru expandarea completă a stentului. Ar trebui să fie folosit controlul fluoroscopic pe parcursul expandării stentului pentru a evalua în mod corespunzător diametrul optim al stentului în comparație cu diametrele porțiunilor proximale și distale ale arterei coronare native (diametre vasculare de referință). Expandarea optimă a stentului și aplicarea sa corespunzătoare presupun ca stentul să se afle în contact integral cu perețele arterei.

Notă: consultați Secțiunea 15.6 Procedura de extragere pentru instrucțiuni privind retragerea sistemului de amplasare a stentului.

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

Notă: nu depășiți presiunea PSE indicată pe etichetă de 16 atm (1.621 kPa).

6. Acoperiți complet întreaga leziune și suprafața tratată cu balonaș (inclusiv disecțiile) cu stentul XIENCE PRO^S, permițând acoperirea adecvată cu stent a țesutului sănătos proximal și distal față de leziune.
7. Dezumflați balonașul prin aplicarea de presiune negativă asupra dispozitivului de umflare timp de 30 de secunde. Verificați dezumflarea completă a balonașului înainte de a încerca să deplășați sistemul de amplasare. Dacă întâmpinați o rezistență neobișnuită în timpul retragerii sistemului de amplasare a stentului, acordați o atenție specială poziției cateterului de ghidare.

Notă: Consultați Secțiunea 15.6 Procedura de extragere pentru instrucțiuni privind retragerea sistemului de amplasare a stentului.

8. Confirmați amplasarea și desfășurarea stentului, folosind tehnicile angiografice standard. Pentru rezultate optime, întregul segment arterial stenozat ar trebui să fie acoperit de stent. Utilizați controlul fluoroscopic în timpul expandării stentului pentru a evalua în mod corespunzător diametrul optim al stentului expandat în comparație cu diametrele porțiunilor proximale și distale ale arterei coronare. O expandare optimă presupune ca stentul să se afle în contact integral cu perețele arterei. Contactul stentului cu perețele ar trebui să fie verificat printr-o procedură de angiografie, ecografie intravasculară (IVUS) sau tomografie cu coerență optică (OCT) de rutină.
9. Dacă mărimea stentului amplasat continuă să fie inadecvată în raport cu diametrul vasului sanguin de referință, se poate utiliza un balonaș mai mare pentru desfășurarea suplimentară a stentului. În cazul în care aspectul angiografic inițial este suboptim, stentul poate să fie expandat suplimentar prin utilizarea unui cateter de dilatare cu balonaș non-standard, de dimensiuni reduse și presiune înaltă. Dacă este necesar, segmentul stentat ar trebui să fie retraversat cu grijă cu un fir de ghidare prolapsat pentru a se evita modificarea geometriei stentului. Stenturile desfășurate nu ar trebui să fie lăsate dilatate incomplet.

ATENȚIE: Nu dilatați stentul peste limitele prezentate mai jos.

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

10. Dacă este nevoie de mai mult de un stent XIENCE PRO^S pentru acoperirea leziunii și a suprafețelor tratate cu balonaș, se recomandă ca, pentru a evita potențialele restenoziări ale spațiilor intermediare, stenturile să fie suprapuse în mod corespunzător. Pentru a vă asigura că nu există spații intermediare între stenturi, benzile de marcare ale balonașului celui de-al doilea stent XIENCE PRO^S ar trebui să fie poziționate în interiorul stentului desfășurat înainte de expandare.
11. Reconfirmați poziția stentului și rezultatele angiografice. Repetați umflările până la desfășurarea optimă a stentului.

15.6 Procedura de extragere

Retragerea cateterului de amplasare a stentului din stentul desfășurat:

1. Dezumflați balonașul prin aplicarea de presiune negativă asupra dispozitivului de umflare. Dezumflarea balonașelor mai mari și mai lungi va dura mai mult timp (până la 30 de secunde), comparativ cu balonașele mai mici și mai scurte. Confirmați sub control fluoroscopic dezumflarea balonașului și așteptați încă 10–15 secunde.

2. Setati dispozitivul de umflare la o presiune „negativă” sau „neutră”.
3. Stabilizați cateterul de ghidare imediat în afara ostiumului sinusului coronar și fixați-l pe poziție. Mențineți poziția firului de ghidare de-a lungul segmentului de stent.
4. Extrageți cu atenție sistemul de amplasare a stentului aplicând o presiune lentă și constantă.
5. Închideți strâns valva hemostatică rotativă.

Dacă se întâmplă rezistență în timpul procedurii de retragere a cateterului de amplasare a stentului, parcurgeți pașii de mai jos pentru îmbunătățirea reînfrăurării balonașului:

- Umflați din nou balonașul la presiunea nominală.
- Repetați etapele 1–5 de mai sus.

După retragerea sistemului de amplasare a stentului; confirmarea desfășurării stentului:

1. Confirmați amplasarea și desfășurarea stentului cu ajutorul tehnicilor angiografice standard. Pentru rezultate optime, întregul segment arterial stenozat ar trebui să fie acoperit de stent. Utilizați controlul fluoroscopic în timpul expandării stentului pentru a evalua în mod corespunzător diametrul optim al stentului expandat în comparație cu diametrele porțiunilor proximale și distale ale arterei coronare. O expandare optimă presupune ca stentul să se afle în contact integral cu perețele arterei. Contactul stentului cu perețele ar trebui să fie verificat printr-o procedură de angiografie, ecografie intravasculară (IVUS) sau tomografie cu coerență optică (OCT) de rutină.
2. Dacă este nevoie de mai mult de un stent XIENCE PRO^S pentru acoperirea leziunii și a suprafețelor tratate cu balonaș, se recomandă ca, pentru a evita potențialele restenoziări ale spațiilor intermediare, stenturile să fie suprapuse în mod corespunzător.
3. Pentru a vă asigura că nu există spații intermediare între stenturi, benzile de marcare ale balonașului celui de-al doilea stent XIENCE PRO^S ar trebui să fie poziționate în interiorul stentului desfășurat înainte de expandare.
4. Reconfirmați poziția stentului și rezultatele angiografice în vederea evaluării zonei stentate. Repetați umflările până la desfășurarea optimă a stentului. Dacă este necesar o dilatare suplimentară, asigurați-vă de faptul că diametrul final al stentului corespunde diametrului vasului sanguin de referință. Asigurați-vă că perețele stentului se află în contact cu perețele arterei.

15.7 Dilatarea segmentelor stentate după desfășurare

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

ATENȚIE: nu dilatați stentul peste limitele indicate în Secțiunea 15.5 Procedura de desfășurare.

15.8 Cardul implantului pacientului

Medicul sau centrul de îngrijire a sănătății trebuie să parcurgă următoarele etape pe cardul de implant al pacientului:

- Completați identificarea pacientului (partea din față a cardului), informațiile despre centrul de sănătate sau despre medic, adresa și numărul de contact și data implantării pe cardul de implant (partea din spate a cardului).
- Aplicați pe card autocetolele de pe eticheta produsului.

Pacientului i se va furniza **întregul** card de implant al pacientului înainte de a fi externat.

16.0 SERIA SPIRIT și XIENCE DE STUDII CLINICE

EECSS XIENCE PRO™ S se bazează pe dispozitivele omologate EECSS XIENCE V™, EECSS XIENCE PRIME™, EECSS XIENCE Expedition™ și EECSS XIENCE Alpine™.

EECSS XIENCE PRO^S utilizează o platformă de stent similară, formula de împregnare medicamentoasă identică, bază medicamentoasă similară, conținut total nominal de medicamente similar și materiale identice din care este confecționat balonașul cu stent ca și EECSS XIENCE PRIME, EECSS XIENCE Expedition și EECSS XIENCE Alpine.

EECSS XIENCE PRO^S diferă de EECSS XIENCE Alpine în ceea ce privește sistemul de amplasare a stentului. Sistemul de amplasare a stentului XIENCE PRO^S utilizează același principiu de operare și aceleași materiale ca alte sisteme de stent Abbott RX și catetere de dilatare coronariană.

Comparativ cu EECSS XIENCE V și EECSS XIENCE PRIME, EECSS XIENCE PRO^S are aceeași specificație de securitate a stentului, aceeași implantare a stentului pe balonaș între marcărele balonașului, un profil similar de intrare a vârfului și o lungime concă similară pentru dimensiuni ale stentului XIENCE PRO^S de până la 28 mm lungime. Pe baza naturii identice a modelului stentului XIENCE PRO^S cu stenturile XIENCE PRIME și XIENCE V, se poate presupune că performanța EECSS XIENCE PRO^S va fi similară cu cea a stenturilor XIENCE V și XIENCE PRIME. De aceea, datele provenite din studiile clinice pentru stenturile XIENCE V și XIENCE PRIME sunt prezentate pe scurt în această secțiune.

16.1 Studii clinice pre-comercializare

Siguranța și eficacitatea principale ale stentului XIENCE V au fost stabilite în urma unei serii de studii clinice pre-comercializare. SPIRIT III RCT a fost studiul clinic randomizat (RCT) pivot ce a stabilit non-inferioritatea stentului XIENCE V în raport cu stentul TAXUS® Express® (stentul TAXUS). Studiul SPIRIT IV reprezintă o evaluare prospectivă, randomizată, controlată activ, simplu orb, multicentrică a stentului XIENCE V comparativ cu stentul TAXUS Express (stentul TAXUS) în tratarea a până la trei leziuni de *novo* cu o lungime ≤ 28 mm în arterele coronare native cu diametru al vasului de referință RVD ≥ 2,5 mm și ≤ 4,25 mm. Studiul SPIRIT IV a stabilit superioritatea stentului XIENCE V față de stentul TAXUS Express. Registrul SPIRIT Small Vessel (SV) este un studiu multicentric de înregistrare în SUA, prospectiv, în regim deschis, cu un singur grup ce a stabilit siguranța și eficacitatea stentului XIENCE V cu diametrul de 2,25 mm. SPIRIT PRIME este un studiu clinic multicentric nerandomizat, prospectiv, în regim deschis, cu două grupuri de studiu, ce a utilizat dimensiunea de bază a sistemelor de stent XIENCE PRIME și XIENCE PRIME LL și a stabilit siguranța și eficacitatea stenturilor XIENCE PRIME și XIENCE PRIME LL. Tabelule 16.1–16.1-4 prezintă planul studiilor, rezultatele angiografice (pentru studiile ce au necesitat monitorizare angiografică) și rezultatele clinice principale la 1 an și respectiv de la cel mai recent consult de urmărire.

Tabelul 16.1-1: Structura studiilor clinice din seria SPIRIT și XIENCE V (pre-comercializare)					
	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	Registru SPIRIT Small Vessel	Studiu clinic SPIRIT PRIME	
				Registru pentru dimensiuni de bază	Registru pentru leziuni lungi
Tip/plan de studiu	• Multicentric • Randomizat • Simplu orb • Cu comparator activ	• Multicentric • Randomizat • Simplu orb • Cu comparator activ	• Multicentric • În regim deschis • Cu un singur grup	• Multicentric • În regim deschis • Cu un singur grup	• Multicentric • În regim deschis • Cu un singur grup
Număr de subiecți înscrși	Total: 1.002 XIENCE V: 668 TAXUS Express Grup de control: 334	Total: 3.690 XIENCE V: 2.460 TAXUS Express Grup de control: 1.230 ¹	Total: 150 XIENCE V 2,25 mm	Total: 400 XIENCE PRIME	Total: 100 XIENCE PRIME
Tratament	Până la două leziuni <i>de novo</i> în vase epicardice diferite	Până la trei leziuni <i>de novo</i> , maximum două leziuni pentru un vas epicardic	Până la două leziuni <i>de novo</i> în vase epicardice diferite	Până la două leziuni <i>de novo</i> în vase epicardice diferite	Până la două leziuni <i>de novo</i> în vase epicardice diferite
Dimensiuni ale leziunii	RVD: ≥ 2,5 ≤ 3,75 mm Lungime: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm ² Lungime: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,25 ≤ 2,50 mm Lungime: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Lungime: ≤ 22 mm	XIENCE PRIME CS: RVD: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Lungime: ≤ 22 mm XIENCE PRIME LL: RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm Lungime: > 22 mm și ≤ 32 mm
Criteriu principal	Pierdere tardivă intra-segmentară la 240 de zile	Insuficiență la nivelul leziunii țintă determinată de ischemie la 1 an (rata compozită a deceselor cardiace, IM al vasului țintă sau TLR determinată de ischemie)	TLF (insuficiență la nivelul leziunii țintă) la 1 an	TLF (insuficiență la nivelul leziunii țintă) la 1 an	TLF (insuficiență la nivelul leziunii țintă) la 1 an
Criteriu co-primar	TVF la 270 de zile	Nu există	Nu există	Nu există	Nu există
Urmărire clinică	30, 180, 240, 270 de zile, 1 până la 5 ani	30, 180, 270 de zile, 1 până la 3 ani	30, 240 de zile, 1 până la 3 ani	30, 180 de zile, 1 până la 3 ani	30, 180 de zile, 1 până la 3 ani
Urmărire angiografică	240 de zile (N = 564)	Nu există	240 de zile (N = 69)	Nu există	Nu există

¹ În grupul aferent stentului TAXUS, a existat 1 subiect căruia i s-a administrat 1 stent TAXUS¹ Liberté¹.
² RVD ≥ 2,5 mm și ≤ 3,75 mm și dimensiuni ale stentului de până la 3,5 mm, până când stentul TAXUS de 4,0 mm va fi disponibil în comerț.

Tabelul 16.1-3: Rezultatele clinice principale după o perioadă de 1 an ale studiilor clinice din seria SPIRIT (pre-comercializare)							
	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT Small Vessel	Studiu clinic SPIRIT PRIME	
	XIENCE V (N = 2.458)	TAXUS (N = 1.229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)		Registru pentru dimensiuni de bază (N = 401)	Registru pentru leziuni lungi (N = 104)
TLF	4,0 % (97/2.416)	6,8 % (81/1.195)	5,3 % (35/655)	9,7 % (31/319)	8,1 % (11/136)	4,5 % (18/399)	7,7 % (8/104)
TVF	5,5 % (134/2.416)	7,7 % (92/1.195)	8,5 % (56/655)	11,6 % (37/319)	11,0 % (15/136)	Nu este cazul	Nu este cazul
EACM	4,1 % (98/2.416)	6,9 % (82/1.195)	6,0 % (39/655)	10,3 % (33/319)	8,1 % (11/136)	4,5 % (18/399)	7,7 % (8/104)
Total decese	1,0 % (25/2.416)	1,3 % (15/1.195)	1,2 % (8/657)	1,3 % (4/320)	1,5 % (2/136)	0,8 % (3/399)	1,0 % (1/104)
Deces cardiac	0,4 % (10/2.416)	0,4 % (5/1.195)	0,8 % (5/657)	0,9 % (3/320)	1,5 % (2/136)	0,3 % (1/399)	0,0 % (0/104)
IM	1,9 % (45/2.416)	3,1 % (37/1.195)	2,7 % (18/655)	4,1 % (13/319)	1,5 % (2/136)	1,8 % (7/399)	4,8 % (5/104)
Deces cardiac sau IM	2,2 % (54/2.416)	3,3 % (39/1.195)	3,4 % (22/655)	4,7 % (15/319)	2,9 % (4/136)	2,0 % (8/399)	4,8 % (5/104)
TLR determinată de ischemie	2,3 % (56/2.416)	4,6 % (55/1.195)	3,4 % (22/655)	5,6 % (18/319)	5,1 % (7/136)	2,5 % (10/399)	2,9 % (3/104)
TVR determinată de ischemie, non TL	2,2 % (54/2.416)	2,4 % (29/1.195)	3,2 % (21/655)	4,7 % (15/319)	5,9 % (8/136)	2,8 % (11/399)	2,9 % (3/104)
Tromboză de stent							
ARC (stabilită/probabilă)	0,29 % (7/2.391)	1,10 % (13/1.181)	0,9 % (6/650)	0,6 % (2/316)	1,5 % (2/136)	0,5 % (2/399)	0,0 % (0/104)
ARC (stabilită)	0,3 % (6/2.385)	0,8 % (10/1.183)	0,8 % (5/650)	0,3 % (1/317)	0,7 % (1/138)	0,5 % (2/399)	0,0 % (0/104)

Note:
– Toate numerele din tabel reprezintă numere de subiecți. Subiecții sunt luați în calcul numai o singură dată pentru fiecare eveniment și perioadă de timp.
– Perioada de 1 an include perioada de monitorizare (365 + 28 de zile) pentru toate studiile.
– TLF include decesele cardiace, IM atribuite vaselor țintă și TLR determinate de ischemie. SPIRIT SV și PRIME au utilizat definiția TLR diagnosticate clinic în defavoarea TLR determinate de ischemie.
– TVF (insuficiența vasului țintă) include decesele cardiace, IM, TLR și TVR determinate de ischemie, leziuni non-țintă. SPIRIT SV și PRIME au utilizat definiția TLR și TVR diagnosticate clinic în defavoarea definiției TLR și TVR determinate de ischemie, ce a fost utilizată la SPIRIT II, SPIRIT III și SPIRIT IV.
– EACM (evenimente adverse majore cardiace) include decesele cardiace, IM și TLR determinate de ischemie.

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

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

Tabelul 16.1-4: Rezultatele clinice principale ale celui mai recent consult de urmărire pentru studiile clinice din seria SPIRIT (pre-comercializare)

	SPIRIT IV 3 ani		SPIRIT III RCT 5 ani		SPIRIT Small Vessel 2 ani	Studiu clinic SPIRIT PRIME 1 an	
	XIENCE V (N = 2.458)	TAXUS (N = 1.229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	XIENCE V 2,25 mm (N = 144)	Registru pentru dimensiuni de bază (N = 401)	Registru pentru leziuni lungi (N = 104)
TLF	9,5 % (223/2.348)	11,9 % (138/1.158)	13,4 % (81/605)	20,6 % (59/286)	8,3 % (11/133)	4,5 % (18/399)	7,7 % (8/104)
TVF	13,3 % (312/2.348)	14,5 % (168/1.158)	20,3 % (123/605)	26,6 % (76/286)	12,0 % (16/133)	Nu este cazul	Nu este cazul
EACM	9,8 % (231/2.348)	12,3 % (142/1.158)	14,4 % (87/605)	22,0 % (63/286)	8,3 % (11/133)	4,5 % (18/399)	7,7 % (8/104)
Total decese	3,4 % (81/2.348)	5,2 % (60/1.158)	6,0 % (37/621)	10,3 % (31/300)	1,5 % (2/133)	0,8 % (3/399)	1,0 % (1/104)
Deces cardiac	1,4 % (34/2.348)	1,9 % (22/1.158)	2,7 % (17/621)	4,3 % (13/300)	1,5 % (2/133)	0,3 % (1/399)	0,0 % (0/104)
IM	3,1 % (73/2.348)	4,7 % (55/1.158)	4,6 % (28/605)	7,0 % (20/286)	1,5 % (2/133)	1,8 % (7/399)	4,8 % (5/104)
Deces cardiac sau IM	4,5 % (105/2.348)	7,1 % (70/1.158)	7,1 % (43/605)	11,2 % (32/286)	3,0 % (4/133)	2,0 % (8/399)	4,8 % (5/104)
TLR determinată de ischemie	6,3 % (148/2.348)	7,9 % (92/1.158)	8,9 % (54/605)	12,9 % (37/286)	5,3 % (7/133)	2,5 % (10/399)	2,9 % (3/104)
TVR determinată de ischemie, non TL	5,6 % (132/2.348)	5,4 % (63/1.158)	8,8 % (53/605)	11,9 % (34/286)	6,8 % (9/133)	2,8 % (11/399)	2,9 % (3/104)
Tromboză de stent							
ARC (stabilită/probabilă)	0,62 % (14/2.263)	1,73 % (19/1.098)	1,5 % (9/582)	1,9 % (5/268)	1,5 % (2/132)	0,5 % (2/399)	0,0 % (0/104)
ARC (stabilită)	0,49 % (11/2.263)	1,28 % (14/1.098)	1,2 % (7/582)	0,7 % (2/268)	0,8 % (1/132)	0,5 % (2/399)	0,0 % (0/104)

Note:

- Toate numerele din tabel reprezintă numere de subiecți. Subiecții sunt luați în calcul numai o singură dată pentru fiecare eveniment și perioadă de timp.
- Datele includ perioada de monitorizare + 28 de zile pentru toate studiile.
- TLF include decesele cardiace, IM atribuite vaselor țintă și TLR determinate de ischemie. SPIRIT SV și PRIME au utilizat definiția TLR diagnosticate clinic în defavoarea TLR determinate de ischemie.
- TVF (insuficiența vasului țintă) include decesele cardiace, IM, TLR și TVR determinate de ischemie, leziuni non-țintă.
- EACM (evenimente adverse majore cardiace) include decesele cardiace, IM și TLR determinate de ischemie.

16.2 Studii clinice post-comercializare

Studiul XIENCE V USA este un studiu prospectiv, multicentric, cerut de către FDA, desfășurat post-comercializare, în vederea evaluării siguranței și eficienței continue a EECSS XIENCE V în circumstanțe reale după comercializarea în SUA, precum și pentru sprijinirea inițiativei FDA în ceea ce privește tratamentul DAPT. Obiectivul studiului SPIRIT V Single Arm Study (SAS) a fost acela de a continua evaluarea performanțelor EECSS XIENCE V în tratarea pacienților cu leziuni *de novo* ale arterelor coronare. XIENCE V India este un registru prospectiv, deschis, multicentric, observațional, cu un singur grup, desfășurat în vederea evaluării siguranței și eficienței continue a EECSS XIENCE V pe parcursul utilizării comerciale în circumstanțe reale în India. Tabelele 16.2-1–16.2-2 prezintă structura studiilor clinice, rezultatele clinice principale la 1 an și, respectiv, de la cel mai recent consult de urmărire.

Rezultatele acestor studii clinice post-comercializare demonstrează siguranța și eficacitatea EECSS XIENCE V în condiții reale. În plus, EECSS XIENCE V a îmbunătățit parametrii raportați de pacienți (inclusiv o mai bună calitate a vieții, frecvența redusă a crizelor de angină, stabilitatea îmbunătățită a anginei și diminuarea limitărilor fizice) la 6 luni, iar îmbunătățirile au persistat timp de 1 an în cazul pacienților cu afecțiuni coronariene.

Tabelul 16.2-1: Structura studiilor clinice din seria SPIRIT și XIENCE V (post-comercializare)

	Cohorta XIENCE V USA faza I	Cohorta XIENCE V USA monitorizare pe termen lung	Cohorta XIENCE V USA AV-DAPT	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India
Tip/plan de studiu	- Multicentric - Prospectiv - Cu un singur grup	- Multicentric - Prospectiv - Cu un singur grup	- Multicentric - Randomizat - Dublu orb - Comparator placebo	- Multicentric - Prospectiv - Cu un singur grup	- Multicentric - Prospectiv - Cu un singur grup
Număr de subiecți înscrși	8.040	4.663	868	2.663	977
Tratament	Îngrijire standard per centru	Îngrijire standard per centru	Pacienți au primit în mod randomizat tienopiridină sau tratament placebo timp de încă 18 luni împreună cu aspirină	Maximum o leziune țintă nativă <i>de novo</i> per vas epicardic major sau ramură laterală (fără implant anterior de stent, fără brahiterapie anterioară), maximum 4 EES planificate	Îngrijire standard per centru
Dimensiuni ale leziunii	Fără restricții angiografice			RVD = ≥ 2,25 ≤ 4,0 mm Lungime ≤ 28 mm la o estimare vizuală	Fără restricții angiografice
Criteriu principal	Tromboză de stent stabilită și probabilă (ARC) până la 1 an	Tromboză de stent stabilită și probabilă (ARC) de la 1 an la 5 ani	EACM (rata compozită a tuturor deceselor, IM și AVC) 12–33 de luni	Rata compozită a tuturor deceselor, IM, TVR la 30 de zile	ARC ST (stabilită/probabilă) 1 an și ulterior anual timp de 3 ani
Criteriu co-primar	Deces cardiac sau orice IM la 1 an	Deces cardiac sau orice IM de la 1 an la 5 ani	Tromboză de stent stabilită și probabilă (ARC) 12–33 luni	Nu există	Deces cardiac și orice IM la 1 an
Urmărire clinică	14, 30, 180 de zile și 1 an	2, 3 și 4 ani	15, 24, 30 și 33 de luni	30 zile și 1 și 2 ani	14, 30, 180 de zile și 1, 2 și 3 ani
Urmărire angiografică	Nu există	Nu există	Nu există	Nu există	Nu există

	Tabelul 16.2-2: Rezultatele clinice principale ale studiilor clinice din seria SPIRIT și XIENCE V (post-comercializare)				
	XIENCE V USA faza I 1 an	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V India	
		1 an	2 ani	1 an	2 ani
	XIENCE V (N = 8.040)	XIENCE V (N = 2.663)	XIENCE V (N = 2.663)	XIENCE V (N = 990)	XIENCE V (N = 990)
TLF (ARC)	9,4 % (707/7.522)	5,25 % (138/2.627)	7,49 % (192/2.562)	2,4 % (24/986)	3,4 % (32/942)
TLF	6,8 % (513/7.505)	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul
Toate decesele, IM (ARC) și TVR	Nu este cazul	7,04 % (185/2.627)	10,34 % (265/2.562)	Nu este cazul	Nu este cazul
Decese cardiac sau IM (ARC)	7,2 % (545/7.522)	4,23 % (111/2.627)	5,74 % (147/2.562)	1,9 % (19/986)	2,8 % (26/942)
Deces cardiac sau IM	3,3 % (249/7.505)	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul
TLR	4,6 % (349/7.522)	1,90 % (50/2.627)	3,04 % (78/2.562)	1,2 % (12/986)	1,5 % (14/942)
TVR, non TLR	2,3 % (176/7.522)	1,45 % (38/2.627)	2,26 % (58/2.562)	0,1 % (1/986)	0,1 % (1/942)
Total decese	2,6 % (194/7.522)	1,71 % (45/2.627)	2,97 % (76/2.562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Deces cardiac	1,4 % (108/7.522)	1,10 % (29/2.627)	1,87 % (48/2.562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Toate IM (ARC)	6,3 % (475/7.522)	3,54 % (93/2.627)	4,45 % (114/2.562)	1,3 % (13/986)	1,6 % (15/942)
Toate IM	2,2 % (162/7.505)	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul
Tromboză de stent					
ARC (stabilită/probabilă)	0,81 % (60/7.380)	0,65 % (17/2.607)	0,79 % (20/2.523)	0,51 % (5/986)	0,53 % (5/939)
ARC (stabilită)	0,54 % (40/7.380)	Nu este cazul	Nu este cazul	0,41 % (4/986)	0,43 % (4/939)

- Note:**
- Toate numerele din tabel reprezintă numere de subiecți. Subiecții sunt luați în calcul numai o singură dată pentru fiecare eveniment și perioadă de timp.
 - Datele XIENCE V USA la 1 an includ perioada de 42 de zile sau până la data randomizării, dacă acestea a survenit mai devreme de 407 de zile pentru a doua fază de înscriere. Datele XIENCE V India la 1 an includ perioada de 47 de zile. Datele SPIRIT V la 1 an includ perioada de 28 de zile.
 - Datele SPIRIT V la 2 ani includ perioada de 28 de zile. Datele XIENCE V India la 2 ani includ perioada de 47 de zile.
 - TLF (ARC) include decesele cardiace, IM atribuite vaselor țintă (conform definiției ARC), TLR diagnosticate clinic. TLF include decesele cardiace, IM atribuite vaselor țintă (conform definiției din protocol), TLR diagnosticate clinic.

16.3 Indicație de tratament DAPT timp de o lună (până la 28 de zile)

Siguranța stenturilor XIENCE pentru pacienții cu risc crescut de hemoragie (HBR), afiați sub tratament antiplachetar dual (DAPT) timp de 1 lună (până la 28 de zile) post-ICP a fost stabilită în studiul XIENCE 28.

Studiul XIENCE 28 este un studiu prospectiv, cu un singur braț, multicentric, deschis, nerandomizat, pentru a evalua siguranța tratamentului antiplachetar dual (DAPT) de o (1) lună (până la 28 de zile) la pacienții cu risc crescut de hemoragie (HBR) care sunt supuși intervenției coronariene percutanate (ICP) cu stentul XIENCE. Pacienții au fost eligibili pentru includerea în studiul XIENCE 28 dacă au îndeplinit criteriile clinice care indică HBR și dacă în opinia medicului consultant, riscul de hemoragie majoră cu tratament DAPT mai mult de o (1) lună a depășit beneficiul antitrombotic. Pentru a fi considerați ca HBR, pacienții au trebuit să îndeplinească cel puțin unul dintre următoarele criterii: a) vârstă ≥ 75 de ani; b) indicație clinică pentru terapia anticoagulantă cronică (cel puțin 6 luni); c) antecedente de hemoragii majore care necesită asistență medicală în termen de 12 luni de la procedura indexului; d) antecedente de accident vascular cerebral (fie ischemic, fie hemoragic); e) insuficiență renală (creatinină ≥ 2,0 mg/dl) sau blocaj renal (dependent de dializă); f) afecțiuni sistemice asociate cu un risc crescut de sângerare (de exemplu, tulburări hematologice, inclusiv antecedente de trombocitopenie sau trombocitopenie curentă, definită ca număr de trombocite < 100.000/mm³ sau orice tulburare de coagulare cunoscută asociată cu un risc crescut de hemoragie); g) anemie cu hemoglobină < 11 g/dl. Stentul XIENCE a fost implantat în conformitate cu standardele de îngrijire ale centrului. Nu a existat nicio restricție angiografică a lungimii leziunii, dar cel mai lung stent XIENCE permis în studiu a fost de 38 mm. Urmărirea clinică se efectuează la 1 lună, 3 luni, 6 luni și 12 luni.

Studiul XIENCE 28 a cuprins 58 de centre din Statele Unite și Canada (XIENCE 28 USA) și 52 de centre din afara SUA (XIENCE 28 Global a inclus centre din Europa și Asia). În total, 1.605 pacienți HBR au fost supuși unei intervenții ICP cu stent XIENCE și au fost tratați cu DAPT (aspirină + inhibitor receptor P2Y12) în prima lună (până la 28 de zile) după indexare. Pacienții au fost evaluați ca fiind „siguri după o (1) lună” și au fost eligibili să interopă P2Y12 la o (1) lună și să continue monoterapia cu aspirină până la sfârșitul studiului, dacă nu s-au înregistrat evenimente (fără infarct miocardic, revascularizare coronariană repetată, accident vascular cerebral sau tromboză de stent stabilită/probabilă) și au fost compatibili cu DAPT (definită ca fără întrerupere > 7 zile consecutive) în prima lună post-intervenție.

Obiectivul studiului a fost să demonstreze non-inferioritatea obiectivului primar al tuturor deceselor sau tuturor cazurilor de infarct miocardic (IM, ARC modificat) de la 1 la 6 luni după implantarea stentului XIENCE la pacienții HBR afiați sub tratament DAPT timp de o (1) lună, comparativ cu grupul de control istoric, afiat sub tratament DAPT până la 12 luni, după stratificarea scorului de tendință (ST). Metoda de stratificare a scorului de tendință (ST) a fost utilizată pentru a oferi o comparație corectă între grupul XIENCE 28 și grupul de control istoric XIENCE V USA (XV USA). Pacienții din grupul XIENCE 28 și XV USA au fost împărțiți în cinci straturi pe baza scorului de tendință (ST) calculat din caracteristicile de referință ale acestora. Pacienților cu ST similar li s-a atribuit același strat. Apoi, ratele evenimentelor au fost calculate pentru fiecare strat. Principalul obiectiv secundar a fost de a arăta superioritatea tratamentului DAPT de o (1) lună pentru hemoragiile majore (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] tip 2–5) de la 1 la 6 luni după implantarea stentului XIENCE la pacienții cu HBR, comparativ cu grupul de control istoric al XV USA după stratificarea ST.

Eșantionul de pacienți și caracteristicile leziunii din studiul XIENCE 28 pentru populația sigură după 1 lună

Dintre cei 1.392 de pacienți siguri după 1 lună, 32,5 % au fost femei, iar vârsta medie a fost de 76 de ani. În ceea ce privește criteriile HBR, 68,2 % aveau vârsta de cel puțin 75 de ani, 47,4 % prezentau insuficiență renală, unul procent de 44,4 % li se administra anticoagulante orale, 10,4 % aveau antecedente de accident vascular cerebral, 3,3 % aveau antecedente de hemoragii majore, 14,5 % aveau anemie și 2,3 % aveau trombocitopenie. Factorii de risc cu o prevalență ridicată au inclus hipertensiunea (84,7 %) și dislipidemia (67,5 %). În ceea ce privește starea cardiacă, 34,1 % dintre pacienți au prezentat sindrom coronarian acut (ACS) (infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului non-ST [NSTEMI] sau angină instabilă) și 65,9 % au avut sindrom coronarian cronic. Pentru majoritatea pacienților (80,3 %) s-a tratat o leziune unică, iar lungimea medie totală a stentului per pacient a fost de 27,2 ± 14,4 mm.

Analiza obiectivului principal

Criteriul principal a fost îndeplinit, demonstrând că stentul XIENCE este sigur la pacienții cu HBR tratați cu DAPT timp de o (1) lună (până la 28 de zile) post-ICP. Pe baza numărului de pacienți și pe baza ratelor observate în fiecare strat, rezultatele arată o valoare p de non-inferioritate de 0,0005, atingând nivelul de semnificație predefinit de 0,025. Rata medie stratificată ST la 1–6 luni pentru toate decesele/toate IM la pacienții siguri după o (1) lună a fost de 3,5 % în grupul XIENCE 28, față de 4,3 % în grupul de control istoric XV USA (Tabelul 16.3-1). Acest lucru a demonstrat că rata compozită a tuturor deceselor/toate IM la 1–6 luni pentru tratamentul DAPT de o (1) lună nu este inferioară tratamentului DAPT recomandat de 12 luni din grupul de control istoric.

Analiza secundară majoră a obiectivului

Metoda de stratificare ST a fost, de asemenea, utilizată pentru a compara grupul de probă XIENCE 28 cu grupul de control istoric pentru obiectivul hemoragiei BARC 2–5. Pe baza numărului de pacienți și a ratelor observate în fiecare strat, rezultatele arată o valoare p de superioritate de 0,1888, care nu a atins nivelul de semnificație predefinit de 0,025. Deși nu a fost atins nivelul de semnificație, rata medie stratificată ST la 1–6 luni a hemoragiilor BARC 2–5, la pacienții siguri după o (1) lună, a fost mai scăzută numeric în grupul XIENCE 28 comparativ cu grupul de control istoric (4,9 % vs. 5,9 %; Tabelul 16.3-1).

Tabelul 16.3-1: Rezultatele obiectivelor primare și secundare - Toate decesele/Toate IM și hemoragiile BARC 2-5 la 1-6 luni, la pacienții siguri după o (1) lună

	XIENCE 28 Pacienți siguri după o (1) lună (N = 1.392)	XIENCE V USA Pacienți siguri după o (1) lună (N = 1.411)	Valoare p
Toate decesele/ Toate IM	3,5 %	4,3 %	0,0005*
Hemoragie BARC 2–5	4,9 %	5,9 %	0,1888**

- * Valoarea p a non-inferiorității; mărja de non-inferioritate și nivelul de semnificație monolateral sunt de 2,5 %, respectiv 0,025.
- ** Valoarea p a superiorității; nivelul de semnificație a superiorității este de 0,025.

Alte obiective secundare

Printre alte obiective secundare analizate în grupul XIENCE 28 s-au numărat hemoragia BARC 3–5 și tromboza de stent la 1–6 luni, la pacienții siguri după o (1) lună.

Deși nu a fost specificată în prealabil, metodologia de stratificare ST a fost utilizată pentru a oferi o comparație corectă a ratei hemoragiilor BARC 3–5 între grupul XIENCE 28 și grupul de control istoric XV USA. Această analiză sugerează rezultate mai bune în ceea ce privește ratele de hemoragie asociate cu DAPT de o (1) lună, comparativ cu DAPT de 12 luni. Rata medie stratificată ST la 1–6 luni a hemoragiilor BARC 3–5, la pacienții siguri după o (1) lună, a fost mai scăzută numeric în grupul XIENCE 28 comparativ cu grupul de control istoric (2,2 % vs. 4,5 %; Tabelul 16.3-2).

Tabelul 16.3-2: Analiza mediei stratificate ST a hemoragiilor BARC 3-5 de la 1-6 luni la pacienții siguri după o (1) lună

	XIENCE 28 Pacienți siguri după o (1) lună (N = 1.392)	XIENCE V USA Pacienți siguri după o (1) lună (N = 1.411)	Valoare p*
Hemoragii BARC 3–5 (rata medie stratificată ST)	2,2 %	4,5 %	0,0156

- * Valoarea p a superiorității; nivelul de semnificație a superiorității este de 0,025.
- Analiză ad-hoc.

Rata de tromboză de stent stabilită/probabilă nestratificată ST de la 1–6 luni, la pacienții siguri după 1 lună, a fost de 0,3 %, atât în grupul de control XIENCE 28, cât și în grupul de control istoric (Tabelul 16.3-3).

Tabelul 16.3-3: Tromboză de stent de la 1-6 luni la pacienții siguri după 1 lună (nestratificată ST)

	XIENCE 28 Pacienți siguri după o (1) lună (N = 1.392)	XIENCE V USA Pacienți siguri după o (1) lună (N = 1.411)
Tromboză de stent stabilită/probabilă (ARC)	0,3 %	0,3 %

17.0 MOD DE LIVRARE

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

Acest dispozitiv de unică folosință nu poate fi reutilizat la un alt pacient deoarece nu a fost proiectat pentru a mai funcționa corect după o primă utilizare. Modificările caracteristicilor mecanice, fizice și/sau chimice survenite ca urmare a utilizării, curățării și/sau sterilizării repetate pot compromite integritatea construcției și/sau a materialelor, conducând la contaminare din cauza deschiderilor și/sau spațiilor înguste și la reducerea gradului de siguranță și/sau a performanțelor dispozitivului. Lipsa etichetelor originale poate determina o utilizare incorectă și imposibilitatea identificării provenienței dispozitivului. Lipsa ambalajului original poate duce la deteriorarea dispozitivului, la pierderea sterilității și la posibile răniiri grave ale pacientului și/sau ale utilizatorului.

Conținut – Un (1) sistem de stent coronarian impregnat cu Everolimus XIENCE PRO™⁵.

Depozitare – Depozitați la adăpost de lumină, într-un loc răcoros și uscat. Protejați de lumină. Nu scoateți din cutie până când nu este gata de utilizare. A se păstra la o temperatură de 25 °C (77 °F); deviații permise între 15–30 °C (59–86 °F).

XIENCE PRO™ S

Стент-система коронарная, выделяющая лекарственный препарат эверолимус информация для врачей

Содержание

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

1.0 ОПИСАНИЕ УСТРОЙСТВА

XIENCE PRO™ S, стент-система коронарная, выделяющая лекарственный препарат эверолимус (Everolimus Eluting Coronary Stent System, система EECSS), — это медицинское изделие, которое представляет собой предварительно установленный на системе доставки стент XIENCE PRO[®] из кобальтхромового сплава (CoCr) L-605 с двухслойным покрытием — слоем основы и слоем матрицы лекарственного препарата. Слой основы состоит из поли-н-бутилметакрилата (poly n-butyl methacrylate, PBMA), неактивного полимера, улучшающего адгезию между стентом и слоем матрицы лекарственного препарата. Слой матрицы лекарственного препарата состоит из сополимера поливинилиденфторид и гексафторпропилена (poly vinylidene fluoride-co-hexafluoropropylene, PVDF-HFP), смешанного с антипролиферативным лекарственным препаратом эверолимусом. Серия данных изделий включает указанное далее.

Таблица 1-1. Наименование и размеры изделия

Наименование изделия	Базовый идентификатор UDI-DI	Диаметр стента (мм)	Длина стента (мм)
XIENCE PRO [®]	8717648DES00011TC	2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

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

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

Диаметр стента (мм)	Длина стента (мм)	Масса стента из кобальтхромового сплава L-605 (мг)	Доза препарата (мкг)	PVDF-HFP (мкг)	PBMA (мкг)
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	8	7,8	39	189	42
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	12	11,4	58	286	64
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	15	13,8	72	350	79
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	18	16,2	85	415	93
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	23	21,0	111	543	122
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	28	24,6	131	640	144
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	33	29,4	157	769	173
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	38	33,0	177	866	194
3,5, 4,0	8	11,1	53	261	59
3,5, 4,0	12	15,4	72	351	79
3,5, 4,0	15	20,6	99	485	109
3,5, 4,0	18	24,0	117	575	129
3,5, 4,0	23	29,2	145	709	159
3,5, 4,0	28	36,2	181	888	199
3,5, 4,0	33	41,3	209	1023	230
3,5, 4,0	38	46,5	236	1157	260

- Две рентгеноконтрастные метки в нижней части баллона позволяют отслеживать рабочую длину баллона и длину раскрытого стента во время рентгеноскопии.
- Две проксимальные метки на стержне системы доставки (расположенные на 95 и 105 см проксимальные дистального конца) указывают на положение системы доставки относительно конца проводникового катетера при использовании плечевого или бедренного доступа. Рабочая длина катетера составляет 145 см.
- Месторасположение выходного желобка для проводника на стержне отмечено изменением цвета стержня.

Таблица 1-3. Спецификации устройства *in vitro*

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

* Эквивалентные значения в единицах измерения френч (F) приведены в отдельных спецификациях производителя.
** Убедитесь в полном развертывании стента (см. п. 15.5 «Процедура развертывания»). Давление для развертывания должно рассчитываться исходя из характеристик пораженного участка.

2.0 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

XIENCE PRO™ S, стент-система коронарная, выделяющая лекарственный препарат эверолимус, предназначена для расширения диаметра просвета коронарных сосудов в указанных далее случаях.

- Для лечения пациентов с ишемической болезнью сердца с наличием симптомов, возникшей вследствие формирования *de novo* отдельных пораженных участков в нативных коронарных артериях.
- Для восстановления кровотока в коронарных артериях у пациентов с острым инфарктом миокарда в течение первых 12 часов после появления симптомов.
- Для лечения пациентов (мужчин и женщин) с сопутствующим сахарным диабетом, острым коронарным синдромом, поражением двух сосудов (по одному участку поражения в двух разных эпикардальных сосудах), участками поражения в мелких коронарных сосудах; при наличии участков поражения, вмешательство на которых приведет к блокированию кровотока в боковых ветвях (поражения в месте отхождения боковых ветвей диаметром < 2 мм или стеноз в области устья < 50 %); для лечения пожилых пациентов (≥ 65 лет).
- Для лечения пациентов с высоким риском кровотечения (ВРК), находящихся на двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) в течение не более 28 суток.
- Для лечения пациентов с рестенозом стентированных участков коронарных артерий; с поражениями коронарной артерии с хронической полной окклюзией (определяемыми как поражения коронарной артерии со степенью кровотока 0 по шкале TIMI продолжительностью более 3 месяцев); с поражениями коронарной артерии в области бифуркации.

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

3.0 ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

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

4.0 ПРЕДПОЛАГАЕМЫЙ ПОЛЬЗОВАТЕЛЬ И ОБУЧЕНИЕ ПОЛЬЗОВАТЕЛЕЙ

Устройство разработано для использования интервенционным кардиологом, интервенционным радиологом, сосудистым хирургом или другим врачом, который прошел обучение методам сердечно-сосудистого вмешательства, в лаборатории катетеризации сердца или хирургическом кабинете, с использованием оборудования для визуализации, посредством чрескожных методов или хирургического доступа в целях лечения атеросклеротического сужения коронарных артерий.

5.0 ПРЕДПОЛАГАЕМАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПОЛЬЗА

Ниже приведены предполагаемые клинические преимущества XIENCE PRO™S, стент-системы коронарной, выделяющей лекарственный препарат эверолимус, при наличии показаний со стороны коронарных артерий.

- Улучшение исходов реваскуляризации по сравнению с медикаментозным лечением.
- Улучшение исходов в результате использования стентов нового поколения, выделяющих лекарственный препарат, по сравнению с другими устройствами для чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).
- Отсутствие повышения риска ишемии и снижение риска массивного кровотечения (3–5 – по классификации Bleeding Academic Research Consortium [BARC]) с более короткой длительностью ДАТ для лечения пациентов с высоким риском кровотечения (БРК).

6.0 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Применение XIENCE PRO™S, стент-системы коронарной, выделяющей лекарственный препарат эверолимус, противопоказано в указанных далее случаях.

- У пациентов с гиперчувствительностью или противопоказаниями к эверолимусу или родственным в структурном отношении веществам, либо с известной гиперчувствительностью к компонентам стента (кобальту, хрому, никелю, вольфраму, метакриловому полимеру и фторполимеру), а также у пациентов с непереносимостью контрастного вещества.
- У пациентов с непереносимостью (включая аллергию или гиперчувствительность) антикоагулянтов, используемых в ходе процедуры, или антипролиферативной терапии, применяемой после ее проведения.

7.0 ПРЕДПОЛАГАЕМЫЙ СРОК СЛУЖБЫ УСТРОЙСТВА

XIENCE PRO™S, стент-система коронарная, выделяющая лекарственный препарат эверолимус, — это медицинское изделие, имплантируемое для расширения диаметра просвета коронарной артерии при частично или полностью окклюзирующих поражениях стенозированных коронарных сосудов (поражениях *de novo* или в сосудах с рестенозом).

Ожидаемый срок службы XIENCE PRO[®]S, стент-системы коронарной, выделяющей лекарственный препарат эверолимус, составляет не менее 10 лет.

Коронарные стенты XIENCE PRO[®]S, выделяющие лекарственный препарат эверолимус, не предназначены для удаления после имплантации.

8.0 ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ

- Коронарный стент XIENCE PRO™S, выделяющий лекарственный препарат эверолимус, и система доставки устройства предназначены только для однократного использования. Не используйте повторно. Не подвергать повторной обработке или повторной стерилизации. Обратите внимание на дату истечения срока годности («Использовать до») на упаковке изделия. Повторное использование, повторная обработка или повторная стерилизация могут нарушить структурную целостность устройства и (или) системы доставки и (или) привести к отказу устройства, что может стать причиной травмы, заболевания или смерти пациента. Повторное использование, повторная обработка или повторная стерилизация могут также создать риск загрязнения устройства и (или) стать причиной инфицирования пациента либо перекрестного инфицирования, включая, помимо прочего, передачу инфекционной (-ых) заболевания (-ий) от одного пациента к другому. Загрязнение устройства и (или) системы доставки может привести к травме, заболеванию или смерти пациента.
- После выполнения процедуры следует назначить антипролиферативную терапию (см. п. 14.1 «*Определение лечебной тактики*»).
- Данное изделие не следует применять у пациентов, которые с большой вероятностью не будут соблюдать режим проведения рекомендуемой антипролиферативной терапии.
- Вмешательство должно проводиться только по строгим показаниям, поскольку при использовании данного устройства существует риск развития тромбоза стента, сосудистых осложнений и (или) кровотечений.
- Не рекомендуется установка устройства у пациентов с поражением сосуда, при котором невозможно полное раздувание ангиопластического баллона.
- Коронарный стент XIENCE PRO[®]S, выделяющий лекарственный препарат эверолимус, покрыт эверолимусом и полимерным покрытием по всей длине имплантируемого стента.

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

См. п. 15.3 «*Подготовка*» для получения дополнительной информации о том, как подготовить и использовать это устройство, чтобы обеспечить его правильную работу. Несоблюдение предостережений, указанных в этом разделе, может привести к повреждению покрытия изделия, что может потребовать дополнительного вмешательства или вызвать серьезные нежелательные последствия.

9.0 ОГРАНИЧЕНИЯ

Имплантация стента должна проводиться только врачами, прошедшими специальную подготовку.

10.0 МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

10.1 Работа со стентом

- Установка стента должна выполняться в тех медицинских учреждениях, где есть возможность проведения экстренного аортокоронарного шунтирования (АКШ).
- **Пакет из фольги не обеспечивает стерильность.** Стерильность обеспечивает только внутренний конверт (пакет), вложенный в пакет из фольги. **Стерильным считается только содержимое внутреннего конверта. Наружная поверхность внутреннего конверта НЕСТЕРИЛЬНА.**
- Перед использованием системы необходимо убедиться в отсутствии повреждений внутренней упаковки и нарушениях стерильности.
- Необходимо отслеживать положение кончика проводникового катетера в процессе доставки и разvertyтия стента, а также извлечения баллона. Перед извлечением системы доставки стента визуально — с помощью рентгенооскопии — убедитесь, что баллон полностью сдут, во избежание продвижения проводникового катетера в сосуд и последующего повреждения артерии.
- Следует соблюдать особую осторожность, чтобы избежать касания стента или смещения его относительно баллона. Это особенно важно при извлечении катетера из упаковки, размещении его на проводнике, а также продвижении

через переходник вращающегося гемостатического клапана и через разъем проводникового катетера.

- **Не касайтесь стента, не держите его в руках и не выполняйте с ним какие-либо манипуляции,** поскольку это может повредить его покрытие, привести к загрязнению или смещению стента относительно баллона системы доставки.
- Не протирайте устройство сухой марлей и не допускайте чрезмерно интенсивного протирания, так как это может повредить покрытие устройства.
- Не используйте спирт, антисептические растворы или другие растворители для предварительной обработки устройства, поскольку это может вызвать непредсказуемые изменения покрытия, которые могут повлиять на безопасность и функциональность устройства.
- Не допускайте замачивания коронарного стента XIENCE PRO™S, выделяющего лекарственный препарат эверолимус. См. инструкции в п. 15.3.2 «*Промывание просвета для подготовки*».
- Для раздувания баллона следует использовать только специально предназначенные растворы. Не используйте воздух или другие газовые смеси для раздувания баллона, поскольку это может привести к его неравномерному расширению и задержать разvertyтие стента. При использовании газобразной среды для раздувания в случае разрыва баллона существует риск воздушной эмболии и (или) травмирования сосуда.
- После использования устройства, его принадлежности и упаковки следует надлежащим образом распределить по категориям для утилизации (например, биологически опасные, острые предметы, неопасные отходы и т. д.) и аккуратно утилизировать в соответствии с процедурами учреждения и применимыми законами и постановлениями.

10.2 Установка стента

- Используйте проводниковые катетеры с диаметром просвета, соответствующим размерам системы доставки стента.
- Операции по подготовке системы доставки к разvertyтию стента и предварительному раздуванию баллона следует выполнять только в строгом соответствии с приведенными указаниями. Для промывки баллона используйте методику, описанную в п. 15.3.3 «*Подготовка системы доставки*».
- Если проводится преддилатация, следует использовать баллон соответствующего размера. Иначе могут возникнуть трудности с установкой стента и осложнения в ходе проведения процедуры.
- Решение о выполнении преддилатации пораженного участка с помощью баллона соответствующего размера принимается исходя из характеристик конкретного пациента и пораженного участка. В реальных условиях было доказано, что в случае использования устройств длиной до 28 мм прямое стентирование при относительно несложных поражениях коронарных артерий с помощью аналогичного устройства столь же эффективно и безопасно, как и стентирование с преддилатацией. При проведении преддилатации ограничьте длину предварительного расширения с помощью баллона для чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА), чтобы предотвратить повреждение сосуда за пределами участка установки стента.
- При вводе системы доставки в сосуд не создавайте в ней отрицательное давление. В противном случае это может привести к смещению стента относительно баллона.
- Запрещается поворачивать катетер вокруг его оси более чем на один (1) полный оборот.

- Имплантация стента может привести к расслоению стенки сосуда дистальнее и (или) проксимальнее стента и вызвать внезапное закрытие просвета / полную окклюзию сосуда, что потребует дополнительного вмешательства (например, выполнения АКШ, дальнейшей дилатации, установки дополнительных стентов или др.).
- Нераскрытый стент можно втянуть обратно в проводниковый катетер только один раз. После втягивания нераскрытого стента в проводниковый катетер его повторное введение в артерию недопустимо. Последующее продвижение стента внутрь или наружу через дистальный конец проводникового катетера недопустимо, поскольку втягивание стента в проводниковый катетер может привести к повреждению или смещению стента.

В случае возникновения сопротивления в процессе извлечения неразvertyнутой коронарной стент-системы необходимо придерживаться инструкций, приведенных в п. 10.4 «*Извлечение стента/системы*».

Не расширяйте стент до тех пор, пока он не будет правильно расположен в сосудах (см. раздел 10.4 «*Извлечение стента/системы*»).

Диаметр раздутного баллона системы, используемой для разvertyтия стента, должен быть приблизительно равен диаметру сосуда. Превышение диаметра стента может привести к разрыву сосуда. Для того чтобы обеспечить полное раскрытие стента, в баллоне необходимо создать давление не ниже номинального.

- Не следует превышать давление разрыва баллона (ДРВ), указанное на этикетке изделия. Необходимо следить за давлением в баллоне в процессе его накачивания. Создание в баллоне давления, превышающего значение, указанное на этикетке изделия, может привести к разрыву баллона и повреждению интимы с расслоением стенки сосуда.
- Баллон системы доставки стента достаточно прочен для раскрытия стента без разрыва, однако разрыв баллона по окружности дистальнее стента и до полного раскрытия стента может привести к спелению баллона со стентом, что потребует хирургического удаления. В случае разрыва баллона следует извлечь катетер и при необходимости по проводнику ввести новый катетер для баллонной дилатации, чтобы завершить раскрытие стента.
- Не следует превышать пределы дилатации стента, указанные в п. 15.5 «*Процедура разvertyтия*».
- В случае проведения постдилатации ее необходимо выполнять при высоком давлении с использованием неэластичного баллона.
- Недостаточное расширение стента может привести к его смещению. Необходимо использовать стент соответствующего размера, чтобы обеспечить его полное прилегание к стенке артерии после сдувания баллона. Следует принять все меры во избежание неполной дилатации стента. См. п. 15.0 «*Информация о клиническом применении*».

- Установка стента может нарушить проходимость боковых ветвей.
- Извлечение стента с использованием дополнительных средств (проводников, петель и (или) зажимов) может вызвать дополнительное повреждение коронарного русла и (или) места сосудистого доступа. Могут возникнуть такие осложнения, как кровотечение, гематома и формирование ложной аневризмы.
- При необходимости стентирования нескольких пораженных участков в одном сосуде сначала устанавливает стент в дистальный участок, а затем в проксимальный. Данный порядок стентирования позволяет избежать проведения дистального стента через проксимальный стент и таким образом снизить вероятность повреждения или смещения проксимального стента.
- Убедитесь, что стентированная область охватывает все место поражения/расслоения сосуда и что между стентами нет зазоров.
- Если необходимо установить несколько стентов, выделяющих лекарственный препарат, следует использовать только стенты с аналогичным составом материалов (например, стент-системы коронарные XIENCE™, выделяющие лекарственный препарат эверолимус, из идентичного кобальт-хромового сплава с аналогичным выделяющим лекарственный препарат полимерным покрытием). Исследования возможного взаимодействия с другими выделяющими лекарственные вещества стентами или стентами с лекарственным покрытием не проводились. Такого взаимодействия следует избегать. Установка нескольких контактирующих друг с другом стентов, изготовленных из разных металлов, может повысить риск коррозии *in vivo*, хотя по результатам тестов на коррозию *in vitro* использование стентов, изготовленных из сплава CoCr L-605, в сочетании со стентами из нержавеющей стали 316L не повышает риск коррозии.
- Степень воздействия лекарственного препарата и полимера на организм пациента находится в прямой зависимости от количества имплантированных стентов. В зависимости от числа стентированных сосудов и длины пораженного участка пациенту можно устанавливать до четырех коронарных стентов XIENCE PRO[®]S или других выделяющих эверолимус коронарных стентов серии XIENCE (например, XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Xpedition™, XIENCE Alpine™, XIENCE Sierra™ и XIENCE Skyport™) длиной ≤ 38 мм. При неотложном стентировании пациентами могут быть установлены дополнительные стенты серии XIENCE. Установка нескольких стентов серии XIENCE приводит к тому, что пациент получит большее количество препарата и полимера.
- Испытания безопасности и эффективности стентов XIENCE PRO[®]S у пациентов, которым ранее проводилась брахитерапия целевого пораженного участка или брахитерапия рестеноза участка сосуда, стентированного стентами XIENCE PRO[®]S, не проводились. Сосудистая брахитерапия, равно как и установка стентов XIENCE PRO[®]S, оказывают влияние на ремоделирование артерий. Потенциальное комбинированное воздействие на артериальное ремоделирование этих двух видов лечения неизвестно.

10.3 Извлечение в сочетании с другими процедурами

- Подготовка сосуда в случае сложных поражений может включать в себя применение различных инструментов для механической атеротомии, однако безопасность и эффективность использования стентов XIENCE PRO[®]S с такими инструментами (например, с катетерами для направленной атеротомии, катетерами для ротационной атеротомии) или с катетерами для лазерной ангиопластики в клинических испытаниях не устанавливались.

10.4 Извлечение стента/системы

- **Извлечение системы доставки стента до его разvertyтия**
Если требуется извлечь систему для установки стента до его разvertyтия, необходимо убедиться, что проводниковый катетер расположен кожножально по отношению к системе доставки стента, и осторожно втянуть систему доставки стента в проводниковый катетер. Если в какой-либо момент при извлечении стента в проводниковый катетер возникает сопротивление больше обычного, систему доставки стента и проводниковый катетер необходимо извлечь как единое целое. Данную процедуру следует выполнять под непосредственным рентгенооскопическим контролем.
- **Извлечение системы доставки стента / баллона для постдилатации из разvertyнутого стента**
 1. Сдуйте баллон, создав отрицательное давление в устройстве для раздувания. Для сдувания баллонов большей длины и объема требуется больше времени (до 30 секунд), чем для сдувания баллонов меньшей длины и объема. Под рентгенооскопическим контролем убедитесь в том, что баллон сдут, и подождите еще 10–15 секунд.
 2. Установите на устройстве для раздувания отрицательное или нейтральное давление.
 3. Удерживайте проводниковый катетер неподвижно; зафиксируйте его на месте. Удерживайте проводник в стентированном сегменте.
 4. Аккуратно извлеките систему доставки стента / баллон для постдилатации, прилагая небольшое и равномерное усилие.
 5. Плотно затяните вращающийся гемостатический клапан.

Примечания.

- 1) В случае возникновения сопротивления в процессе извлечения катетера из разvertyнутого стента необходимо выполнить следующие действия для более эффективного совращения баллона:
 - повторно раздуть баллон до достижения номинального давления, сдуть и сменить давление на нейтральное;
 - повторить вышеперечисленные действия 1–5.
- 2) Если в какой-либо момент после успешного извлечения баллона из разvertyнутого стента возникает необычное сопротивление при извлечении системы доставки стента или баллона для постдилатации в проводниковый катетер, необходимо извлечь всю систему как единое целое.
- 3) Невыполнение указанных действий и (или) приложение чрезмерной силы к системе доставки может привести к отсоединению или повреждению стента и (или) компонентов системы доставки.
- 4) Если необходимо сохранить местоположение проводника неизменным для последующего доступа к артерии / пораженному участку, следует оставить проводник на месте и извлечь все остальные компоненты системы.

10.5 После имплантации

- Если необходимо провести проводник, баллон, систему доставки или катетеры для визуализации через недавно развернутый стент, следует соблюдать осторожность во избежание деформации стента.
- При развитии рестеноза может потребоваться повторная дилатация стентированного сегмента артерии. В настоящее время отдаленные исходы в результате повторной дилатации стентов неизвестны.
- Если пациенту требуется проведение визуализационных исследований, см. п. 10.10 «Информация о безопасном проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ)».

10.6 Применение у особых категорий пациентов

10.6.1 Беременность

Беременность — категория С. См. раздел 10.7.4 «Беременность». Надлежащие исследования применения зерволимуса или стентов XIENCE PROS у беременных женщин не проводились. Воздействие на развитие плода не изучалось¹. Исследования применения данного изделия у беременных женщин или у мужчин, планирующих зачать ребенка, не проводились.

Стент XIENCE PROS следует применять у беременных женщин только в том случае, если потенциальная польза от установки стента превышает потенциальные риски.

10.6.2 Лактация

См. п. 10.7.5 «Лактация». Информация об экскреции зерволимуса в грудное молоко отсутствует. Учитывая пользу для матери от установки стента, необходимо принять решение по прекращению или продолжению грудного вскармливания, прежде чем устанавливался стент.

10.6.3 Применение у детей

Безопасность и эффективность коронарных стентов XIENCE PROS, выделяющих лекарственный препарат зерволимус, у пациентов детского возраста к настоящему времени не изучены.

10.7 Взаимодействие с лекарственными препаратами

10.7.1 Взаимодействие с лекарственными препаратами или иными веществами

Зерволимус в значительной степени метаболизируется цитохромом P4503A4 (CYP3A4) в печени и в некоторой степени — в стенках кишечника; он также является субстратом для белка-переносчика Р-гликопротеина (РgР). По этой причине всасывание и последующее выведение зерволимуса может зависеть от лекарственных препаратов, в метаболизме которых задействованы пути CYP3A4 и РgР. Известно о нескольких препаратах, оказывающих влияние на метаболизм зерволимуса; возможны и другие межлекарственные взаимодействия.

Формальные исследования межлекарственного взаимодействия в отношении стента XIENCE PROS не проводились по причине ограниченной системной экскреции зерволимуса, выделяемого из стента. Поэтому при планировании установки стента XIENCE PROS пациенту, получающему лекарственный препарат, который взаимодействует с зерволимусом, или при назначении такого препарата пациенту, которому недавно был установлен стент XIENCE PROS², следует учесть вероятность как системного, так и местного (в стенке сосуда) взаимодействия этих лекарственных препаратов.

При пероральном приеме зерволимус может взаимодействовать с указанными далее, помимо прочего, лекарственными препаратами или пищевыми продуктами.

- Ингибиторы изофермента CYP3A4/Р-гликопротеина:
 - противогрибковые препараты (например, флуконазол, кетоконазол, итраконазол, посаконазол, вориконазол);
 - макролидные антибиотики (например, эритромицин, кларитромицин, телитромицин);
 - блокаторы кальциевых каналов (например, верапамил, нифедипин, дилтиазем);
 - ингибиторы протеазы (например, ритонавир, атазанавир, сакинавир, дарунавир, индинавир, нефинавир, ампренавир, фосампренавир);
 - другие (например, циклоспорин, нефазодон, цизаприд, метоклопрамид, бромокриптин, циметидин, даназол, силденафил, терфенадин, астемизол, грейфуит³ / грейфрутовое сок, дигоксин).
- Индукторы изофермента CYP3A4/Р-гликопротеина:
 - антибиотик (например, рифампин, рифабутин, ципрофлоксацин, офлоксацин);
 - антикоагулянты (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин);
 - нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, эфавиренз, невирапин);
 - глюкокортикоиды (например, дексаметазон, преднизон, преднизолон);
 - ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (например, симастатиин, ловастатиин);
 - другие вещества (например, зверобой).

Для получения более подробной информации о взаимодействии лекарственных препаратов см. новейшую версию инструкции по применению зерволимуса¹.

10.7.2 Потенциальная иммуносупрессия

Зерволимус, активный ингредиент выделяющего лекарственный препарат стента XIENCE PROS, является иммуносупрессантом. Подавления иммунной системы в клинических испытаниях серий SPIRIT и XIENCE не наблюдалось. Однако у пациентов, которым одновременно установлено несколько стентов XIENCE PROS, возможно временное приближение системных концентраций зерволимуса к иммуносупрессивным уровням, в особенности у пациентов с печеночной недостаточностью или у пациентов, которые получают препараты, ингибирующие CYP3A4 или Р-гликопротеин. Поэтому при назначении зерволимуса пациентам, получающим другие иммуносупрессанты, или пациентам с риском иммуносупрессии необходимо проявлять осторожность.

10.7.3 Потенциальное повышение уровня липидов

Пероральное применение зерволимуса у пациентов с трансплантированной почкой или распространенной почечно-клеточной карциномой сопровождалось повышением уровней холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, что в некоторых случаях требовало лечения. Эффект наблюдался при длительной пероральной терапии как низкими, так и высокими дозами и был дозозависимым. При назначении в соответствии с показаниями к применению ожидаемая системная экспозиция для концентрации зерволимуса, выделяемого стентами XIENCE PROS, была значительно ниже аналогичных показателей у пациентов после трансплантации. Повышения уровней холестерина и триглицеридов в сыворотке в клинических испытаниях изделий серий SPIRIT и XIENCE не наблюдалось. Пероральное применение зерволимуса в сочетании с циклоспоринем сопровождалось повышением уровня сывороточного холестерина и триглицеридов.

10.7.4 Беременность

Беременность — категория С. Надлежащие исследования применения зерволимуса или стентов XIENCE PROS у беременных женщин не проводились. Воздействие на развитие плода не изучалось¹. Влияние аналогичного стента, XIENCE V, на пренатальное и постнатальное развитие крыс не отличалось от контрольной группы (см. п. 10.8 «Канцерогенность, генотоксичность и репродуктивная токсичность»). При пероральном применении у животных в дозах 0,1 мг/кг или выше зерволимус обладал репродуктивной токсичностью, в том числе эмбрио- и фетотоксичностью.

Перед имплантацией и в течение одного дня после имплантации стента XIENCE PROS рекомендуется применять эффективные меры контрацепции. Несмотря на отсутствие противопоказаний, риски и влияние на репродуктивную функцию на данный момент неизвестны¹.

10.7.5 Лактация

Информация об экскреции зерволимуса в грудное молоко отсутствует. Профили фармакокинетики и безопасности применения зерволимуса у детей грудного возраста не изучались. Соответственно, необходимо проинформировать кормящую мать о потенциальной опасности развития серьезных нежелательных реакций на зерволимус у ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Перед имплантацией стента XIENCE PROS следует принять решение о необходимости прекращения грудного вскармливания или применения альтернативной процедуры.

10.8 Канцерогенность, генотоксичность и репродуктивная токсичность

Канцерогенность, генотоксичность и репродуктивная токсичность стента XIENCE PROS не оценивались, однако долгосрочные исследования канцерогенности и тератологические исследования были выполнены с использованием аналогичного стента, XIENCE V. Результаты испытаний стента XIENCE V, как описано ниже, применимы к стент-системе коронарной, выделяющей лекарственный препарат зерволимус, XIENCE PROS ввиду аналогичной конструкции стента, аналогичных материалов системы доставки и идентичной технологии покрытия стента.

Для оценки потенциальной канцерогенности стентов XIENCE V после подкожной имплантации материалов стента трангенным мышам было проведено 26-недельное исследование канцерогенности. В ходе исследования не было выявлено клинических отклонений, свидетельствующих о канцерогенном воздействии на испытуемую группу (со стентом XIENCE V). Испытуемая группа не продемонстрировала повышения частоты неопластических поражений по сравнению с группой отрицательного контроля. Тем не менее группы положительного контроля и экспериментальные группы положительного контроля продемонстрировали заметное повышение частоты неопластических поражений по сравнению либо с испытуемой группой, либо с группой отрицательного контроля. По результатам этого исследования стент XIENCE V не проявил канцерогенности при имплантации трангенным мышам на период в 26 недель.

Исследования генотоксичности были проведены на клетках млекопитающих и бактерий с применением стента XIENCE V. Эти исследования включали испытание на генные мутации в бактериях (тест Эймса), испытание на генные мутации в клетках млекопитающих (хромосомная абберация), испытание на кластогенность в клетках млекопитающих и испытание в микроядрах эритроцитов млекопитающих. По результатам этих исследований стент XIENCE V не является генотоксичным.

Кроме того, было проведено исследование репродуктивной токсичности (тератологическое исследование) на самках крыс линии Sprague — Довли. Стент XIENCE V не влиял на фертильность или репродуктивную способность самок крыс линии Sprague — Довли. Статистической разницы между исследуемым образцом (стент XIENCE V) и контрольной системой по любому из оцениваемых параметров не наблюдалось. Исследуемый образец не влиял на размер помета и не вызывал увеличения смертности *in utero*. Кроме того, в этом исследовании стент XIENCE V не вызывал репродуктивной токсичности у потомства.

10.9 Вещества ограниченного применения

Один или несколько компонентов данного изделия содержат следующее вещество, классифицированное как вещество, обладающее канцерогенностью, мутагенностью или репродуктивной токсичностью (carcinogenic, mutagenic or toxic to reproduction, CMR), категории 1В при концентрации более 0,1 % (по массе):

кобальт: номер в реестре Chemical Abstracts Service (CAS): 7440-48-4; номер в реестре EC: 231-158-0.

Имеющиеся научные данные свидетельствуют о том, что медицинские изделия, изготовленные из кобальтовых сплавов и сплавов нержавеющей стали с содержанием кобальта, не вызывают повышенного риска развития онкологических заболеваний или нежелательных воздействий на репродуктивную систему.

10.10 Информация о безопасном проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ)

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

- Статическое магнитное поле — 1,5 или 3 Тесла.
- Максимальная скорость нарастания градиента — 200 Тл/м/с по каждой оси.
- Максимальный пространственный градиент поля — 3000 гаусс/см (30 Тл/м).
- Максимальная удельная поглощаемая мощность (specific absorption rate, SAR), усредненная для всего тела, по данным установки МРТ: 2,0 Вт/кг (обычный рабочий режим).

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

В ходе доклинических испытаний артефакты на изображении, вызванные данным устройством, выходили примерно на 6 мм за контуры стента XIENCE PROS при визуализации с помощью последовательности импульсов градиент-эхо или спин-эхо в МРТ-системе с напряженностью 3 Тесла.

При таких условиях смещения стента XIENCE PROS во время МРТ не происходит. Доклинические испытания для оценки смещения или нагрева стента в поле, превышающем 3 Тесла, не проводились. МРТ с напряженностью поля 1,5 или 3 Тесла можно выполнять сразу после имплантации стента XIENCE PROS.

11.0 ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

К нежелательным последствиям, которые могут быть связаны с ЧКВ и установкой стента в нативных коронарных артериях, относятся, помимо прочего, указанные далее.

- Аллергическая реакция на латекс, контрастное вещество, анестетики или материалы устройства (кобальт, хром, никель, вольфрам, метакриловый полимер и фторополimer) или гиперчувствительность к вышеуказанным веществам, а также медикаментозные реакции на зерволимус, антикоагулянт или антитромботический препарат.
- Осложнения в месте сосудистого доступа, которые могут потребовать трансфузии или реконструкции просвета сосудов, в том числе:
 - реакции в месте введения катетера;
 - кровотечения (экхимоз, подтекание крови, гематома, кровоизлияние, забрюшинное кровоизлияние);
 - артериовенозная фистула, псевдоаневризма, аневризма, расслоение, перфорация/разрыв сосуда;
 - эмболизация (воздухом, тканью, бляшкой, тромботическими массами или устройством);
 - поражение периферического нерва;
 - ишемия периферических сосудов.
- Осложнения со стороны коронарных артерий, которые могут потребовать дополнительного вмешательства, в том числе:
 - полная окклюзия или внезапное закрытие сосуда;
 - артериовенозная фистула, псевдоаневризма, аневризма, расслоение, перфорация / разрыв сосуда;
 - танковой пролапс / сдвиг бляшки;
 - эмболизация (воздухом, тканью, бляшкой, тромботическими массами или устройством);
 - коронарный тромбоз или тромбоз стента (острый, подострый, поздний, очень поздний);
 - стеноз или рестеноз.
- Осложнения со стороны перикарда, которые могут потребовать дополнительного вмешательства, в том числе:
 - тампонада сердца;
 - экссудативный перикардит;
 - перикардит.
- Сердечные аритмии (включая нарушения проводимости, неспецифические, предсердные и желудочковые аритмии).
- Проявления ишемической болезни сердца, в том числе:
 - ишемия миокарда;
 - инфаркт миокарда (в том числе острый);
 - спазм коронарных артерий;
 - нестабильная или стабильная стенокардия.
- Инсульт / острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и транзиторная ишемическая атака (ТИА).
- Недостаточность со стороны систем органов:
 - остановка сердечно-легочной деятельности;
 - сердечная недостаточность;
 - сердечно-легочная недостаточность (включая отек легких);
 - почечная недостаточность;
 - шок.
- Кровоотечение.
- Нарушения со стороны форменных элементов крови, включая гепарин-индуцированную тромбоцитопению (ГИТ).
- Артериальная гипотензия/гипертензия.
- Инфекция.
- Тошнота и рвота.
- Ощущение сдавливания, головокружение, обморок.
- Боль в грудной клетке.
- Повышение температуры тела.
- Боль.
- Летальный исход.

Описание нежелательных последствий ежедневного перорального приема зерволимуса в дозах от 1,5 до 10 мг см. в инструкции по медицинскому применению и общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП)¹. Нижеуказанные риски включают возможные нежелательные последствия у пациентов с заболеваниями сердца, перечисленные в разделах «Противопоказания», «Предостережения» и «Меры предосторожности» инструкции по медицинскому применению / ОХЛП зерволимуса, и (или) те нежелательные последствия, частота возникновения которых составила ≥ 10 % на момент проведения клинических испытаний перорального применения зерволимуса по разным показаниям. Для получения более подробной информации о приведенных далее риск встречающихся нежелательных последствиях см. ОХЛП и Инструкцию по медицинскому применению данного препарата¹.

- Боль в животе.
- Анемия.
- Отек легких (повышенный риск при сопутствующем применении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)).
- Тромбоз артерий.
- Кровотечение и коагулопатия (включая гемолитический уремический синдром (ГУС), тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТПП) и тромботическую микроангиопатию — повышенный риск при сопутствующем применении циклоспорина).
- Запор.
- Кашель.
- Сахарный диабет.
- Диарея.
- Одышка.
- Эмбриофетотоксичность.

¹ Британская общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП) Certican¹; британская ОХЛП Afinitor²; британская ОХЛП Volutab³; американская инструкция по медицинскому применению препарата Afinitor⁴ и американская инструкция по медицинскому применению препарата Zortress⁵. См. последние версии инструкций и общих характеристик лекарственного препарата на сайтах www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu и www.fda.gov.

- Эритема.
- Эритродермия.
- Головная боль.
- Тромбоз печеночной артерии (ТПА).
- Заболевания печени (включая гепатит и желтуху).
- Гиперчувствительность к действующему веществу эверолimus или другим производным рапамицина.
- Артериальная гипертензия.
- Инфекционное заболевание (сообщалось о бактериальных, вирусных или протозойных инфекциях, в том числе вызванных условно-патогенными микроорганизмами). У пациентов, которые принимали эверолimus перорально, зафиксированы случаи полиомавирусной нефропатии (ПВН), прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), ассоциированной с вирусом Джона Канинггема, фатальных инфекционных заболеваний и сепсиса.
- Тромбоз вен и артерий почек.
- Изменения в лабораторных анализах (повышение сывороточного креатинина, протеинурия, гипокалиемия, гиперкалемия; гипергликемия, дислипидемия, в том числе гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия; отклонения показателей функциональных проб печени; снижение уровня гемоглобина и числа лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов).
- Лимфома и рак кожи.
- Мужское бесплодие.
- Нарушения менструального цикла.
- Тошнота.
- Неэффективность (в комбинации с циклоспорином).
- Неинфекционный пневмонит (в том числе интерстициальная болезнь легких).
- Изъязвления в ротовой полости.
- Боль.
- Панкреатит.
- Экссудативный перикардит.
- Периферические отеки.
- Плевральный выпот.
- Пневмония.
- Пирексия.
- Сыпь.
- Почечная недостаточность.
- Инфекция верхних дыхательных путей.
- Инфекция мочевыводящих путей.
- Венозная тромбоэмболия.
- Рвота.
- Осложнения при заживлении ран (в том числе возникновение раневых инфекций и лимфоцеле).

12.0 ОТЧЕТ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОСЛЕДСТВИЯХ

Пользователь и (или) пациент должны сообщать о любом серьезном происшествии, имевшем место в связи с XIENCE PRO™S, стент-системой коронарной, выделяющей лекарственный препарат эверолimus, производило и в континентный орган государства — члена Европейского союза, где зарегистрирован пользователь и (или) пациент.

13.0 СВОДНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О БЕЗОПАСНОСТИ И КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИКАХ

Сводная информация о безопасности и клинических характеристиках (Summary of the Safety and Clinical Performance, SSCP) этого устройства доступна по адресу <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Найдите устройство по базовому идентификатору UDI-DI в таблице 1-1. Это местоположение SSCP после запуска Европейской базы данных по медицинским изделиям (European Database on Medical Devices, EUDAMED).

14.0 ОТБОР И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

14.1 Определение лечебной тактики

Перед использованием систем ECSSX серии XIENCE™ следует рассмотреть вышеперечисленные риски и преимущества для каждого конкретного пациента. Помимо прочих факторов отбора пациентов необходимо учитывать риск проведения антитромбоцитарной терапии. С особой осторожностью следует рассматривать вопрос об установке стента у пациентов, недавно перенесших обострение гастрита или язвенной болезни желудка.

В сочетании с системами ECSSX серии XIENCE необходимо назначать антитромбоцитарные препараты в соответствии с рекомендациями American College of Cardiology, American Heart Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (ACC/AHA/SCAI) и European Society of Cardiology (ESC). Для определения конкретной схемы антитромбоцитарной/антикоагулянтной терапии врач должен руководствоваться общими данными, полученными в клинических испытаниях стентов XIENCE, современными данными о выделяющих лекарственные препараты стентах, действующими инструкциями, а также конкретными потребностями каждого пациента.

Необходимо следовать действующим рекомендациям по отмене двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ). Ответственность за решение о прерывании или отмене ДАТ, принимаемое исходя из состояния конкретного пациента, лежит на лечащем враче. Данные двухлетних клинических испытаний коронарных стентов XIENCE свидетельствуют о низкой частоте тромбоза стента и об отсутствии повышенного риска тромбоза стента в случае непредвиденного прерывания или отмены ДАТ в любое время по истечении одного месяца после имплантации коронарного стента XIENCE. Кроме того, у пациентов с ВРК, которые были имплантированы стенты серии XIENCE и ДАТ проводилась в течение 1 месяца (не более 28 дней) после ЧКВ, показатели частоты возникновения тромбоза стента через 1–6 месяцев после имплантации оказались низкими.

Очень важно, чтобы пациент соблюдал рекомендации по антитромбоцитарной терапии после проведения процедуры. Преждевременное прекращение применения назначенного антитромбоцитарного препарата может повысить риск тромбоза, инфаркта миокарда или летального исхода. Если до проведения ЧКВ пациенту планируется проведение хирургической операции или стоматологической процедуры, которые могут потребовать преждевременного прекращения антитромбоцитарной терапии, врач и пациент должны обстоятельно обсудить, являются ли установка стента, выделяющего лекарственный препарат, и связанная с этим рекомендацияная антитромбоцитарная терапия подходящим выбором для ЧКВ. Если после ЧКВ пациенту будет рекомендовано проведение хирургического вмешательства или стоматологической процедуры, следует взвесить риски и преимущества такой

процедуры в сравнении с возможным риском, связанным с преждевременным прекращением антитромбоцитарной терапии. Пациенты, которым требуется прекращение антитромбоцитарной терапии на фоне значимого активного кровотечения, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением для выявления сердечно-сосудистых осложнений, а после стабилизации состояния следует как можно раньше возобновить антитромбоцитарную терапию. Решение о возобновлении антитромбоцитарной терапии принимает лечащий врач.

15.0 ИНФОРМАЦИЯ О КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ

15.1 Осмотр перед использованием

1. Внимательно осмотрите стерильную упаковку перед открытием и проверьте ее на предмет отсутствия повреждений стерильного барьера. Не используйте в случае наличия повреждений стерильной упаковки.
2. Нельзя использовать после истечения срока годности («Использовать до»).
3. Вскройте пакет из фольги и извлеките из него внутренний конверт.
- Примечание.** Наружная поверхность внутреннего конверта НЕСТЕРИЛЬНА. Вскройте внутренний конверт и переместите содержащееся в нем изделие в стерильное поле с соблюдением правил асептики.
4. Перед применением системы ECSSX XIENCE PRO™S следует аккуратно извлечь ее из упаковки и осмотреть на наличие перегибов, перекручивания и других повреждений. Убедитесь в том, что стент не выходит за пределы, обозначенные рентгеноконтрастными метками баллона. Нельзя использовать устройство, если обнаружены какие-либо дефекты. Не касайтесь стента, не держите его в руках и не выполняйте с ним какие-либо манипуляции, поскольку это может повредить его покрытие, а также привести к загрязнению или смещению стента относительно баллона системы доставки.

Примечание. Если в процессе работы с системой ECSSX XIENCE PRO^S проксимальный стержень из нержавеющей стали оказался изогнут или перекручен, не используйте такой катетер.

15.2 Необходимые материалы

- Соответствующий артериальный интродьюсер.
- Соответствующий (-е) проводниковый (-е) катетер (-ы).
- 2–3 шприца (10–20 куб. см).
- Гепаринизированный физиологический раствор (heparinized normal saline, НерNS), 1000 ЕД/500 куб. см.
- Вращающийся гемостатический клапан с соответствующим минимальным внутренним диаметром 2,44 мм (0,096 дюйма).
- Проводник диаметром 0,36 мм (0,014 дюйма) и длиной минимум 175 см.
- Поворотное устройство.
- Интродьюсер для проводника.
- Контрастное вещество, разведенное гепаринизированным физиологическим раствором в соотношении 1 : 1.
- Устройство для раздувания.
- Антиопластический баллон соответствующего размера для преддилатации.
- Незащитный антиопластический баллон соответствующего размера для постдилатации.
- Треуходовой запорный кран.
- Соответствующие антикоагулянты и антитромботические препараты.

15.3 Подготовка

15.3.1 Извлечение из упаковки

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

1. Для подготовки системы доставки следует осторожно вынуть систему доставки из защитной трубки. При использовании системы быстрой замены (rapid exchange, RX) не сгибайте и не перекручивайте гилтрубу в процессе извлечения.
2. Извлеките сердечник изделия и защитную гильзу стента, захватив одной рукой катетер проксимальные стента (в проксимальной части присоединения баллона), а второй — предхоронный стента, осторожно потянув его в дистальном направлении. Если при извлечении мандрена и гильзы стента возникает необычное сопротивление, не используйте данное изделие и замените его новым. Для возврата неиспользованного устройства следуйте однойменной процедуре.

15.3.2 Промывание просвета для проводника

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

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

15.3.3 Подготовка системы доставки

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

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

Примечание. Если в стержне катетера виден воздух, повторите действия 3–5 процедуры, описанной в п. 15.3.3 «Подготовка системы доставки», во избежание неравномерного расширения стента.

15.4 Процедура доставки

1. Подготовьте место сосудистого доступа в соответствии со стандартной практикой.
2. Решение о выполнении преддилатации пораженного участка с помощью баллона соответствующего размера принимается исходя из характеристик конкретного пациента и пораженного участка. **При проведении преддилатации** ограничьте длину преддилатации с помощью баллона ЧТКА, чтобы предотвратить повреждение сосуда за пределами участка установки стента XIENCE PRO^S.
3. При стентировании длинных пораженных участков необходимо выбрать диаметр стента в соответствии с диаметром наиболее дистального участка сосуда.

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

4. Поддерживайте нейтральное давление в устройстве для раздувания, присоединенном к системе доставки. Раскройте вращающийся гемостатический клапан как можно шире.
5. Верните систему доставки на проксимальную часть проводника, удерживая положение проводника в целевом пораженном участке.
6. Осторожно продвиньте систему доставки в проводниковый катетер по проводнику до целевого пораженного участка. При использовании RX-системы гилтрубка должна быть полностью распрямлена. Убедитесь в стабильности положения проводникового катетера перед продвижением стент-системы в коронарную артерию.

7. Продвиньте систему доставки по проводнику до целевого пораженного участка под рентгенокоскопическим контролем. Для точного размещения стента в пораженном участке используйте рентгеноконтрастные метки на баллоне. Для подтверждения правильности положения стента используйте ангиографию. Если положение стента не является оптимальным, следует осторожно извлечь его или извлечь стент (см. п. 15.6 «Процедура извлечения»). Метки на баллоне обозначены края стента и плечи баллона. Не следует выполнять раскрытие стента, если он неправильно расположен в целевом пораженном участке.

Примечание. Если требуется извлечь систему для установки стента до его развертывания, необходимо убедиться, что проводниковый катетер расположен коаксиально по отношению к системе доставки стента, и осторожно втянуть систему доставки стента в проводниковый катетер. Если в какой-либо момент при извлечении стента в направлении проводникового катетера возникает сопротивление больше обычного, систему доставки стента и проводниковый катетер необходимо извлечь как единое целое. Данную процедуру следует выполнять под непосредственным рентгенокоскопическим контролем.

8. Плотно затяните вращающийся гемостатический клапан. Теперь можно переходить к развертыванию стента.

15.5 Процедура развертывания

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

1. Перед развертыванием стента убедитесь в правильности его расположения относительно целевого пораженного участка, используя рентгеноконтрастные метки баллона в качестве ориентира.
2. Медленно разверните стент, увеличивая давление в системе доставки каждые 5 секунд с шагом в 2 атм до тех пор, пока стент не будет полностью раскрыт. Полностью расширьте стент, раздвув баллон до давления не ниже номинального. В соответствии с принятой практикой начальное давление для развертывания стента должно расширить стент до внутреннего диаметра, примерно в 1,1 раза превышающего должный диаметр просвета сосуда.
3. При стентировании длинных участков поражения необходимо выбрать диаметр стента в соответствии с диаметром наиболее дистального участка сосуда и расширить стент, создав в баллоне давление не ниже номинального. Поддерживайте достигнутое давление в течение 30 секунд. При необходимости систему доставки можно повторно или дополнительно раздуть, чтобы добиться полного прилегания стента к стенке артерии.
4. Поддерживайте достигнутое давление в течение 30 секунд, чтобы обеспечить полное раскрытие стента. При раскрытии стента воспользуйтесь рентгенокоскопической визуализацией для надлежащей оценки оптимального диаметра стента относительно диаметров проксимального и дистального участков нативной коронарной артерии (должные диаметры просвета сосуда). Оптимальное раскрытие и надлежащее прилегание стента означает, что стент полностью контактирует с артериальной стенкой.

Примечание. Инструкции по извлечению системы доставки стента см. в п. 15.6 «Процедура извлечения».

5. При необходимости систему доставки можно повторно или дополнительно раздуть, чтобы добиться полного прилегания стента к стенке артерии.
- Примечание.** Не превышайте указанное на этикетке ДРБ 16 атм (1621 кПа).
6. Полностью охватите стентом XIENCE PRO^S весь пораженный участок и область воздействия баллона (включая расхождение), надлежащим образом перекрыв стентом здоровые ткани проксимальные и дистальные пораженного участка.
7. Сдуйте баллон, поддерживая отрицательное давление в устройстве для раздувания в течение 30 секунд. Перед началом перемещения системы доставки убедитесь, что баллон полностью сдут. Если при извлечении системы доставки стента возникает сопротивление больше обычного, обратите особое внимание на положение проводникового катетера.

Примечание. Инструкции по извлечению системы доставки стента см. в п. 15.6 «Процедура извлечения».

8. Убедитесь в правильном положении и развертывании стента с помощью стандартных методов ангиографии. Для достижения оптимальных результатов стент должен охватывать весь стентированный сегмент артерии. При раскрытии стента следует использовать рентгенокоскопическую визуализацию для надлежащей оценки оптимального диаметра раскрытого стента относительно диаметров проксимального и дистального участков коронарной

- артерии. Оптимальное раскрытие подразумевает, что стент вошел в полный контакт со стенкой артерии. Необходимо убедиться в полном прилегании стента к стенке сосуда с помощью классических методов ангиографии, внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) или оптической когерентной томографии (ОКТ).
9. Если диаметр развернутого стента все же недостаточен относительно должного диаметра просвета сосуда, для его дальнейшего раскрытия можно использовать баллон большего размера. Если при исходной ангиографии не была достигнута оптимальная визуализация, можно дополнительно раскрыть стент с помощью катетера для баллонной дилатации с низкопрофильным неэластичным баллоном высокого давления. В этом случае через стентированный сегмент следует снова осторожно провести проводник, позволив его кончику выгнуться в форме буквы J, чтобы не допустить нарушения геометрии стента. Развернутые стенты нельзя оставлять не до конца дилатированными.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ. Дилатация стента свыше указанных ниже пределов запрещена.

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

10. Если для охвата участка поражения и области воздействия баллона необходимо более одного стента XIENCE PRO[®], во избежание возможного рестеноза зазоров между стентами необходимо обеспечить надлежащее перекрытие стентов. Для того чтобы убедиться в отсутствии зазоров между стентами, необходимо разместить метки баллона второго стента XIENCE PRO[®] внутри уже развернутого первого стента перед раскрытием второго.

11. Повторно проверьте правильность размещения стента и ангиографическую картину. Повторяйте процедуру раздувания баллона, пока не достигнете оптимального развертывания стента.

15.6 Процедура извлечения

Извлечение доставляющего катетера из развернутого стента

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

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

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

Извлечение системы доставки стента после раскрытия, проверка развертывания стента

- Убедитесь в правильном положении и развертывании стента с помощью стандартных методов ангиографии. Для достижения оптимальных результатов стент должен охватывать весь стенозированный сегмент артерии. При раскрытии стента следует использовать рентгеноскопическую визуализацию для надлежащей оценки оптимального диаметра раскрытого стента относительно диаметров проксимального и дистального участков коронарной артерии. Оптимальное раскрытие подразумевает, что стент вошел в полный контакт со стенкой артерии. Необходимо убедиться в полном прилегании стента к стенке сосуда с помощью классических методов ангиографии, внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) или оптической когерентной томографии (ОКТ).
- Если для охвата участка поражения и области воздействия баллона необходимо более одного стента XIENCE PRO[®], во избежание возможного рестеноза зазоров между стентами необходимо обеспечить надлежащее перекрытие стентов.
- Для того чтобы убедиться в отсутствии зазоров между стентами, необходимо разместить метки баллона второго стента XIENCE PRO[®] внутри уже развернутого первого стента перед раскрытием второго.
- Повторно проверьте правильность размещения стента и результаты ангиографии для оценки стентированного участка. Повторяйте процедуру раздувания баллона, пока не достигнете оптимального развертывания стента. При необходимости постдилатации убедитесь в том, что конечный диаметр стента соответствует должному диаметру просвета сосуда. Убедитесь в полном контакте стента с артериальной стенкой.

15.7 Дилатация стентированных сегментов после развертывания стента

- Необходимо принять все меры для обеспечения полной дилатации стента.
- Если диаметр развернутого стента все же недостаточен (в сравнении с диаметром сосуда) или не удалось обеспечить полный контакт стента со стенкой сосуда, для его дальнейшего раскрытия можно использовать баллон большего размера. Стент можно дополнительно раскрыть с помощью катетера с низкопрофильным неэластичным баллоном высокого давления. В этом случае через стентированный сегмент следует снова осторожно провести проводник, позволив его кончику выгнуться в форме буквы J, чтобы не допустить смещения стента. Баллон должен быть расположен по центру стента и не должен выходить за пределы стентированного участка.

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

15.8 Карта имплантации пациента

Врач или специалист медицинского центра должен выполнить нижеуказанные действия с картой имплантации пациента.

- Внести в карту имплантации идентификатор пациента (на лицевой стороне карты), информацию о медицинском центре или враче, адрес и контактный номер, а также дату установки имплантата (на обратной стороне карты).
- Нанести на карту снимающиеся наклейки с этикетки изделия.

Перед выпиской пациенту необходимо предоставить **полную** карту имплантации.

16.0 КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ СЕРИЙ SPIRIT И XIENCE

XIENCE PRO™^S, стент-система коронарная, выделяющая лекарственный препарат эверолимус (ECCSS), создана на основе аналогичных систем: ECCSS XIENCE V™, ECCSS XIENCE PRIME™, ECCSS XIENCE Xpedition™ и ECCSS XIENCE Alpine™.

В системе ECCSS XIENCE PRO[®] используются аналогичная системе ECCSS XIENCE PRIME, системе ECCSS XIENCE Xpedition и системе ECCSS XIENCE Alpine платформа стента, идентичная формула лекарственного покрытия, идентичная лекарственная основа, аналогичное номинальное общее содержание лекарственного препарата и идентичные материалы баллона, контактирующие со стентом.

Система ECCSS XIENCE PRO[®] отличается от системы ECCSS XIENCE Alpine системой доставки стента. В системе доставки стента XIENCE PRO[®] использованы те же принципы работы и материалы, что и в других быстросменных (RX) системах для установки стентов и катетерах для баллонной дилатации коронарных артерий производства компании Abbott.

В сравнении с системой ECCSS XIENCE V и системой ECCSS XIENCE PRIME, система ECCSS XIENCE PRO[®] имеет аналогичные характеристики безопасности стента, идентичное расположение стента на баллоне между баллонными маркерами, аналогичную форму кончика катетера и длину конического участка для стентов XIENCE PRO[®] длиной до 28 мм. На основании аналогичных характеристик стентов XIENCE PRO[®], XIENCE PRIME и XIENCE V можно предположить, что система ECCSS XIENCE PRO[®] будет иметь эффективность, аналогичную соответствующему показателю стентов XIENCE V и XIENCE PRIME. Поэтому в настоящем разделе обобщены данные клинических испытаний для стентов XIENCE V и XIENCE PRIME.

16.1 Клинические испытания до выпуска изделия на рынок

Основные характеристики безопасности и эффективности стента XIENCE V были установлены в серии клинических испытаний до выпуска изделия на рынок. В рамках опорного рандомизированного клинического испытания (randomized clinical trial, RCT) SPIRIT III было установлено, что стент XIENCE V обладает не меньшей эффективностью, чем стент TAXUS[®] Express[®] (стент TAXUS). SPIRIT IV является проспективным, рандомизированным, контролируемым по действующему веществу, простым слепым, многоцентровым исследованием по сравнительной оценке стента XIENCE V и стента TAXUS Express (стент TAXUS) при стентировании до трех пораженных участков *de novo* длиной ≤ 28 мм в нативных коронарных артериях с должным диаметром просвета сосуда (reference vessel diameter, RVD) от ≥ 2,5 мм до ≤ 4,25 мм. В ходе испытания SPIRIT IV было выявлено превосходство стента XIENCE V над стентом TAXUS Express. В рамках проспективного неслепого открытого многоцентрового реестрового исследования SPIRIT Small Vessel (SV), проведенного в США, были установлены безопасность и эффективность применения стента XIENCE V диаметром 2,25 мм. В рамках проспективного, открытого, многоцентрового, нерандомизированного сравнительного клинического испытания SPIRIT PRIME с использованием стент-систем XIENCE PRIME и XIENCE PRIME LL основных размеров, проводимого в двух группах, оценивали безопасность и эффективность стентов XIENCE PRIME и XIENCE PRIME LL. В таблицах 16.1–16.14 представлен дизайн испытаний, результаты ангиографии (для исследований, которые требовали наблюдения методами ангиографии), а также основные клинические результаты спустя 1 год и по последним данным периода послеоперационного наблюдения соответственно.

Таблица 16.1-1. Дизайн клинических испытаний стентов XIENCE V серии SPIRIT (до выпуска на рынок)					
	RCT SPIRIT III	SPIRIT IV	Рестровое исследование SPIRIT Small Vessel	Клиническое испытание SPIRIT PRIME	
				Данные для основных размеров	Данные для длинных пораженных участков
Тип/дизайн исследования	• Многоцентровое • Рандомизированное • Простое слепое • Контролируемое по действующему веществу	• Многоцентровое • Рандомизированное • Простое слепое • Контролируемое по действующему веществу	• Многоцентровое • Открытое • Несравнительное	• Многоцентровое • Открытое • Несравнительное	• Многоцентровое • Открытое • Несравнительное
Количество пациентов, включенных в исследование	Всего: 1002 XIENCE V: 668 TAXUS Express Контроль: 334	Всего: 3690 XIENCE V: 2460 TAXUS Express Контроль: 1230 ¹	Всего: 150 XIENCE V 2,25 мм	Всего: 400 XIENCE PRIME	Всего: 100 XIENCE PRIME
Лечение	До двух участков поражения <i>de novo</i> в разных эпикардиальных сосудах	До трех участков поражения <i>de novo</i> , не более двух поражений в одном эпикардиальном сосуде	До двух участков поражения <i>de novo</i> в разных эпикардиальных сосудах	До двух участков поражения <i>de novo</i> в разных эпикардиальных сосудах	До двух участков поражения <i>de novo</i> в разных эпикардиальных сосудах
Размер участка поражения	RVD: $\geq 2,5$ $\leq 3,75$ мм Длина: ≤ 28 мм	RVD: $\geq 2,5$ $\leq 4,25$ мм ² Длина: ≤ 28 мм	RVD: $\geq 2,25$ $< 2,50$ мм Длина: ≤ 28 мм	RVD: $\geq 2,25$ $\leq 4,25$ мм Длина: ≤ 22 мм	XIENCE PRIME CS RVD: $\geq 2,25$ $\leq 4,25$ мм Длина: ≤ 22 мм XIENCE PRIME LL RVD: $\geq 2,5$ $\leq 4,25$ мм Длина: > 22 мм и ≤ 32 мм
Первичная конечная точка	Поздняя потеря просвета в сегменте через 240 суток	Неудачный исход лечения целевого поражения вследствие ишемии через 1 год (составной показатель, включающий остановку сердца, инфаркт миокарда (ИМ), связанный с целевым сосудом, или реваскуляризацию целевого поражения (Target Vessel Revascularization, TLR) вследствие ишемии)	Несостоятельность пораженного участка (TLF) через 1 год	Несостоятельность пораженного участка (TLF) через 1 год	Несостоятельность пораженного участка (TLF) через 1 год
Комбинированная первичная конечная точка	Несостоятельность целевого сосуда (TVF) через 270 суток	Нет	Нет	Нет	Нет
Клиническое послеоперационное наблюдение	30, 180, 240, 270 суток, 1–5 лет	30, 180, 270 суток, 1–3 года	30, 240 суток, 1–3 года	30, 180 суток, 1–3 года	30, 180 суток, 1–3 года
Ангиографическое послеоперационное наблюдение	240 суток (N = 564)	Нет	240 суток (N = 69)	Нет	Нет

¹ В группе стента TAXUS одному пациенту установили 1 стент TAXUS¹ Liberté¹.
² RVD $\geq 2,5$ мм до $\leq 3,75$ мм; размеры стентов до 3,5 мм вплоть до поступления в продажу стентов TAXUS диаметром 4,0 мм.

Таблица 16.1-2. Результаты ангиографии, полученные при клинических испытаниях серии SPIRIT (до выпуска на рынок)			
Результаты ангиографии	RCT SPIRIT III 240 суток		SPIRIT Small Vessel 240 суток
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	XIENCE V 2.25 mm (N = 69) (M = 69)
Поздняя потеря просвета в стенте (мм)	0,16 ± 0,41 (342)	0,30 ± 0,53 (158)	0,20 ± 0,40 (52)
Поздняя потеря просвета в сегменте (мм)	0,14 ± 0,39 (343)	0,26 ± 0,46 (158)	0,16 ± 0,41 (52)
Бинарный рестеноз стента	2,3 % (8/343)	5,7 % (9/158)	3,8 % (2/52)
Бинарный рестеноз сегмента	4,7 % (16/344)	8,9 % (14/158)	9,6 % (5/52)

Примечания.
– Данные представлены в виде среднего значения (мм) ± стандартное отклонение (CO) или как % (n/N).
– N — общее количество пациентов. M — общее количество пораженных участков.
– Продолжительность исследований SPIRIT III и SV составила 240 суток, помимо периода послеоперационного наблюдения (240 + 28 суток).

Таблица 16.1-3. Основные клинические исходы
через 1 год после начала клинических испытаний серии SPIRIT (до выпуска на рынок)

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

Примечания.

- Все значения, приведенные в данной таблице, отражают количество пациентов. Пациентов учитывали только один раз для каждого события в рамках каждого периода времени.
- Срок 1 год включает период послеоперационного наблюдения (365 + 28 суток) для всех испытаний.
- Несостоятельность пораженного участка (Target Lesion Failure, TLF) включает остановку сердца, связанный с целевым сосудом инфаркт миокарда (ИМ) и TLR вследствие ишемии. В испытаниях SPIRIT SV и PRIME использовались данные о случаях TLR по клиническим показаниям, а не случаях TLR вследствие ишемии.
- Несостоятельность целевого сосуда (Target Vessel Failure, TVF) включает остановку сердца, ИМ, TLR и TVR (вне целевого поражения) вследствие ишемии. В испытаниях SPIRIT SV и PRIME использовались данные о случаях TLR и TVR по клиническим показаниям, а не TLR и TVR вследствие ишемии, как в испытаниях SPIRIT II, SPIRIT III и SPIRIT IV.
- Серьезные сердечно-сосудистые нежелательные последствия (Major Adverse Cardiac Events, MACE) включают остановку сердца, ИМ и TLR вследствие ишемии.

Таблица 16.1-4. Основные клинические исходы:
последние данные периода послеоперационного наблюдения в рамках клинических испытаний изделий серии SPIRIT (до выпуска на рынок)

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

- Примечания.**
- Все значения, приведенные в данной таблице, отражают количество пациентов. Пациентов учитывали только один раз для каждого события в рамках каждого периода времени.
 - Данные включают результаты за период послеоперационного наблюдения +28 суток для всех испытаний.
 - Несостоятельность пораженного участка (Target Lesion Failure, TLF) включает остановку сердца, связанный с целевым сосудом инфаркт миокарда (ИМ) и TLR вследствие ишемии. В испытаниях SPIRIT SV и PRIME использовались данные о случаях TLR по клиническим показаниям, а не случаях TLR вследствие ишемии.
 - Несостоятельность целевого сосуда (Target Vessel Failure, TVF) включает остановку сердца, ИМ, TLR и TVR (вне целевого поражения) вследствие ишемии.
 - Серьезные сердечно-сосудистые нежелательные последствия (Major Adverse Cardiac Events, MACE) включают остановку сердца, ИМ и TLR вследствие ишемии.

16.2 Клинические испытания после выпуска изделия на рынок

В США по требованию Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) было проведено проспективное многоцентровое клиническое испытание XIENCE V USA после выпуска изделия на рынок, направленное на оценку долгосрочной безопасности и эффективности применения системы EECSS XIENCE V в реальных условиях после ее выпуска в продажу в США, а также с целью поддержки инициативы FDA по применению DATI. Целью несравнительного клинического исследования стента SPIRIT V Single Arm Study (SAS) было продолжение оценки эффективности применения системы EECSS XIENCE V при лечении пациентов с возникшими *de novo* поражениями коронарной артерии. XIENCE V India представляло собой проспективное открытое многоцентровое observationalное несравнительное реестровое исследование, направленное на оценку долгосрочной безопасности и эффективности системы EECSS XIENCE V в ходе ее коммерческого применения в реальных условиях на территории Индии. В таблицах 16.2-1–16.2-2 представлен дизайн клинических испытаний, основные клинические результаты через 1 год и по последним данным периода послеоперационного наблюдения соответственно.

Результаты этих клинических испытаний после выпуска изделия на рынок продемонстрировали безопасность и эффективность применения системы EECSS XIENCE V в реальных условиях. Кроме того, система EECSS XIENCE V показала улучшение исходов по оценке пациентов (включая повышение качества жизни, снижение частоты приступов стенокардии, стабилизацию стенокардии и уменьшение ограничений физической активности) после 6 месяцев, а также сохранение положительных результатов в течение 1 года у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Таблица 16.2-1. Дизайн клинических испытаний серий SPIRIT и XIENCE V (после выпуска на рынок)

	XIENCE V USA, когорта фазы I	XIENCE V USA, когорта долгосрочного наблюдения	XIENCE V USA, когорта AV-DAPT	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India
Тип/дизайн исследования	- Многоцентровое - Проспективное - Несравнительное	- Многоцентровое - Проспективное - Несравнительное	- Многоцентровое - Рандомизированное - Двойное слепое - Плацебо-контролируемое	- Многоцентровое - Проспективное - Несравнительное	- Многоцентровое - Проспективное - Несравнительное
Количество пациентов, включенных в исследование	8040	4663	868	2663	977
Лечение	Стандартное согласно правилам учреждения	Стандартное согласно правилам учреждения	Пациенты были рандомизированы на получающих вместе с аспирином терапию тиенопиридином или плацебо в течение дополнительных 18 месяцев	Не более одного нативного целевого участка поражения <i>de novo</i> на крупный эпикардальный сосуд или боковую ветвь (при отсутствии предварительной имплантации стента и предварительной брахитерапии), не более 4 плановых стентов, выделяющих зверолимус	Стандартное согласно правилам учреждения
Размер участка поражения	Без ангиографических ограничений			RVD = $\geq 2,25$ $\leq 4,0$ мм Длина: ≤ 28 мм согласно визуальной оценке	Без ангиографических ограничений
Первичная конечная точка	Подтвержденный или вероятный случай тромбоза стента по классификации ARC, до 1 года	Подтвержденный или вероятный случай тромбоза стента по классификации ARC, от 1 года до 5 лет	MACE (составной показатель общего количества летальных исходов, ИМ и инсультов), от 12 до 33 месяцев	Составной показатель общего количества летальных исходов, ИМ, TVR через 30 суток	Подтвержденный/вероятный случай тромбоза стента по классификации ARC, 1 год и ежегодно до 3 лет
Комбинированная первичная конечная точка	Остановка сердца или любой ИМ, через 1 год	Остановка сердца или любой ИМ, от 1 года до 5 лет	Подтвержденный или вероятный случай тромбоза стента по классификации ARC, от 12 до 33 месяцев	Нет	Остановка сердца и любой ИМ, через 1 год
Клиническое послеоперационное наблюдение	14, 30, 180 суток и 1 год	2, 3 и 4 года	15, 24, 30 и 33 месяца	30 суток, 1 и 2 года	14, 30, 180 суток, 1, 2 и 3 года
Ангиографическое послеоперационное наблюдение	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

Таблица 16.2-2. Основные клинические исходы серий клинических испытаний SPIRIT и XIENCE V (после выпуска на рынок)					
	XIENCE V USA фазы I 1 год	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V India	
		1 год	2 года	1 год	2 года
	XIENCE V (N = 8040)	XIENCE V (N = 2663)	XIENCE V (N = 2663)	XIENCE V (N = 990)	XIENCE V (N = 990)
TLF (ARC)	9,4 % (707/7522)	5,25 % (138/2627)	7,49 % (192/2562)	2,4 % (24/986)	3,4 % (32/942)
TLF	6,8 % (513/7505)	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо
Всего летальных исходов, ИМ (ARC) и TVR	Неприменимо	7,04 % (185/2627)	10,34 % (265/2562)	Неприменимо	Неприменимо
Остановка сердца или ИМ (ARC)	7,2 % (545/7522)	4,23 % (111/2627)	5,74 % (147/2562)	1,9 % (19/986)	2,8 % (26/942)
Остановка сердца или ИМ	3,3 % (249/7505)	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо
TLR	4,6 % (349/7522)	1,90 % (50/2627)	3,04 % (78/2562)	1,2 % (12/986)	1,5 % (14/942)
TVR, реваскуляризация поражения нецелевого участка (не-TLR)	2,3 % (176/7522)	1,45 % (38/2627)	2,26 % (58/2562)	0,1 % (1/986)	0,1 % (1/942)
Всего летальных исходов	2,6 % (194/7522)	1,71 % (45/2627)	2,97 % (76/2562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Остановка сердца	1,4 % (108/7522)	1,10 % (29/2627)	1,87 % (48/2562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Всего ИМ (ARC)	6,3 % (475/7522)	3,54 % (93/2627)	4,45 % (114/2562)	1,3 % (13/986)	1,6 % (15/942)
Всего ИМ	2,2 % (162/7505)	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо
Тромбоз стента					
Подтвержденные/ вероятные случаи по классификации ARC	0,81 % (60/7380)	0,65 % (17/2607)	0,79 % (20/2523)	0,51 % (5/986)	0,53 % (5/939)
Подтвержденные случаи по классификации ARC	0,54 % (40/7380)	Неприменимо	Неприменимо	0,41 % (4/986)	0,43 % (4/939)

Примечания.

- Все значения, приведенные в данной таблице, отражают количество пациентов. Пациентов учитывали только один раз для каждого события в рамках каждого периода времени.
- Данные испытаний XIENCE V USA за 1 год включают дополнительный период продолжительностью 42 суток или до даты рандомизации включительно, если получены ранее чем спустя 407 суток для фазы включения во вторую часть исследования. Данные испытаний XIENCE V India за 1 год включают дополнительный период продолжительностью 47 суток. Данные испытаний SPIRIT V за 1 год включают дополнительный период продолжительностью 28 суток.
- Данные испытаний SPIRIT V за 2 года включают дополнительный период продолжительностью 28 суток. Данные испытаний XIENCE V India за 2 года включают дополнительный период продолжительностью 47 суток.
- Несостоятельность пораженного участка (Target Lesion Failure, TLF) (ARC) включает остановку сердца, связанный с целевым сосудом инфаркт миокарда (ИМ) (по определению ARC) и реваскуляризацию целевого пораженного участка (Target Vessel Revascularization, TLR) по клиническим показаниям. TLF включает остановку сердца, связанный с целевым сосудом ИМ (по определению протокола) и TLR по клиническим показаниям.

16.3 Показания к назначению одномесечной (не более 28 суток) ДАТТ

Безопасность стента XIENCE у пациентов с высоким риском кровотечения (БРК), получавших 1-месячную (не более 28 суток) двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ) после ЧКВ, была установлена в исследовании XIENCE 28.

Испытание XIENCE 28 — это проспективное несравнительное многоцентровое открытое нерандомизированное испытание для оценки безопасности 1-месячной (не более 28 суток) двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) у пациентов с высоким риском кровотечения (БРК), перенесших ЧКВ стентом XIENCE. Пациенты включались в исследование XIENCE 28, если они соответствовали клиническим критериям, указывающим на БРК, и если по мнению лечащего врача риск массивного кровотечения на фоне ДАТТ продолжительностью более 1 месяца перевешивал пользу антитромбоцитарного эффекта препаратов. Чтобы считаться пациентом с БРК, пациенты должны были соответствовать хотя бы одному из следующих критериев: а) возраст ≥ 75 лет, б) клиническое показание к длительной (не менее 6 месяцев) антикоагулянтной терапии, в) наличие в анамнезе массивного кровотечения, требовавшего медицинской помощи в течение 12 месяцев после индексной процедуры, г) инсульт (ишемический или геморрагический) в анамнезе; д) почечная недостаточность (креатинин ≥ 2,0 мг/дл) или почечная недостаточность, требующая проведения диализа; е) системные заболевания, связанные с повышенным риском кровотечения (например, гематологические нарушения, включая тромбоцитопению в анамнезе или в настоящее время, определяемую как количество тромбоцитов < 100 000/мм³, или любое известное нарушение свертывания крови, связанное с повышенным риском кровотечения); ж) анемия с уровнем гемоглобина < 11 г/дл. Стент XIENCE имплантировали в соответствии со стандартами лечения учреждения. Ангиографические ограничения по длине участка поражения отсутствовали, но длина самого длинного стента XIENCE, разрешенного для применения в исследовании, составляла 38 мм. Клиническое послеоперационное наблюдение проводилось через 1, 3, 6 и 12 месяцев.

Исследование XIENCE 28 охватывало 58 центров в США и Канаде (XIENCE 28 USA) и 52 центра за пределами США (в XIENCE 28 Global участвовали центры в Европе и Азии). В общей сложности 1605 пациентов с БРК прошли ЧКВ с применением стента XIENCE и получали ДАТТ (аспирин + ингибитор рецептора P2Y12) в течение первого месяца (не более 28 дней) после индексной процедуры. Пациенты считались «завершившими 1 месяц терапии» и могли прекратить прием ингибитора рецептора P2Y12 через 1 месяц и продолжить монотерапию аспирином до конца исследования, если у них не наступало ни одного из следующих событий: инфаркт миокарда, повторная коронарная реваскуляризация, инсульт или подтвержденный/вероятный тромбоз стента, а также если они наблюдали режим ДАТТ (что определялось как отсутствие перерывов в терапии на протяжении > 7 дней подряд) в течение первого месяца после процедуры.

Целью испытания было показать (после стратификации по показателю предрасположенности (propensity score, PS)) не меньшую эффективность по первичной конечной точке — количеству всех случаев смерти или всех случаев инфаркта миокарда (ИМ; модифицированная классификация ARC) в период от 1 до 6 месяцев после имплантации стента XIENCE у пациентов с БРК, получавших ДАТТ в течение 1 месяца, по сравнению с архивной контрольной популяцией — пациентами, получавшими ДАТТ на протяжении до 12 месяцев. Метод стратификации по PS использовали для обеспечения объективного сравнения между популяцией испытания XIENCE 28 и архивной контрольной популяцией из испытания XIENCE V USA (XIENCE V USA). Пациентов из испытаний XIENCE 28 и XV USA разделили на пять страт по значениям PS, рассчитанным на основе характеристик на исходном уровне. Пациентов с аналогичными значениями PS относили к одной страте. Затем рассчитывали частоту событий в каждой страте. Основной вторичной конечной точкой было доказательство превосходства 1-месячной ДАТТ при массивных кровотечениях (типа 2–5 по классификации Bleeding Academic Research Consortium (BARC)) в период от 1 до 6 месяцев после имплантации стента XIENCE у пациентов с БРК в сравнении с архивной контрольной популяцией из испытания XV USA (после стратификации по PS).

Характеристики пациентов и пораженных участков на исходном уровне испытания XIENCE 28 в популяции «завершивших 1 месяц терапии»:

Из 1392 пациентов, завершивших 1 месяц терапии, женщины составляли 32,5 %, а средний возраст составил 76 лет. Что касается критериев БРК, 68,2 % пациентов были в возрасте 75 лет и старше, у 47,4 % была почечная недостаточность, 44,4 % принимали пероральные антикоагулянты, у 10,4 % в анамнезе был инсульт, у 3,3 % в анамнезе было массивное кровотечение, у 14,5 % — анемия, и у 2,3 % — тромбоцитопения. К распространенным факторам риска относились артериальная гипертензия (84,7 %) и дислипидемия (67,5 %). Что касается состояния сердечно-сосудистой системы, то у 34,1 % пациентов был острый коронарный синдром (acute coronary syndrome, ACS), включавший инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (non-ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) или нестабильную стенокардию, а 65,9 % пациентов страдали хронической ишемической болезнью сердца. У большинства пациентов (80,3 %) проводилось стентирование одного участка поражения, и средняя общая длина стента на пациента составила 27,2 ± 14,4 мм.

Анализ первичной конечной точки

Достижение первичной конечной точки подтвердило безопасность стента XIENCE для пациентов с БРК, получающих 1-месячную (не более 28 суток) ДАТТ после ЧКВ. Судя по количеству пациентов и наблюдаемой частоте событий в каждой страте, р-значение для не меньшей эффективности составило 0,0005, что соответствует заранее заданному уровню значимости 0,025. Средняя частота всех случаев смерти / ИМ в течение 1–6 месяцев после процедуры, стратифицированная по PS, у пациентов, завершивших 1 месяц терапии, составила 3,5 % в популяции исследования XIENCE 28 в сравнении с 4,3 % в архивной контрольной популяции из исследования XV USA (таблица 16.3-1). Это свидетельствует о том, что комбинированная частота всех случаев смерти / всех ИМ в течение 1–6 месяцев после процедуры у пациентов, получивших 1-месячный курс ДАТТ, не превышает частоту этих событий в архивной контрольной популяции, где пациенты получали рекомендованный 12-месячный курс ДАТТ.

Анализ основных вторичных конечных точек

Метод стратификации по PS также использовали для сравнения группы исследования XIENCE 28 с архивной контрольной популяцией в контексте конечной точки «кровоотечение типа 2–5 по классификации BARC». Судя по количеству пациентов и наблюдаемой частоте событий в каждой страте, р-значение для превосходства составило 0,1888, что не соответствует заранее заданному уровню значимости 0,025. Хотя уровень значимости не был достигнут, средняя частота возникновения кровотечений типа 2–5 по классификации BARC в течение 1–6 месяцев, стратифицированная по PS, у пациентов, завершивших 1 месяц терапии в испытании XIENCE 28, в численном выражении оказалась ниже по сравнению с архивной контрольной популяцией (4,9 % в сравнении с 5,9 %; таблица 16.3-1).

Таблица 16.3-1. Результаты оценки первичной и значимой вторичной конечных точек — все случаи смерти / все ИМ и кровотечения типа 2–5 по классификации BARC в период 1–6 месяцев у пациентов, завершивших 1 месяц терапии

	XIENCE 28 Пациенты, завершившие 1 месяц терапии (N = 1392)	XIENCE V USA Пациенты, завершившие 1 месяц терапии (N = 1411)	р-значение
Все смерти / все ИМ	3,5 %	4,3 %	0,0005*
Кровоотечение типа 2–5 по классификации BARC	4,9 %	5,9 %	0,1888**

* р-значение для не меньшей эффективности; предел не меньшей эффективности и односторонний уровень значимости составляют 2,5 % и 0,025 соответственно.

** р-значение для большей эффективности; уровень значимости для большей эффективности составляет 0,025.

Другие вторичные конечные точки

Другие вторичные конечные точки, которые анализировали в рамках исследования XIENCE 28, включали случаи кровотечения типа 3–5 по классификации BARC и тромбоз стента в течение 1–6 месяцев после процедуры у пациентов, завершивших 1 месяц терапии.

Несмотря на то что это не было указано предварительно, для объективного сравнения частоты кровотечений типа 3–5 по классификации BARC между популяцией исследования XIENCE 28 и архивной контрольной популяцией из исследования XV USA применялся метод стратификации по PS. Этот анализ показывает меньшую частоту кровотечений у пациентов, получавших 1-месячную ДАТТ, по сравнению с 12-месячной ДАТТ. Средняя частота кровотечений типа 3–5 по классификации BARC в течение 1–6 месяцев, стратифицированная по PS, у пациентов, завершивших 1 месяц терапии в испытании XIENCE 28, была значительно ниже по сравнению с архивной контрольной популяцией (2,2 % в сравнении с 4,5 %; таблица 16.3-2).

Таблица 16.3-2. Стратифицированный по показателю предрасположенности анализ частоты кровотечений типа 3–5 по классификации BARC в течение 1–6 месяцев у пациентов, завершивших 1 месяц терапии

	XIENCE 28 Пациенты, завершившие 1 месяц терапии (N = 1392)	XIENCE V USA Пациенты, завершившие 1 месяц терапии (N = 1411)	р-значение*
Кровоотечение типа 3–5 по классификации BARC (средняя частота, стратифицированная по PS)	2,2 %	4,5 %	0,0156

* р-значение для большей эффективности; уровень значимости для большей эффективности составляет 0,025. Специальный анализ.

Не стратифицированная по показателю предрасположенности частота подтвержденного / вероятного тромбоза стента в течение 1–6 месяцев среди пациентов, завершивших 1 месяц терапии (без стратификации по PS), составила 0,3 % как в испытании XIENCE 28, так и в архивной контрольной популяции (таблица 16.3-3).

Таблица 16.3-3. Тромбоз стента в период 1–6 месяцев среди пациентов, завершивших 1 месяц терапии (без стратификации по PS)		
	XIENCE 28 Пациенты, завершившие 1 месяц терапии (N = 1392)	XIENCE V USA Пациенты, завершившие 1 месяц терапии (N = 1411)
Подтвержденный/ вероятный случай тромбоза стента по классификации ARC	0,3 %	0,3 %

17.0 **ФОРМА ВЫПУСКА И КОМПЛЕКТАЦИЯ**

Стерильно. Данное устройство стерилизовано этиленоксидом. Апиrogenно. Не использовать, если нарушена герметичность упаковки.

Данное одноразовое изделие не подлежит повторному использованию у другого пациента, так как оно не рассчитано на выполнение своей функции после первого использования. Изменение механических, физических и (или) химических свойств вследствие повторного применения, очистки и (или) повторной стерилизации может привести к нарушению целостности устройства и (или) разрушению материалов, из которых оно изготовлено, что, в свою очередь, может привести к загрязнению устройства по причине образования узких щелей и (или) надрывов, а также снизить его безопасность и (или) функциональность. Отсутствие оригинальной маркировки может стать причиной ненадлежащего использования изделия и невозможности его отслеживания. Отсутствие оригинальной упаковки может привести к повреждению изделия, нарушению стерильности и риску получения травмы для пациента и (или) пользователя.

Комплектация. 1 (одна) стент-система коронарная, выделяющая лекарственный препарат эверолимус, XIENCE PRO™ S.

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

XIENCE PRO™ S

Everolimuusia vapauttava sepevaltimostenttijärjestelmä

TIETOA LÄÄKETTÄ MÄÄRÄÄVILLE LÄÄKÄREILLE

Sisällysluettelo

1.0 LAITTEEN KUVAUUS

- Taulukko 1-1: Tuotteen nimi ja koot
- Taulukko 1-2: Everolimuusia vapauttavan XIENCE PRO^S -sepevaltimostenttin ja pinoitteen koostumus
- Taulukko 1-3: Laitteen määritykset *in vitro* INDIKAATIOT
- KÄYTTÖTARKOITUS
- KOHDEKÄYTTÄJÄ JA KÄYTTÄJÄKOULUTUS
- TAVOITELTU KLIININEN HYÖTY
- KONTRAINDIKAATIOT
- LAITTEEN ODOTETTU KÄYTTÖIKÄ
- VAROITUKSET
- RAJOITUKSET
- VAROTOIMET

- 10.1 Stentin käsitteleminen
- 10.2 Stentin sijoittaminen
- 10.3 Käyttö muiden toimenpiteiden yhteydessä
- 10.4 Stentin/järjestelmän poistaminen
- 10.5 Implantsiionin jälkeen
- 10.6 Käyttö erityisryhmissä
- 10.6.1 Raskaus
- 10.6.2 Imety
- 10.6.3 Pediatrinen käyttö
- 10.7 Lääkkeiden yhteisvaikutukset
- 10.7.1 Lääkkeiden tai muiden aineiden yhteisvaikutukset
- 10.7.2 Immunosuppression mahdollisuus
- 10.7.3 Lipidiarvon hoikoamisen mahdollisuus
- 10.7.4 Raskaus
- 10.7.5 Imety
- 10.8 Karsinogeenisuus, genotoksisuus ja lisääntymistoksisuus
- 10.9 Rajoitetut aineet
- 10.10 Magnetiikkavaukseen (MRI) liittyvä turvallisuustietoa

- 11.0 MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET
- 12.0 HAITTAVAIKUTUKSISTA ILMOITTAMINEN
- 13.0 TIVISTELMÄ TURVALLISUUDESTA JA KLIINISESTÄ SUORITUSKYVYSTÄ
- 14.0 POTILAAN VALINTA JA HOITO

- 14.1 Potilaskohtainen hoito
- 15.0 KÄYTTÖOHJEET LÄÄKÄRILLE
- 15.1 Tarkastus ennen käyttöä
- 15.2 Tarvitavat materiaalit
- 15.3 Valmisteleminen
- 15.3.1 Pakkauksen poistaminen
- 15.3.2 Ohjainvajerin lumenin huuhteleminen
- 15.3.3 Sisäänvientijärjestelmän valmisteleminen

- 15.4 Sisäänvientitoimenpide
- 15.5 Aktivointitoimenpide
- 15.6 Poistotoimenpide
- 15.7 Stenttisegmenttien laajennus aktivoinnin jälkeen
- 15.8 Potilaan implanttikortti

- 16.0 SPIRIT- JA XIENCE-TUOTESARJOJEN KLIINISET TUTKIMUKSET

- 16.1 Kliiniset tutkimukset ennen markkinoille tuloa
- Taulukko 16.1-1: XIENCE V -stentin kliinisten SPIRIT-tutkimusten tutkimusasetelmat (ennen markkinoille tuloa)
- Taulukko 16.1-2: SPIRIT-tuotesarjan kliinisten tutkimusten angiografiatulokset (ennen markkinoille tuloa)
- Taulukko 16.1-3: SPIRIT-tuotesarjan kliinisten tutkimusten ensisijaiset kliiniset tulokset 1 vuoden kuluttua (ennen markkinoille tuloa)
- Taulukko 16.1-4: SPIRIT-tuotesarjan kliinisten tutkimusten ensisijaiset kliiniset tulokset viimeisimmästä seurannasta (ennen markkinoille tuloa)

- 16.2 Kliiniset tutkimukset markkinoille tulon jälkeen
- Taulukko 16.2-1: SPIRIT- ja XIENCE V -tuotesarjan kliinisten tutkimusten tutkimusasetelmat (markkinoille tulon jälkeen)
- Taulukko 16.2-2: SPIRIT- ja XIENCE V -tuotesarjan tutkimusten ensisijaiset kliiniset tulokset (markkinoille tulon jälkeen)

- 16.3 Yhden kuukauden indikoitu DAPT-hoito (lyhyimmillään 28 päivää)
- Taulukko 16.3-1: Ensisijaisen ja toissijaisen päätetapahtumien tulokset – kaikki kuolemat / kaikki sydäninfarktit ja BARC-verenvuotoarvot 2–5 1–6 kuukauden ajalta 1 kuukauden jälkeen toipuineilla potilailla
- Taulukko 16.3-2: BARC-arvojen 3–5 vastaavuspistemäärin perustava ositusanalyysi 1–6 kuukauden ajalta 1 kuukauden jälkeen toipuineilla potilailla
- Taulukko 16.3-3: Stentin tromboosi 1–6 kuukauden ajalta 1 kuukauden jälkeen toipuineilla potilailla (ei-vastaavuspistemäärin perustuva)

- 17.0 TOIMITUSTAPA

1.0 LAITTEEN KUVAUUS

Everolimuusia vapauttava XIENCE PRO™^S -sepevaltimostenttijärjestelmä (EEC^{SS}) on lääkinällinen laite, joka sisältää seuraavat: Valmiiksi asennettu, L-605-kobolttikromiseksesta (CoCr) valmistettu XIENCE PRO^S -stentti, joka on päällystetty kahdella kerroksella, pohjustinkerroksella, lääkematriisikerroksella. Pohjustinkerrokseen koostuu poly-n-butyylimetakrylaatista (PBMA), joka on inaktiivinen polymeeri. Se parantaa stentin ja lääkematriisikerroksen välistä kiinnittymistä. Lääkematriisikerros koostuu kopolymeripolyvinylideni-fluoridi-koheksafluoripropeenista (PVDF-HFP), johon on sekoitettu antiproliferatiivista lääkettä, everolimuusia.

Tuotesarja koostuu seuraavista:

Taulukko 1-1: Tuotteen nimi ja koot			
Tuotteen nimi	Yksilöllinen laitetunniste	Stentin läpimitta (mm)	Stentin pituus (mm)
XIENCE PRO ^S	8717648DES0001TC	2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

L-605-kobolttikromistentin (CoCr) massa, saatavana olevan everolimuusiannoksen ja PVDF-HFP- ja PBMA-pitoisuus stentissä vaihtelevat koon mukaan seuraavasti:

Taulukko 1-2: Everolimuusia vapauttavan XIENCE PRO ^S -sepevaltimostentin ja pinoitteen koostumus					
Stentin läpimitta (mm)	Stentin pituus (mm)	L-605-kobolttikromistentin massa (mg)	Lääkeannos (µg)	PVDF-HFP (µg)	PBMA (µg)
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	8	7,8	39	189	42
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	12	11,4	58	286	64
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	15	13,8	72	350	79
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	18	16,2	85	415	93
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	23	21,0	111	543	122
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	28	24,6	131	640	144
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	33	29,4	157	769	173
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	38	33,0	177	866	194
3,5, 4,0	8	11,1	53	261	59
3,5, 4,0	12	15,4	72	351	79
3,5, 4,0	15	20,6	99	485	109
3,5, 4,0	18	24,0	117	575	129
3,5, 4,0	23	29,2	145	709	159
3,5, 4,0	28	36,2	181	888	199
3,5, 4,0	33	41,3	209	1023	230
3,5, 4,0	38	46,5	236	1157	260

- Kaksi röntgenpositiivista pallon alapuolella sijaitsevaa merkkiä osoittavat pallon työskentelypituuden ja laajennetun stentin pituuden läpivalaisuissa.
- Kaksi proksimaalisista sisäänvientijärjestelmän varressa olevaa merkkiä (distaalikärkeen nähden proksimaalisesti 95 cm ja 105 cm) osoittavat sisäänvientijärjestelmän suhteellista sijaintia olka- tai reisvaltimon ohjainkateetrin päähän nähden. Kateetrin työskentelypituus on 145 cm.
- Varsi on erivärinen ohjainvajerin ulostuloloven kohdalla.

Taulukko 1-3: Laitteen määritykset <i>in vitro</i>							
Stentin läpimitta (mm)	Stentin pituus (mm)	* Yhteensopivuus ohjainkateetrin kanssa vähintään (sisäläpimitta)	** Stentin nimellispaine <i>in vitro</i>		Nimellinen puhkeamispaine (RBP)		Stentin vapaa alue (%)
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (1,42 mm / 0,056 in.)	9	912	16	1621	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (1,42 mm / 0,056 in.)	9	912	16	1621	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (1,42 mm / 0,056 in.)	9	912	16	1621	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (1,42 mm / 0,056 in.)	12	1216	16	1621	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (1,42 mm / 0,056 in.)	12	1216	16	1621	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (1,42 mm / 0,056 in.)	12	1216	16	1621	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (1,42 mm / 0,056 in.)	12	1216	16	1621	84
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (1,42 mm / 0,056 in.)	12	1216	16	1621	86

- * Lisätietoa F-kokoa vastaavista yksiköistä on kyseisen laitevalmistajan antamissa teknisissä tiedoissa.
- ** Stentin aktivointilumen kokonaan on varmistettava (katso kohta 15.5 Aktivointitoimenpide). Aktivointipaine on vastattava ahtaumakohdan ominaisuuksia.

2.0 INDIKAATIOT

Everolimuusia vapauttava XIENCE PRO™^S -sepevaltimostenttijärjestelmä on tarkoitettu seuraavien potilaiden sepevaltimon lumenin laajentamiseen:

- potilait, joilla on symptomaattinen iskeeminen sydänsairaus selkeiden nativin sepevaltimon *de novo* ahtaumien vuoksi
- akuuttien sydäninfarktipotilaiden sepevaltimon verenvirtauksen palauttaminen 12 tunnin kuluessa oireen alkamisesta
- sellaisien potilaiden hoito, joilla on samanaikaisesti diabetes, akuutti sepevaltimo-oireyhtymä, kaksikertaisia verisuoniahtauksia (kaksi ahtaumaa kahdessa eri epikardiaalisuonessa), ahtaumia pienissä sepe-suonissa; ahtaumia, joissa hoito johtaa sivuhaarojen tukkeutumiseen (ahtaumat, joiden sivuhaara on < 2 mm läpimitaltaan tai ostiaalinen ahtauma < 50 %); iäkkäiden potilaiden hoito (ikä ≥ 65) ja sekä miesten että naisten hoito
- potilait, joilla on korkea verenvuotoriski (HBR), lyhyimmillään 28 vuorokauden pituinen verihuitausten kaksoisestohoito (DAPT-hoito)
- potilait, joilla on uudelleen ahtauma stentin alueella sepevaltimon ahtaumissa; kroonisen sepevaltimon täydellisen tukkeutuminen (määritettyä sepevaltimon ahtaumia, joissa TIMI-virtaus on 0 ja jotka kestävät yli 3 kuukautta) tai sepevaltimon haarautumiskohdan ahtaumia.

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

3.0 KÄYTTÖTARKOITUS

Everolimuusia vapauttava XIENCE PRO™^S -sepevaltimostenttijärjestelmä on tarkoitettu sepevaltimon lumenin laajentamiseen.

4.0 KOHDEKÄYTTÄJÄ JA KÄYTTÄJÄKOULUTUS

Tämä laite on tarkoitettu interventiokardiologin/interventioradiologin/verisuonikirurgin tai muun sellaisen lääkärin käyttöön, joka on saanut koulutusta kardiiovaskulaarisista interventiteknikoista sydänkateetriintilaboratoriossa tai leikkauksissa käyttämällä kuvantamislaitteita, perkutaanista tekniikkaa tai kirurgista toimenpidettä sepevaltimoiden ateroskleroottisen ahtauman hoitamiseen.

5.0 TAIVOITELTU KLIININEN HYÖTY

Seuraavat ovat everolimuusia vapauttavan XIENCE PRO™^S -sepevaltimostenttijärjestelmän tavoitellut kliiniset hyödyt sepevaltimoindekiatoissa:

- parantuneet revaskularisaatiotulokset verrattuna lääkkeitöön
- parantuneet tulokset uuden sukupolven lääkettä vapauttavilla stenteillä verrattuna muihin pallolaajennuslaitteisiin (PCI)
- ei lisääntynyttä iskeemistä riskiä, ja pienentynyt huomattavan verenvuodon riski (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] -arvo 3–5) ja lyhyempi DAPT-hoito korkean verenvuotoriskin (HBR) potilailla

6.0 KONTRAINDIKAATIOT

Everolimuusia vapauttavan XIENCE PRO™^S -sepevaltimostenttijärjestelmän käyttö on kontraindikoitu seuraavissa tapauksissa:

- potilaat, joilla on yliherkkyttä tai kontraindikatioita everolimuusille tai rakenteellisesti sen kaltaisille yhdisteille tai tunnettu yliherkkyys stentin komponenteille (koboltille, kromille, nikkelille, volframille, metakryylipolymeerille tai fluoripolymeerille) tai joilla on varjoainyliherkkyys

- intoleranssi, allergia tai yliherkkyys toimenpiteen aikaisella antikoagulanttihoidolle tai toimenpiteen jälkeiselle verihäuteiden estohoidolle.

7.0 LAITTEEN ODOTETTU KÄYTTÖIKÄ

Everolimuusia vapauttava XIENCE PRO™S -sepevaltimostenttijärjestelmä on lääkinnällinen laite, joka implantoituaan parantamaan sepelvaltimon lumenin läpimittaa osittain tai kokonaan tukkeutuneissa ahtaantuissa sepelisuonissa (*de novo* ahtauumat tai uudelleenahtauumat suonet).

Everolimuusia vapauttavan XIENCE PRO^S -sepevaltimostenttijärjestelmän odotettu käyttöikä on vähintään 10 vuotta.

Everolimuusia vapauttavia XIENCE PRO^S -sepevaltimostenttejä ei ole tarkoitus poistaa implantoitun jälkeen.

8.0 VAROITUKSET

- Everolimuusia vapauttava XIENCE PRO™S -sepevaltimostentti ja sisäänventiijärjestelmä ovat vain kertakäyttöisiä. Ei saa käyttää, käsitellä tai sterioida uudelleen. Huomaa tuotteen ”Viimeinen käyttöpäivä”, joka on merkitty pakkaukseen. Uudelleenkäyttö, uudelleenkäsittely tai uudelleensterilointi voi vaarantaa laitteen ja/tai sisäänventiijärjestelmän rakenteellisen eheyden ja/tai johtaa laitteen vikaantumiseen, mikä voi johtaa potilaan vammaan, sairauten tai kuolemaan. Uudelleenkäyttö, uudelleenkäsittely tai uudelleensterilointi voi myös aiheuttaa laitteen kontaminaation riskin ja/tai aiheuttaa potilaalle infektion tai riski-infektion, mukaan lukien mm. tartuntatautiin siirtymien potilaasta toiseen. Laitteen ja/tai sisäänventiijärjestelmän kontaminaatio voi johtaa potilaan loukkautumiseen, sairauten tai kuolemaan.
- Toimenpiteen jälkeen on annettava verihäuteiden estohoitoa (katso kohta 14.1 Potilaskasvatteen hoito).
- Tätä tuotetta ei saa käyttää potilaille, jotka eivät todennäköisesti noudata suositeltua verihäuteiden estohoittoa.
- Potilaiden huolellinen valinta on tarpeen, koska tämän laitteen käyttöön liittyy stentin tromboosin, verisuonikomplikaatioiden ja/tai verenvuodon riski.
- Sellaisia potilaita, joiden ahtautuma estää angioplastiapallon täyttämisen kokonaan täyten, ei suositella hoidettavaksi.
- Everolimuusia vapauttava XIENCE PRO^S -sepevaltimostentti on päällystetty everolimuusi- ja polymeeripinnoitteella koko implantoitavan stentin pituudella. Laitteen distaaliset osat ja välisäät, kärki ja pallon kartiot on päällystetty hydrofiilisellä HYDROCOAT™-pinnoitteella.
- Kohdassa 15.3 Valmisteleminen* on lisätietoa laitteen valmistelusta ja käytöstä siten, että laite toimii aiottulla tavalla. Tässä pakkausselosteessa annettujen varoitusten noudattamatta jättäminen voi johtaa laitteen pinnoitteen vaurioitumiseen, mikä voi edellyttää toimenpiteitä tai aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia.

9.0 RAJOITUKSET

Ainoastaan lääkärit, jolla on asianmukainen koulutus, saavat suorittaa stentin implantointitoimenpiteen.

10.0 VAROTOIMET

10.1 Stentin käsitteleminen

- Stentin asettaminen on tehtävä sairaaloissa, joissa sepelvaltimon hätähoitusleikkaukset ovat välittömästi suoritettavissa.
- **Folippusit ei ole steriili suojä.** Folippussin sisällä oleva pussi on steriili suojä. **Vain sisäpussin sisältöä voi pitää steriilinä. Sisäpussin ulkopinta Ei ole steriili.**
- Varmista pakkauksen steriiliys tarkistamalla, että sisäpakkauksen steriiliä suojää ei ole avattu tai ettei se ole vaurioitunut ennen käyttöä.
- Ohjainkateetriin kärkeä tulee ohjata huolellisesti stentin sisäänviennissä, aktivoimissa ja palloa poistettaessa. Varmista ennen stentin sisäänventiijärjestelmän poistamista visuaalisesti läpivalaisuilla, että pallo on tyhjentynyt täysin, jotta ohjainkateetri ei kulkeudu suoneen ja aiheuta valtimovaurioita.
- Pallon päällä olevaa stenttiä ei saa käsitellä eikä koskettaa milään tavalla. Tämä on erityisen tärkeää, kun kateetriä poistetaan pakkauksesta, sijoitetaan ohjainvaijerin päälle ja viedään kääntävän hemostaasiventtiiliin liittimen ja ohjainkateetriin kannan kautta sisään.
- **Stenttiä ei saa käsitellä eikä koskettaa,** sillä se voi vaurioitua pinnoitteita tai aiheuttaa stentin kontaminaation tai siirtymisen pois sisäänventiijärjestelmästä.
- Vältä laitteen pyyhkimistä kuivalla sideharalla tai muutoin laitteen pyyhkimistä liiaka, sillä se voi vaurioitua laitteen pinnoitteita.
- Vältä alkoholin, antiseptisten liuosten tai muiden liuotimien käyttämistä laitteen eiksähtelyyn, sillä tämä voi aiheuttaa pinnoitteeseen laitteen turvallisuutta ja tehoa heikentäviä arvaamattomia muutoksia.
- Vältä kastelemasta everolimuusia vapauttavaa XIENCE PRO™S -sepevaltimostenttiä. Katso ohjeet kohdassa 15.3.2 Ohjainvaijerin lumenin huuhleminen.
- Käytä ainoastaan asianmukaista pallon täyttöainetta. Ilmaa tai mitään kaasumaista ainetta ei saa käyttää pallon täyttämiseen, koska tämä voi aiheuttaa stentin epätasaisen laajentumisen ja vaikeuttaa stentin aktivoitua. Jos kaasumaista ainetta käytetään ja pallo repeytyy, seurauksena voi olla ilmaemboolia ja/tai suonivaurioita.
- Käytön jälkeen tämä laite, sen tarvikkeet ja pakkaukset on lajiteltava asianmukaisesti hävitettäväksi (esim. biovaara, terävät, vaarattomat jätteet jne.), ja ne on hävitettävä huolellisesti laitoksen käytäntöjen ja sovellettavien lakien ja määräysten mukaisesti.

- **Stenttiä ei saa käsitellä eikä koskettaa,** sillä se voi vaurioitua pinnoitteita tai aiheuttaa stentin kontaminaation tai siirtymisen pois sisäänventiijärjestelmästä.
- Vältä laitteen pyyhkimistä kuivalla sideharalla tai muutoin laitteen pyyhkimistä liiaka, sillä se voi vaurioitua laitteen pinnoitteita.
- Vältä alkoholin, antiseptisten liuosten tai muiden liuotimien käyttämistä laitteen eiksähtelyyn, sillä tämä voi aiheuttaa pinnoitteeseen laitteen turvallisuutta ja tehoa heikentäviä arvaamattomia muutoksia.
- Vältä kastelemasta everolimuusia vapauttavaa XIENCE PRO™S -sepevaltimostenttiä. Katso ohjeet kohdassa 15.3.2 Ohjainvaijerin lumenin huuhleminen.
- Käytä ainoastaan asianmukaista pallon täyttöainetta. Ilmaa tai mitään kaasumaista ainetta ei saa käyttää pallon täyttämiseen, koska tämä voi aiheuttaa stentin epätasaisen laajentumisen ja vaikeuttaa stentin aktivoitua. Jos kaasumaista ainetta käytetään ja pallo repeytyy, seurauksena voi olla ilmaemboolia ja/tai suonivaurioita.
- Käytön jälkeen tämä laite, sen tarvikkeet ja pakkaukset on lajiteltava asianmukaisesti hävitettäväksi (esim. biovaara, terävät, vaarattomat jätteet jne.), ja ne on hävitettävä huolellisesti laitoksen käytäntöjen ja sovellettavien lakien ja määräysten mukaisesti.

10.2 Stentin sijoittaminen

- Käytä ohjainkateetria, joiden lumenikoot soveltuvat stentin sisäänventiijärjestelmälle.
- Sisäänventiijärjestelmää ei saa valmistella tai esitellytään ennen stentin aktivoitua muutoin kuin ohjeiden mukaisesti. Noudata kohdassa 15.3.3 Sisäänventiijärjestelmän valmisteleminen kuvattua pallon tyhjentymismenetelmää.
- Jos tehdään laajennusta, on käytettävä sopivan kokoista palloa. Muutoin stentin sijoittaminen saattaa vaikeutua ja toimenpiteestä voi aiheutua komplikaatioita.
- Päätöksen ahtautuman esilaajennuksesta sopivan kokoisella pallolla tulisi perustua potilaan ja ahtautuman ominaisuuksiin. Stentin suoran sijoittamisen vähemmän monimutkaisiin sepelvaltimon ahtaumiin vertailuallatella on osoitettu olevan yhtä tehokasta ja turvallista kuin stentin sijoittamisen esilaajennuksella käytettäessä enintään 28 mm:n läpimitteillä todellisissa käytännötilanteissa. Jos ahtaumakohda esilaajennetaan, rajota PTCA-pallolla esilaajennettua alueen pituutta, jotta verisuoni ei vaurioidu implantoidun stentin kattaman alueen ulkopuolella.
- Sisäänventiijärjestelmää ei saa alipainistaa, kun sisäänventiijärjestelmää viedään sisään suoneen. Tämä saattaa saada stentin siirtymään paikaltaan pallosta.

- Kateetria ei saa kiristää enempää kuin yhden (1) täyden kierroksen verran.
- Stentin implantointi voi johtaa distaalisen ja/tai proksimaalisen verisuonen dissektion ja aiheuttaa verisuonen äkillisen sulkeutumisen tai täydellisen tukkeutumisen, joka vaatii lisätoimenpiteitä (sepevaltimon ohitusleikkaus, lisälaajennus, lisästenttien sijoitus ym.).
- Laajentumattoman stentin saa vetää takaisin ohjainkateetriin ainoastaan yhden kerran. Laajentumattoma stenttiä ei saa viedä takaisin valtimoon sen jälkeen, kun se on vedetty takaisin ohjainkateetriin. Stenttiä ei enää liikuttaa sisään- tai ulospäin ohjainkateetriin distaalipäässä, sillä stentti on suojat vaurioitua tai irrota, kun se vedettiin takaisin ohjainkateetriin.
- Mikäli aktivointimattoman sepelvaltimostenttijärjestelmän poistamisen missä tahansa vaiheessa tuntuu vastusta, lisätietoa on kohdassa 10.4 Stentin/järjestelmän poistaminen annetuissa vaiheissa.
- Stenttiä ei saa laajentaa, jos sitä ei ole asetettu oikein suoneen (ks. kohta 10.4 Stentin/järjestelmän poistaminen).
- Stentin aktivoituminen käytettävän järjestelmän täytetyn pallon läpimitin tulisi olla suurin piirtein sama kuin suonen läpimitin. Lian suuren stentin käyttö saattaa aiheuttaa suonen repeytymisen. Stentin täyden laajentumisen varmistamiseksi pallo tulisi täyttää vähintään nimellispaineeseen.
- Tuotemerkinnöissä ilmoitettua nimellistä puhkeamispainetta (RBP) ei saa ylittää. Pallon painetta on seurattava täytön aikana. Tuohteen pakkauksaselosteesta määritetty painetta korkeampien paineiden käyttö voi johtaa pallon repeytymisen ja mahdolliseen sisään- vaurioon ja dissektioon.
- Vaikka stentin sisäänventiijärjestelmän pallo on riittävä vahva laajentamaan stentin ilman repeytymistä, stentin distaalipuolelle tulee pallo ympäröyksen repeämä ennen stentin täyttä laajennusta voi saada pallon kiinnitymään stenttiin, mikä vaatii kirurgista poistoa. Mikäli pallo repeä, se on vedettävä pois ja tarvittaessa uusi laajennuskateetri vahdettava ohjainvaijerin avulla stentin laajentamisen loppuun saattamiseksi.
- Stenttiä ei saa laajentaa kohdassa 15.5 Aktivoitimenpidde mainittuja raja-arvoja pitemmälle.
- Jälkilajennus tule suorittaa jäykällä korkean paineen pallolla.
- Stentin liian vähäinen laajennus voi aiheuttaa stentin liikkumista. Stentin mitoituksessa on noudatettava erityistä varovaisuutta, jotta stentti on kauttaaltaan kosketuksessa valtimon seinämään, kun pallo tyhjenetään. On erittäin tärkeää varmistaa, että stentti laajenee täyteen mitaansa. Lisätietoa on kohdassa 15.0 Käyttöohjeet lääkärielle.
- Stentin sijoitusleikkausta saatetaan vaarantaa sivuhaaran avoimuus.
- Stentin poistomenetelmät (lisävaijerit, tarttujen ja/tai pihien käyttö) voivat aiheuttaa sepelisuoniston ja/tai suoniyhityskohdan lisätrauman. Komplikaatioita voivat olla verenvuoto, hematooma tai valeaneurysma.
- Hoidettaessa useita ahtaumia samassa suoneessa distaalipuolen ahtautuma on stentattava ennen proksimaalipuolen ahtautuma. Stenttien asettaminen tässä järjestyksessä poistaa tarpeen mennä proksimaalisen stentin yli distaalista stenttiä asettaessa ja vähentää proksimaalisen stentin paikaltaan siirtymisen vaaraa.
- Varmista, että stenttatu alue kattaa koko ahtautuman/dissektiokehän ja että stenttien välillä ei ole rakoja.
- Jos toimenpiteessä on käytettävä useita lääkeainetta vapauttavia stenttejä, ainoastaan samaa koboltti-kromiseosta ja samaa lääkeainetta vapauttavaa polymeeripinnoitetta saa käyttää (esim. everolimuusia vapauttavat XIENCE™ -sepevaltimostenttijärjestelmät). Mahdollisia yhteisvaikutuksia muiden lääkeainetta vapauttavien tai pinnoitettujen stenttien kanssa ei ole arvioitu, ja näiden käyttö on välttävää. Jos eri metalleja sisältävät stentit joutuvat kosketuksiin toistensa kanssa, tämä saattaa lisätä korroosion mahdollisuutta suu- vai, vaikka in vitro -korroosiotestit, joissa on käytetty L-605-koboltti-kromiseostaväitähedessä ruostumatonta 316L-teräsoseoksesta valmistetun stentin kanssa, eivät näyttäen lisäävän korroosiota.
- Potilaan altistuminen lääkeaineelle ja polymeerille on suoraan suhteessa implantointijon stenttien määrään. Potilaalle voidaan implantoida enintään neljä XIENCE PRO^S-stenttiä tai muuta XIENCE-tuotesarjan everolimuusia vapauttavaa sepevaltimostenttiä (ts. XIENCE™, XIENCE PRIME™, XIENCE Xpediton™, Xience Alpine™, Xience Sierra™ ja Xience Skypoint™) ≤ 38 mm hoidettavien suonen määrän ja ahtautuman pituuden mukaan.Uhkatiilenentittauksen (balloitt) yhteydessä potilaalle implantoituaan ylimääräisiä XIENCE-tuotesarjan stenttejä. Useiden XIENCE-tuotesarjan stenttien käyttö aiheuttaa sen, että potilas saa suurempia määriä lääkettä ja polymeeriä.
- XIENCE PRO^S-stenttien turvallisuutta ja tehokkuutta potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet kohteahtautuman brakyterapiata tai joille on käytetty brakyterapiata uudelleenahtautuman hoitoon XIENCE PRO^S-stentillä hoidettulla alueella, ei ole vahvistettu. Sekä suonibrakyterian että implantoidun XIENCE PRO^S-stentti aiheuttavat verisuonen rakenteellisia muutoksia. Näiden kahden hoidon mahdollista yhteisvaikutusta valtimorakenteiden muutokseen ei tunneta.

10.3 Käyttö muiden toimenpiteiden yhteydessä

- Vaikka verisuonen valmistelu monimutkaisissa ahtaumuissa voi sisältää erilaisten mekanistien aterekomaliaitaiden käyttöä, lääkeainetta vapauttavien XIENCE PRO^S-stenttien turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole määritetty kliinisissä tutkimuksissa käyttämällä mekaanisia aterekomaliaitaita (ohjattavia tai pyöriä aterekomaliaitetrejä) tai laserangioplastiakateetria.

10.4 Stentin/järjestelmän poistaminen

- **Stentin sisäänventiijärjestelmän poistaminen ennen stentin aktivoitua:** Jos stenttiä järjestelmää on poistettava ennen aktivoitua, on varmistettava, että ohjainkateetri on sijoitettu samankaltaisesti stentin sisäänventiijärjestelmän nähden, ja sitten vedettävä stentin sisäänventiijärjestelmä varovasti ohjainkateetriin. Jos jossain vaiheessa stenttiä ohjainkateetriin vedettäessä tuntuu epätavallista vastusta, stentin sisäänventiijärjestelmä ja ohjainkateetri on poistettava yhtenä yksikkönä. Tämä on tehtävä suoraan visuaalisoinnissa läpivalaisu käyttämällä.
- **Stentin sisäänventiijärjestelmän / lisälaajentamisen käyletyn pallon poistaminen aktiivista stentistä:**
 1. Tyhennä pallo alipaineistamalla täyttölaitetta. Suuren ja pitkien pallojen tyhjentynyt kestää kauemmin (enintään 30 sekuntia) kuin pienten ja lyhyiden pallojen. Vahvistu pallon tyhjentymisen läpivalaisu ja odota vielä 10–15 sekunnin ajan.
 2. Alipainetta täyttölaitella tai aseta se neutraaliin paineeseen.
 3. Aseta ohjainkateetri vakasti ja kiinnitä ohjainkateetri paikalleen. Yläpää ohjainvaijerin paikkaa koko stentatuissa osassa.

4. Poista stentin sisäänventiijärjestelmä/jälkilajennuspallo varovasti hitaalla ja vakaaalla paineella.
 5. Kiristä kääntävyä hemostaasiventtiili.
- Huomautukset:**
- 1) Jos havaitaan vastusta, kun kateetria poistetaan aktiivista stentistä, paranna pallon uudelleenkietoutumista seuraavalla tavalla:
 - o Täytä pallo uudelleen nimellispaineeseen, tyhjännä se ja vaihda paine neutraaliin.
 - o Toista edellä mainitut vaiheet 1–5.
 - 2) Mikäli missään vaiheessa sen jälkeen, kun pallo on poistettu aktiivista stentistä, tuntuu vastusta stentin sisäänventiijärjestelmää tai jälkilajennuspallaa ohjainkateetriin vedettäessä, poista koko järjestelmä yhtenä yksikkönä.
- Näiden ohjeiden laiminlyöminen ja/tai sisäänventiijärjestelmän käyttäminen liiallisella voimalla voi aiheuttaa stentin ja/tai sisäänventiijärjestelmän osien irtaamisen tai vaurioitumisen.
 - Jos ohjainvaijerin paikka tarvitsee säilyttää seuraavaan valtimoon/ahtaukokohtaan pääsyä varten, jotta ohjainvaijeri paikalleen ja poista kaikki muut järjestelmän osat.

10.5 Implantointiin ohjeet

- Jos juuri aktiivoidun stentin yli on mentävä ohjainvaijeri, palloa, sisäänventiijärjestelmää tai kuvannuskateetria käyttämällä, stentin muotoa on varottava rikkomasta.
- Uusi uudelleenahtautuma voi vaatia stentin sisältävän valtimosegmentin laajennuksen uudelleen. Pitkän aikavälin tuloksia stenttien toistuvien laajennusten jälkeen ei tunneta.
- Jos potilas on kuvattava, ks. kohta 10.10 Magneettikuvaukseen (MRI) liittyvää turvallisuustietoa.

10.6 Käyttö erityisryhmissä

10.6.1 Raskaus

Raskauskategoria C: Ks. kohta 10.7.4 Raskaus. Everolimuusia tai XIENCE PRO^S-stentistä ei ole riittävästi raskaana oleviin naisiin liittyviä tutkimuksia. Vaikutuksia kehittyvään sikiöön ei ole tutkittu.

Tätä tuotetta ei ole testattu raskaana olevilla naisilla eikä lapsen siirtämistä aikovilla miehillä. XIENCE PRO^S-stenttiä tulee käyttää raskaina olevien naisten hoidossa vain, jos stentin mahdolliset hyödyt ylittävät mahdolliset riskit.

10.6.2 Imety

Katso kohta 10.7.5 Imety. Everolimuusin siirtymisestä äidinnaitoon ei ole tietoa. Päätös iettämisen lopettamisesta tulee tehdä ennen stentin implantointia, kun stentin käytön tärkeyttä äidille tarkahtaa.

10.6.3 Peditriinen käyttö

Everolimuusia vapauttavan XIENCE PRO^S-sepevaltimostenttin turvallisuutta ja tehokkuutta lapsipotilaille ei ole määritetty.

10.7 Lääkkeiden yhteisvaikutukset

10.7.1 Lääkkeiden tai muiden aineiden yhteisvaikutukset

Everolimuusi metaboloituu sytokromi P4503A4:n (CYP3A4) vaikutuksesta huomattavassa määrin maksassa sekä jossain määrin suolen seinämässä, ja se on kuljetusproteiini P-glykoproteiinin (Pgp) substraatti. Näin ollen everolimuusin imeytymiseen ja myöhempään eliminoitumiseen saattavat vaikuttaa lääkkeet, jotka vaikuttavat myös CYP3A4- ja Pgp-reitteihin. Useiden lääkkeiden tiedetään laajentavan everolimuusin aineenvaihduntaa, ja myös muiden lääkkeiden yhteisvaikutuksia voi esiintyä.

Virallisia lääketyhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty XIENCE PRO^S-stentillä, koska stentistä vapautuvalle everolimuusille altistumista on rajoitettu. Tästä syystä on otettava huomioon mahdolliset systeemiset ja paikalliset lääkevalmistaiden yhteisvaikutukset suonen seinämässä, kun XIENCE PRO^S-stentin implantointia tarkkahtaa potilaille, joka saa everolimuusin kanssa yhteisvaikututtavaa lääkettä, tai kun tällaisen lääkähoidon aloittamista tarkkahtaa potilaille, joka on äskettäin saanut XIENCE PRO^S-stentin.

Everolimuusi voi aiheuttaa yhteisvaikutuksia joidenkin lääkkeiden tai elintarvikkeiden kanssa suun kautta otettua, mukaan lukien mm. seuraavat aineet:

- CYP3A4-/P-glykoproteiinin isoenzymyyn inhibiittorit
 - o sienilääkkeet (esim. flukonatsoli, ketokonatsoli, itakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli)
 - o makrodilantibiootit (esim. erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini)
 - o kalsiumkanavan salpaajat (esim. verapamiili, nikardipini, diltiazemi)
 - o proteaasintästäjät (esim. ritonaviri, atatsanaviri, sakniviaviri, darunaviri, indinaviri, nefnnaviri, ampreviaviri, fosamprenaviri)
 - o muut (esim. syklosporiini, nefatsodoni, sisapridi, metoklopramidi, bromokriptiini, simetidiini, danatsoli, sildenafili, terfenadiini, astemistoli, greppi/greippimehu, digoksiini)
- CYP3A4-/P-glykoproteiinin isoenzymyyn induosijat
 - o antibiootit (esim. rifampiini, rifabutiini, siprofloksasiini, ofloksasiini)
 - o epilepsilääkkeet (esim. karbamatsapiini, fenobarbitaali, fenytoini)
 - o ei-nukleosidirekanteiset känteisoksyklojaentymisen estäjä (esim. efavirenzi, nevirapiini)
 - o glukokortikoidit (esim. deksametasoni, prednisoni, prednisoloni)
 - o HMG-CoA-reduktasiin estäjä (esim. simvastatiini, lovastatiini)
 - o muut (esim. mäkikuisma).

Tarkemmat tiedot lääkkeiden yhteisvaikutuksista kerrotaan everolimuusin uusimmassa pakkausselosteessa.

10.7.2 Immunosuppression mahdollisuus

Everolimuusi, XIENCE PRO^S-stentti vaikuttaa aine, on immuunosuppressiivinen aine. SPIRIT- ja XIENCE-tuotesarjan kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu immuunosuppressiota. Jos potilaat kuitenkin saavat useita lääkeainetta vapauttava XIENCE PRO^S-stenttejä samanaikaisesti, everolimuusin systeemiset pitoisuudet voivat heikä lähestyä välikäisesti immuunosuppressiivisia arvoja, erityisesti potilaille, joilla on myös mukan vajaatoiminta tai jotka käyttävät sytokromi CYP3A4:n tai P-glykoproteiinin estäjiä. Siksi on harkittava huolellisesti sellaisten potilaiden tilannetta, jotka käyttävät muita immuunosuppressiivisia aineita tai joilla on immuunosuppression riski.

¹ Certican®-valmisteyhteenveto Iso-Britannia, Afinitor®-valmisteyhteenveto Iso-Britannia, Votubia®-valmisteyhteenveto Iso-Britannia, Afinitor®-pakkauseloste Yhdysvallat ja Zortress®-pakkauseloste Yhdysvallat. Näiden valmisteyhteenvetöjen ja pakkauselosteiden viiviemsmitt versiot ovat verkkosivustoilla www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu ja www.fda.gov.

10.7.3 Lipidiarvon kohoamisen mahdollisuus

Everolimuusia käytettäessä suun kautta potilaille, joille tehtiin munuaissiirto ja joilla oli pitkäälle edennyt munuaislaskosaroina, havaittiin kohonneita seerumin kolesteroli- ja triglyseridiarvoja, jotka joissakin tapauksissa edellyttivät hoitoa. Vaikutus havaittiin, kun potilaille annettiin suun kautta pitkäaikaisesti sekä alhaisia että korkeita annoksia. Käyttöindikaatioiden mukaisesti käytettynä XIENCE PRO[®]-stenttien aiheuttamien systeemillisiä everolimuusiutuoksille altistumisten odotetaan olevan huomattavasti vähäisempää kuin pitoisuusallistus, jonka elinsiirtopotilaat yleensä saavat. Kliinisissä SPIRIT- ja XIENCE[®]-tutkimuksissa ei havaittu kohonneita seerumin kolesteroli- ja triglyseridiarvoja. Everolimuusin ottoon suun kautta yhdessä syklosporiinin kanssa on havaittu liittyvän seerumin kolesteroli- ja triglyseridiarvojen nousua.

10.7.4 Raskaus

Raskauskategoria C: Everolimuusista tai XIENCE PRO[®]-stentistä ei ole riittävästi raskaana oleviin naisiin liittyviä tutkimuksia.

Vaikutuksia kehityvään sikiöön ei ole tutkittu¹. Samanlaisen XIENCE V -stenttin vaikutukset synnytystä edeltävään ja sen jälkeiseen rotan kehitykseen ei eronnut kontrolloista (lisätietoa kohdassa 10.8 Karsinogeenisuus, genotoksisuus ja lisääntymistoksisuus). Kun everolimuusissa annetaan eläimille suun kautta annoskon ollessa 0,1 mg/kg tai enemmän, sen on havaittu aiheuttavan lisääntymistoksisuutta, kuten alkiotoksisuutta ja sikiotoksisuutta.

Luotettavaa ehkäisyä suostellaan ennen XIENCE PRO[®]-stenttin implantointia ja sen jälkeen yhden vuoden ajan. Vaikka kontraindikaatioita ei ole, riskejä ja lisääntymisvaikutuksia ei tällä hetkellä tiedetä¹.

10.7.5 Imelys

Everolimuusin siirtymisestä äidinnäyttöön ei ole tietoa. Everolimuusin farmakokineettisiä ja turvallisuusprofiileja ei ole määritetty pikkulapsille. Aidoille tulee siksi kertoa everolimuusin mahdollisista vakavista haittavaikutuksista imävaiheelle lapselle. Ennen XIENCE PRO[®]-stenttin implantointia tulee tehdä päätös joko imetyksen lopettamisesta tai vaihtoehdoitesta pällöajajennusnoimienpleestä.

10.8 Karsinogeenisuus, genotoksisuus ja lisääntymistoksisuus

XIENCE PRO[®]-stenttin karsinogeenisuutta, genotoksisuutta ja lisääntymistoksisuutta ei ole arvioitu. Pitkäaikaisia karsinogeenisuus- ja teratologiatutkimuksia tehtiin kuitenkin samanlaisella XIENCE V -stentillä. XIENCE V -stenttin testitulokset, jotka on kuvattu seuraavassa, ovat sovellettavissa everolimuusia vapauttavaan XIENCE PRO[®]-sepevaltimostenttijärjestelmään samanlaisen stenttimallin, sisäänvientijärjestelmän materiaalien ja identisen stenttin pinoitusteknologian johdosta.

26 viikkoa kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa arvioitiin XIENCE V -stenttien karsinogeenisuutta siirtogeenisillä hiirillä inhonaisen implantoinnin jälkeen. Tutkimuksen aikana ei tehty epänormaaleja kliinisiä havaintoja, jotka olisivat viitanneet karsinogeenisen vaikutuksen testiryhmässä (XIENCE V -stentti). Testiryhmässä ei ilmennyt suurentunutta neoplastisten ahtaumien esiintyvyyttä verrattuna negatiiviseen kontrolliryhmään. Positiivisessa kontrolliryhmässä ja kokeellisissa positiivisissa kontrolliryhmissä ilmeni kuitenkin neoplastisten ahtaumien esiintyvyyden huomattavaa lisääntymistä verrattuna sekä testiryhmään että negatiiviseen kontrolliryhmään. Tämän tutkimuksen tulosten perusteella XIENCE V -stentti ei näytä olevan karsinogeeninen, kun se implantoidaan siirtogeenisiin hiiriin 26 viikon ajaksi.

Genotoksisuustutkimukset tehtiin XIENCE V -stentillä nisäkäsoluissa ja bakteereissa. Näihin tutkimuksiin kuuluiivat genimutaatiot bakteereissa (Amines testi), genimutaatiot nisäkäsoluissa (kromosomipolkeavuus), klastogeenisuustesti nisäkäsoluissa ja nisäkäkiden erytrosyyttien mikrotomatesti. Näiden tutkimusten tulosten perusteella XIENCE V -stentti ei ole genotoksinen.

Lisäksi Sprague-Dawley-naranoilla tehtiin lisääntymistoksisuustutkimus (teratologia). XIENCE V -stentti ei vaikuttanut Sprague-Dawley-naranoitten hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn. Testiaritkkelin (XIENCE V -stenttin) ja verokkijärjestelmän välillä ei ollut tilastollista eroa minkään arvioidun parametrin suhteen. Testiaritkelillä ei ollut vaikutusta poikueen kokoon, eikä se lisännyt kuolleisuutta *in utero*. XIENCE V -stentti ei myöskään aiheuttanut poikasilä lisääntymistoksisuutta tässä tutkimuksessa.

10.9 Rajoitetut aineet

Vähintään yksi tämän laitteen osa sisältää seuraavaa CMR-luokan 1B määritelmän mukaista aineita yllä 0,1 painoprosentin pitoisuudella:

koboltti, CAS-nro (Chemical Abstracts Service) 7440-48-4; EY-nro 231-158-0.

Tämänhetkinen tietelminen näyttö tukee sitä, että kobolttiseoksesta ja ruostumattomasta teräsoseoksesta valmistetut lääkinnälliset laitteet eivät aiheuta lisääntynyttä syöpärisiä tai vaikutu haitallisesti lisääntymiskykyyn.

10.10 Magneettikuvaukseen (MRI) liittyvää turvallisuustietoa

Ei-kliiniset testit ovat osoittaneet, että XIENCE PRO[®]-stentti on MRI-ehdollinen sekä yksittäin että päällekkäisinä kokoonpanoina enintään 71 mm:n pituuteen asti. Potilas, jolla on tämä laite, voidaan kuvata magneettikuvauksjärjestelmällä seuraavissa olosuhteissa:

- staattinen magneettikenttä 1,5 tai 3 teslaa
- gradientin nousuaika enintään 200 T/m/s aksella kohden
- spatiaalinen gradienttikenttä enintään 3000 gaussia/cm (30 T/m)
- magneettijärjestelmälle ilmoitettu maksimaalinen koko kehon keskivaroitettu enimmäisabsorptiopes (SAR) 2,0 W/kg (normaalisissa toimintatilassa).

Edellä määriteltyissä kvaavusolosuhteissa XIENCE PRO[®]-stenttin odotetaan aiheuttavan enintään 4,5 °C:n lämpötilan nousun 15 minuutin yhtäjaksoisen kuvauksen jälkeen.

Ei-kliinisissä testeissä laitteen aiheuttama kuva-artefakti ulottui noin 6 mm:n päähän XIENCE PRO[®]-stentistä käytettäessä gradienttikauki- tai spin-kaikupolysseikkensissä ja 3 teslan magneettikvauslaitetta.

XIENCE PRO[®]-stentti ei pitäisi siirtäytyä paikaltaan tässä MRI-ympäristössä. Ei-kliinisissä testeissä yli 3 teslan suuruusilla kentän vahvuksilla ei ole tehty stenttin siirtymisen tai kuumenemisen arvioimiseksi. 1,5 tai 3 teslan magneettikvaavus voidaan tehdä välittömästi XIENCE PRO[®]-stenttin implantoinnin jälkeen.

11.0 MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Sepevaltimon pällöajajennukseen, hoitotoimenpiteisiin ja stenttin käyttämiseen nativeissa sepevaltimoisissa voi liittyä muun muassa seuraavia haittavaikutuksia:

- Allerginen reaktio tai yliherkykyys lateksille, varjoaineeille, anestesiaa, laitemateriaaleille (koboltille, kromille, nikkelille, volframille, metakryyliipolymeerille ja fluoripolymeerille) ja lääkeainereaktio everolimuusi-, antikoagulantti- tai antitromboosiyttiäälle
- Verisuoniyhityskohdan komplikaatiot, jotka saattavat vaatia verensiirtoa tai suonen korjausta, kuten:
 - o katetrikohdan reaktiot
 - o verenvuoto (sinelmä, tihkuminen, hematooma, verenvuoto, vatsakalvontakainen verenvuoto)
 - o valtimo-laskimofisteli, pseudoaneurysma, aneurysma, dissektio, perforatio/repeämä
 - o embolia (ilma, kudosa, plakkii, tromboottinen materiaali tai laite)
 - o ääreishermovamma
 - o perifeerinen iskemia
- Sepevaltimoiden komplikaatiot, jotka voivat edellyttää lisätoimenpiteitä, kuten:
 - o täydellinen tukos tai äkillinen sulkeutuminen
 - o valtimo-laskimofisteli, pseudoaneurysma, aneurysma, dissekoituma, perforatio/repeämä
 - o kudoksen protapsiutuminen / plakin siirtymä
 - o embolia (ilma, kudosa, plakkii, tromboottinen materiaali tai laite)
 - o sepevaltimoiden tai stenttin tromboosi (akuutti, subakuutti, myöhäinen, erittäin myöhäinen)
 - o ahtauma tai uudelleenahtauma
- Perikardiaaliset komplikaatiot, jotka voivat edellyttää lisätoimenpiteitä, kuten:
 - o sydämen tamponaatio
 - o perikardiaalinen effuusio
 - o perikardiitti
- Rytmihäiriöt (mukaan lukien johtumishäiriöt, eteis- ja kammioperäiset rytmihäiriöt)
- Sydämen iskeemiset tilat, kuten:
 - o sydänlihaskisemia
 - o sydäninfarkti (mukaan lukien akuutti)
 - o sepevaltimon spasmi
 - o epävakaa tai vakaa angina pectoris
- Aivohalvauus, aivoverisuonitapahduma (CVA) ja ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA)
- Elinjärjestelmän häiriöt:
 - o sydämen ja hengityksen pysähtyminen
 - o sydämen vajaatoiminta
 - o sydämen ja keuhkojen vajaatoiminta (mukaan lukien keuhkopöhö)
 - o munuaisen vajaatoiminta/toimintahäiriö
 - o sokki
- Verenvuoto
- Verisuloinen häiriöt (mukaan lukien hepariinin aiheuttama [HIT])
- Hypotensio/hypertensio
- Infektio
- Pahoinvointi ja oksentelu
- Sydämentykytyys, huiumaus ja pyörtäminen
- Rintakipu
- Kuume
- Kipu
- Kuolema

- Päivittäiseen suun kautta annoksina 1,5–10 mg annettavan everolimuusin käyttöön liittyvät haittavaikutukset esitetään valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteissa¹. Alla kuvattuihin riskeihin sisältyvät sydänpotilaille oleelliset odotetut haittavaikutukset, joihin on viitattu everolimuusin pakkausselosteen/valmisteyhteenvetoen kontraindikaatioita, varoituksia ja varotoimia koskeissa osissa ja/tai joita on havaittu kliinisissä tutkimuksissa $\geq 10\%$:lla everolimuusia suun kautta eri indikaatioihin saaneista potilaista. Yksityiskohtaiset tiedot ja harvinaisemat haittavaikutukset löytyvät valmisteyhteenvedoista ja pakkausselosteista¹:
- Vatsakipu
 - Anemia
 - Angioedeema (lisääntynyt riski samanlaisen ACE:n estäjien käytön kanssa)
 - Valtimotukokset
 - Verenvuoto ja hyytymishäiriötaipumus (mukaan lukien hemolyytisy-ureeminen oireyhtymä [HUS], tromboottinen trombosytopeninen purpura [TTP] ja tromboottinen mikroangiopatia – suurentunut riski samanlaisen syklosporiinin käytön kanssa)
 - Ummetus
 - Yskä
 - Diabetes
 - Ripuli
 - Hengenahdistus
 - Alkion/sikiön myrkytystilä
 - Punoitus
 - Erytrodermia
 - Pänsärky
 - Maksavaltimon tromboosi (HAT)
 - Maksavauriot (mukaan lukien hepatiitti ja keltautu)
 - Yliherkyys vaikuttavalle aineelle everolimuusille tai muille rapamyysin johdannaisille
 - Hypertensio
 - Infektio (bakteeri-, virus-, sieni- ja alkueläinperäiset infektiot, mukaan lukien opportunististen patogeenien aiheuttamat infektiot). Polyoomaviruksen aiheuttamaa nefropatiaa (PVAN), JC-viruksen aiheuttamaa progressiivista multifokaalista leukoencefalopatiaa (PML), kuolemaan johtavia infektiota ja sepsistä on raportoitu potilailta, joilla on hoidettu suun kautta annettavaa everolimuusilla.
 - Munuaisvaltimon ja munuaislaskimon tromboosi
 - Muutokset laboratoriotuloksissa (seerumin kreatiniiniarvon kohoaminen, proteiuria, hypokalemia, hyperkalemia; hyperglykemia, hypoglykemia, diabetidemia, mukaan lukien hyperkolesterolemia ja hypertriglyseridemia; maksan toimintakokeiden poikkeavuudet; hemoglobiini-, lymfocytyt-, neutrofiili- ja verihäiläarvojen aleneminen)
 - Lymfooma ja hoisyöpy
 - Mieheen hedelmättömyys
 - Kuukaushäiriöt
 - Pahoinvointi
 - Munuaistoksisuus (siklosporiinia käytettäessä)
 - Ei-tarttuva keuhkotulehdus (mukaan lukien interstitiaalinen keuhkosairaus)
 - Suun haavaumat
 - Kipu
 - Haimatulehdus
 - Perikardiaalinen effuusio

- Perifeerinen edeema
- Pleuraefuusio
- Keuhkokuume
- Pyreksia
- Ihottuma
- Munuaisien vajaatoiminta
- Ylihengitystieinfektio
- Virtsatielulehdus
- Laskimon tromboembolia
- Oksentelu
- Haavan paranemiseen liittyvät komplikaatiot (mukaan lukien haavan infektiot ja lymfoseeli)

12.0 HAITTAVAIKUTUKSISTA ILMOITTAMINEN

Käyttäjän ja/tai potilaan tulee ilmoittaa everolimuusia vapauttavaan XIENCE PRO[™]S -sepevaltimostenttijärjestelmään liittyvistä vakavista vaaratilanteista valmistajalle ja sen Euroopan jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jossa käyttäjä ja/tai potilas on.

13.0 TIIVISTELMÄ TURVALLISUUDESTA JA KLIINISESTÄ SUORITUSKYVYSTÄ

Tiivistelmä laitteen turvallisuudesta ja kliinisestä suorituskyvystä (SSCP) on saatavana osoitteessa <https://ec.europa.eu/tools/edumed>. Etsi laite taulukossa 1.1 annetun yksilöllisen UDI-D0-tunnisteen perusteella. Tiivistelmä laitteen turvallisuudesta ja kliinisestä suorituskyvystä (SSCP) on saatavana täältä, kun eurooppalainen lääkinellisten laitteiden tietokanta (EUDAMED) otetaan käyttöön.

14.0 POTILAAN VALINTA JA HOITO

14.1 Potilaskohtainen hoito

Yllä kuvatut riskit ja hyödyt on otettava huomioon jokaisen potilaan osalta ennen everolimuusia vapauttavaan XIENCE[™] EECSS -tuotesarjan laitteen käyttöä. Potilaan valintakriteereissä on otettava huomioon verihäilteen estohoitoon liittyvät riskit. Entyisen huolellisesti on harkittava potilaita, joilla on lähiaikoina esiintynyt aktiivinen mahataulehdus tai mahahaava.

XIENCE EECSS -stenttin kanssa on käytettävä antitromboosiyttiäkkäytystä Yhdysvaltain sydänkirurgialliltoin (American College of Cardiology), Yhdysvaltain sydänyhdistyksen (American Heart Association), Society for Cardiovascular Angiography and Interventions -järjestön (SCAI/ACC/AHA) ja Euroopan kardiologiayhdistyksen (European Society of Cardiology, ESC) ohjeiden mukaisesti. Lääkärien on käytettävä XIENCE -stenteistä saatua laajaa kliinistä näyttöä yhdessä ajan tasalla olevan, lääkeainetta vapauttavia stenttejä koskevan kirjallisuuden ja potilaskohtaisten erityisvaatimusten kanssa potilaskohtaisen antitromboosiytti-/antikoagulanttiäkkäytksen määrittämiseen.

Nykistä ohjeistusta koskien verihäilteen lääkäsioestohoidon (DAPT) keskeytystä on noudatettava ja se on suositeltavaa. Päätös DAPT-hoidon keskeyttämisestä on hoitavan lääkärin vastuulla, ottaen huomioon kunkin yksittäisen potilaan tilan. Mikäli DAPT-hoito on keskeytettyä tai lopetettava odottamatta milloin tahansa yhden kuukauden jälkeen XIENCE-sepevaltimostenttin implantoinnista, tiedot kahden vuoden ajalta kliinisistä XIENCE-sepevaltimotutkimuksista osoittavat alhaisia stenttin tromboosin prosenttimääriä, eikä lisääntynyttä stenttin tromboosirisiköä ole havaittu. Lisäksi XIENCE-tuotesarjan stentit ovat osoittaneet alhaisia stenttin tromboosiprosentteja 1–6 kuukauden kuluttua korkean verenvuotoriskin potilailta, jotka saivat DAPT-hoitoa 1 kuukauden ajan (lyhyimmillään 28 päivää) pällöajajennustoimenpiteen (PCI) jälkeen.

On erittäin tärkeää, että potilas noudattaa toimenpiteen jälkeisiä verihäilteen estohoitoa koskevia suosituksia. Määrätyn antitromboosiyttiäkkäytksen lopettaminen ennenaikaisesti saattaa johtaa kasvaneeseen tromboosi-, sydäninfarkti- tai kuolemanriskiin. Ennen sepevaltimon pällöajajennustoimenpiteestä (PCI), mikäli odotettavissa on kirurginen tai hammaslääketieteellinen toimenpide, joka vaatii verihäilteen estohoidon varhaista lopettamista, toimenpiteen suorittajan ja potilaan tulee huolellisesti harkita, onko lääkeainetta vapauttava stentti ja siihen liittyvä suositeltu verihäilteen estohoito asianmukainen valinta PCI-toimenpiteeksi. Mikäli PCI-toimenpiteen jälkeen suositellaan kirurgista tai hammaslääketieteellistä toimenpidettä, toimenpiteen riskiä ja hyötyä on punnittava siihen mahdolliseen riskiin nähden, joka liittyy verihäilteen estohoidon varhaiseen lopettamiseen.

Potilaita, joiden kohdalla verihäilteen estohoito on lopetettava varhain merkittävä aktiivisen verenvuodon seurauksena, on seurattava huolellisesti uudestaanvaikutusten vuoksi, ja kun tila on vakautunut, on verihäilteen estohoito aloitettava uudelleen mahdollisimman pian hoitavan lääkärin harkinnan mukaisesti.

15.0 KÄYTTÖOHJEET LÄÄKÄRILLE

15.1 Tarkastus ennen käyttöä

1. Tarkasta steriili pakkaus huolellisesti ennen avaamista ja tarkista, ettei steriili suojä ole vaurioitunut. Ei saa käyttää, jos steriili pakkaus on jollain lailla vaurioitunut.
2. Ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
3. Repäise auki foliopussi ja ota sisäpussi ulos.

Huomautus: Sisäpussin ulkopuoli EI OLE steriili. Avaa sisäpussi ja vie tai laske tuote steriiliin kenttään aseptisen menetelmän mukaisesti.

Ennen everolimuusia vapauttavaan XIENCE PRO[™]S -sepevaltimostenttijärjestelmään käyttöä järjestelmä on otettava varovasti pakkausstausta ja tarkistettava taipuminen, mukien tai muiden vaurioiden varalta. Varmista, ettei stentti ulotu röntgenpositiivisia palomerkkejä pidemmälle. Järjestelmää ei saa käyttää, jos siinä havaitaan vikaa. Stenttiä ei saa käsitellä eikä koskettaa, sillä se voi vaurioitua pinnoitetta tai aiheuttaa stenttin kontaminaatioita tai siirtymistä paikaltaan sisäänvientipäältä.

Huomautus: Katetrin käyttöä ei saa jatkaa, mikäli prosikaalinen ruostumaton teräsvarsi taipuu tai kiertyy everolimuusia vapauttavaan XIENCE PRO[®]-sepevaltimostenttijärjestelmän käytön aikana.

15.2 Tarvittavat materiaalit

- Asianmukainen valtimoholkki
- Asianmukaiset ohjainkatetrit
- 2–3 ruiskaa (10–20 cc)
- 1000 yksikköä / 500 cc heparinisoitua normaalia keittosuolaliuosta
- Kääntyy hemostaasiventtiili, jonka sisälapimitta on vähintään 2,44 mm (0,096 in.)
- 0,36 mm:n (0,014 in.) $\times$ 175 cm:n (vähimmäispituus) ohjainvaijeri
- Vääntölaite
- Ohjainvaijerin sisäänviejä
- Varjoainetta laimennettuna tavallisella heparinisoitulla keittosuolaliuoksella suhteessa 1:1
- Täyttilaite
- Sopivan kokoinen esilääjennuksen angioplastiapallo

¹ Certican[®]-valmisteyhteenveto Iso-Britannia, Afinitor[®]-valmisteyhteenveto Iso-Britannia, Votubia[®]-valmisteyhteenveto Iso-Britannia, Afinitor[®]-pakkausseloste Yhdysvallat ja Zortress[®]-pakkausseloste Yhdysvallat. Näiden valmisteyhteenvetöjen ja pakkausselosteiden viimeisimmät versiot ovat verkkosivustoilla www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu ja www.fda.gov.

- Sopivan kokoinen jälkilaajennuksen jättyä angioplastiallo
- Kolmitieisukuhana
- Asianmukainen antikoagulantti- ja antirombosyyttilääkitys

15.3 Valmisteleminen

15.3.1 Pakkauksen poistaminen

Huomautus: **Folipussi ei ole steriili suoju.** Foliopussin sisällä oleva pussi on steriili suoju. Vain sisäpussin sisältö voi pitää steriiliä. Sisäpussin ulkopinta EI ole steriili.

1. Poista sisäänventiijärjestelmän suojalietku varovasti sisäänventiijärjestelmän valmistelusta varten. Jos käytetään RX-sisäänventiijärjestelmää, hypoputkea ei saa täyttää eikä kiirtää poistamisen aikana.
2. Poista tuotteen suojaholkki ja stentin suojaholkki ottamalla kiinni katetrista stenttiin nähdessä proksimaalisesti (pallon proksimaalisen liitoksen puolelta) ja ottamalla toisella kädellä kiinni stentin suojuksesta ja vetämällä niitä varovasti kauemmas keskustasta. Jos epätavallista vastusta tuntuu tuotteen ja stentin suojaholkien irrottamisen yhteydessä, älä käytä tätä tuotetta, vaan vaihda se toiseen. Noudata käyttämätöntä tuotetta koskevaa palautusmenettelyä.

15.3.2 Ohjainvajerin lumenin huuhleminen

1. Huuhtele ohjainvajerin lumenia heparinisoitua keittosuolaliuoksella, kunnes nestettä tulee ulos ohjainvajerin ulostulovestä.

Huomautus: Stentin käsittelyä ohjainvajerin lumenia huuhdellaessa on välttävää, sillä tämä saattaa siirtää stenttiä paikaltaan palloissa.

15.3.3 Sisäänventiijärjestelmän valmisteleminen

1. Valmistele täyttölaite/ruisku laimennutulla varjoaineella.
2. Kiinnitä täyttölaite/ruisku sulkuhanaan ja kiinnitä se tuotteen täyttöporttiin. Hypoputkea ei saa täyttää, kun se liitetään täyttölaiteeseen/ruiskuun.
3. Suuntaa sisäänventiijärjestelmä pystyasentoon kärki alaspäin.
4. Avaa sulkuhana sisäänventiijärjestelmään ja varjoainesta 30 sekunnin ajan. Palauta neutraaliin asentoon ja anna täytyä varjoaineella.
5. Sulje sulkuhana sisäänventiijärjestelmään. Poista kaikki ilma täyttölaitteesta/ruiskusta.
6. Toista vaihtelua 3–5, kunnes kaikki ilma on poistettu. Jos kuplinta ei loppu, tuotetta ei saa käyttää.
7. Jos toimenpiteessä käytettiin ruiskua, kiinnitä valmistettu täyttölaite sulkuhanaan.
8. Avaa sulkuhana sisäänventiijärjestelmään.
9. Jätä neutraaliin asentoon.

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

Huomautus: Jos varressa näyttää olevan ilmaa, toista *kohdan* 15.3.3

Sisäänventiijärjestelmän valmisteleminen vaiheet 3–5, jotta vakuu ei laajene epätasaisesti.

15.4 Sisäänventiitoimenpide

1. Valmistele tuotteen sisäänmenokohta vakioikäytäntöä noudattaen.
2. Päätökseen ahtauten esilaajennuksesta sopivan kokoisella pallolla tulisi perustua potilaan ja ahtautum onimaisuuksiin. **Jos ahtaukokohta esilaajennetaan**, rajoita PTCA-pallolla esilaajennetun alueen pituutta, jotta verisuoni ei vaurioitu XIENCE PRO[®] -stentin kattaman alueen ulkopuolelta.
3. Pitkien ahtautmien kyseessä olleen on stentti mitoitettava suonen kaikkien distaalimman osan läpimitan mukaisesti.

Huomautus: Kun tiukkojen ahtautmien kyseessä olleen on valittava kahden stentin läpimitan välillä, valitse läpimitaltaan pienempi stentti ja täytä. Katso yhteysopivuustiedot tuote-etiketistä.

4. Ylläpidä neutraalia painetta sisäänventiijärjestelmään kiinnitetyssä täyttölaitteessa. Avaa kääntävyä hemostaasiventiliä niin paljon kuin mahdollista.
5. Lataa sisäänventiijärjestelmä ohjainvajerin proksimaaliosaan, pidä samalla ohjainvajeria kohdeahtauksen päällä.
6. Vie sisäänventiijärjestelmää varovasti eteenpäin ohjainkateetriin ja ohjainvajeria pitkin kohdeahtauksen. Jos käytetään RX-sisäänventiijärjestelmää, huolehdi siitä, että hypoputki pysyy suorassa. Huolehdi myös ohjainkateetriin vakauudesta ennen stenttiijärjestelmän sisäänventiä sepevaltimoon.

Huomautus: Jos epätavallista vastusta tuntuu ennen kuin stentti tulee ulos ohjainkateetrasta, järjestelmää ei saa työntää eteenpäin väkisin. Vastus saattaa olla merkinä ongelmasta, ja liiallisen voiman käyttö saattaa vaurioittaa stenttiä ja saada sen siirtymään paikaltaan. Pidä ohjainvajeri paikallaan ahtautuman alueella ja poista sisäänventiijärjestelmä ja ohjainkateetri yhtenä yksikkönä.

7. Vie sisäänventiijärjestelmää eteenpäin ohjainvajerin päälle kohdeahtauksen läpivalaisuhjauksessa. Aseta stentti ahtautuman poikki röntgenpositiivisten pallomerkkien avulla. Vahvista stentin sijaintikohta angiografisesti. Jos stentin sijaintipaikka ei ole optimaalinen, se on varovasti asetettava uudelleen tai poistettava (katso kohta 15.6 Poistotoimenpide). Pallomerkki ilmaisevat sekä stentin reunoja että pallon lopoja. Stentin laajennusta ei saa aloittaa, jos stentti ei ole oikein paikallaan kohdeahtauksessa.

Huomautus: Jos stenttiijärjestelmä on poistettava ennen aktivointia, on valmistettava, että ohjainkateetri on sijoitettu samanakeselisesti stentin sisäänventiijärjestelmään nähden, ja sitten vedettävä stentin sisäänventiijärjestelmää varovasti ohjainkateetriin. Jos millään hetkellä stenttiä vedettäessä kohti ohjainkateetriä tuntuu epätavallista vastusta, stentin sisäänventiijärjestelmä ja ohjainkateetri on poistettava yhtenä yksikkönä. Tämä on tehtävä suorassa visuaalisoinnissa läpivalaisua käyttämällä.

8. Kiristä kääntyvä hemostaasiventili. Stentin on nyt valmis aktivoitavaksi.

15.5 Aktivoititoimenpide

HUOMIO: Taulukossa 1-3 luettelaa seuraavat: Laitteen määritykset *in vitro* stentin halkaisijasta, nimellispaineesta ja puhkeamisaineesta.

1. Ennen aktivointia vahvista stentin oikea sijaintipaikka suhteessa kohdeahtauksaan röntgenpositiivisten pallomerkkien avulla.
2. Aktivoi stentti hitaasti paineistamalla sisäänventiijärjestelmää asteittain 2 atm:n lisäyksiin 5 sekunnin välein, kunnes stentti on laajentunut kokonaan. Laajenna stentti kokonaan täyttämällä vähintään nimellispaineeseen. Hyväksyty menettelmä kohdistaa tavallisesti alustavan aktivointipaineen, joka saavuttaa stentin sisäläpimitan suunnilleen 1,1-kertaiseen viite-suonen läpimitästä.
3. Mitoita pitkien ahtautmien kyseessä olleen stentin suonen kaikkien distaalimman osan läpimitan mukaisesti ja laajenna stentti vähintään nimellispaineeseen. Ylläpidä painetta 30 sekunnin ajan. Mikäli tarpeen, sisäänventiijärjestelmää voidaan paineistaa uudestaan tai painetta lisätä, jotta varmistetaan stentin asianmukainen asettuminen valtimoseinämään.

4. Stentin täydellisen laajenemisen aikaansaamiseksi ylläpidä painetta 30 sekunnin ajan. Stentin laajennuksen aikana tulee käyttää läpivalaisua, jotta stentin läpimitta voidaan arvioida optimaalisesti verrattuna proksimaaliseen ja distaaliiseen nativiin sepevaltimoon läpimitään (viite-suonen läpimitoihin). Optimaalinen stentin laajennus ja oikea asettuminen edellyttävät, että stentti on täydessä kosketuksessa valtimoseinämään.

Huomautus: Katso *kohdasta* 15.6 Poistotoimenpide ohjeet stentin sisäänventiijärjestelmän pois vetämiseen.

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

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

6. Peitä koko ahtautuma ja pallolla hoidettu alue (mukaan lukien dissektit) XIENCE PRO[®] -stentillä ja anna stentin peittää riittävästi myös tervettä kudosta proksimaalisesti ja distaalisesti ahtautumaan nähden.
7. Tyhennä pallo alipaineistamalla täyttölaitealta 30 sekunnin ajan. Varmista, että pallo on tyhjentynyt kokonaan ennen kuin yrität poistaa sisäänventiijärjestelmän. Jos epätavallista vastusta tuntuu stentin sisäänventiijärjestelmän pois vetämisen yhteydessä, kiinnitä erityistä huomiota ohjainkateetriin asentoon.

Huomautus: Katso *kohdasta* 15.6 Poistotoimenpide ohjeet stentin sisäänventiijärjestelmän pois vetämiseen.

8. Vahvista stentin sijaintikohta ja aktivoi angiografisilla vakiotekniikoilla. Optimaalisten tulosten saamiseksi stentin täytyy peittää koko stentattava valtimoaue. Stentin laajennuksen aikana täytyy käyttää läpivalaisua, jotta laajennetun stentin läpimitta voidaan arvioida optimaalisesti verrattuna proksimaaliseen ja distaaliiseen sepevaltimoon läpimitään. Optimaalinen laajentuminen edellyttää, että stentti on täydessä kosketuksessa valtimoseinämän kanssa. Stentin kosketus seinämään täytyy vahvistaa angiografisella rutiinimenetelyllä, suonensisäisellä ultraäänellä (IVUS) tai optisella koherenssitomografialla (OCT).
9. Jos aktivoitun stentin koko ei vieläkkään ole riittävä viite-suonen läpimitään nähden, stenttiä voidaan laajentaa edelleen käyttämällä suurempaa palloa. Jos ensimmäisessä varjoaineluokauksessa stentin aktivointi ei ole optimaalinen, stenttiä voidaan laajentaa edelleen käyttämällä matalapainallista, jättyäkkä, korkean paineen pallolaajennuskatetria. Jos tämä on suoritettava, stentatun osan poikki on mentävä varovasti uudestaan prolapsoidun ohjainvajerin avulla stentin sijaintikohtaa muuttamatta. Aktivoituid stentit on laajennettava täyteen mitaansa.

HUOMIO: Stenttiä ei saa laajentaa seuraavassa annettuja mittoja suuremmaksi.

Stentin nimellinen läpimitta	Laajennusraja
2,0–3,25 mm	3,75 mm
3,5–4,0 mm	5,5 mm

10. Jos useampi kuin yksi XIENCE PRO[®] -stentti tarvitaan ahtautuman ja pallolla hoidetun alueen peittämiseen, on suositeltavaa, että stentit asetetaan riittävästi päällekkäin, jotta vältetään aukkokohdan mahdollinen uudelleenahtauksa. Sen varmistamiseksi, että stenttien välin ei jää aukkoja, toisen XIENCE PRO[®] -stentin pallomerkkirenkäat on sijoitettava aktivoitun stentin sisäpuolelle ennen sen laajentamista.
11. Vahvista stentin sijaintipaikka ja angiografiset tulokset uudelleen. Toista täyttöä, kunnes stentin optimaalinen aktivoituminen on saavutettu.

15.6 Poistotoimenpide

Stentin sisäänventiikateetriin vetäminen pois aktivoitusta stentistä:

1. Tyhennä pallo alipaineistamalla täyttölaitealta. Suuren ja pitkien pallojen tyhennys kestää kauemmin (enintään 30 sekuntia) kuin pienten ja lyhyiden pallojen. Vahvista pallon tyhjentyminen läpivalaisulla ja odota vielä 10–15 sekunnin ajan.
2. Aseta täyttölaiteen paineeksi joko alipaine tai neutraali paine.
3. Aseta ohjainkateetri vakaasti aivan sepevaltimon aukon ulkopuolelle ja kiinnitä ohjainkateetri paikalleen. Ylläpidä ohjainvajerin paikka koko stentattussa osassa.
4. Poista stentin sisäänventiijärjestelmä varovasti hitaalla ja vakaaalla paineella.
5. Kiristä kääntyvä hemostaasiventili.

Jos stentin sisäänventiikateetriin pois vetämisen aikana tuntuu vastusta, paranna pallon uudelleenkiertoa seuraavalla tavalla:

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

Stentin sisäänventiijärjestelmän pois vetämisen jälkeen; stentin aktivoitumisen vahvistaminen:

1. Vahvista stentin sijaintikohta ja aktivoi angiografisilla vakioimenetelyillä. Optimaalisten tulosten saamiseksi stentin täytyy peittää koko stentattava valtimoaue. Stentin laajennuksen aikana täytyy käyttää läpivalaisua, jotta laajennetun stentin läpimitta voidaan arvioida optimaalisesti verrattuna proksimaaliseen ja distaaliiseen sepevaltimoon läpimitään. Optimaalinen laajentuminen edellyttää, että stentti on täydessä kosketuksessa valtimoseinämän kanssa. Stentin kosketus seinämään täytyy vahvistaa angiografisella rutiinimenetelyllä, suonensisäisellä ultraäänellä (IVUS) tai optisella koherenssitomografialla (OCT).
2. Jos useampi kuin yksi XIENCE PRO[®] -stentti tarvitaan ahtautuman ja pallolla hoidetun alueen peittämiseen, on suositeltavaa, että stentit asetetaan riittävästi päällekkäin, jotta vältetään aukkokohdan mahdollinen uudelleenahtauksa.
3. Sen varmistamiseksi, että stenttien välin ei jää aukkoja, toisen XIENCE PRO[®] -stentin pallomerkkirenkäat on sijoitettava aktivoitun stentin sisäpuolelle ennen sen laajentamista.
4. Arvioi stentattua alue vahvistamalla stentin asento ja angiografiset tulokset. Toista täyttöä, kunnes stentin optimaalinen aktivoituminen on saavutettu. Jos jälkilaajennus on tarpeen, varmista, että stentin lopullinen läpimitä vastaa viite-suonen läpimitää. Varmista, että stentin seinämä on kosketuksissa valtimon seinämän kanssa.

15.7 Stentisegmenttien laajennus aktivoinnin jälkeen

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

HUOMIO: Stenttiä ei saa laajentaa *kohdasta* 15.5 Aktivointitoimenpide mainittuja raja-arvoja pidemmälle.

15.8 Potilaan implantikortti

Lääkärin tai terveyskeskuksen on tehtävä potilasimplanttikortille seuraavat toimet:

- Täytä implanttikorttiin potilaan tunnisteliedot (kortin etupuolella), tereydenhuoltoaloksen tai lääkärin tiedot, osoite ja yhteyshiedot sekä implantointipäivä (kortin taakse).
- Kiinnitä korttiin irotettavat tarrat tuote-etiketistä.

Potilaalle on annettava koko potilasimplanttikortti ennen potilaan kotiuttamista.

16.0 SPIRIT- JA XIENCE-TUOTESARJOJEN KLIINiset Tutkimukset

XIENCE PRO™[®] EECSS perustuu seuraaviin laitteisiin: XIENCE V™ EECSS, XIENCE PRIME™ EECSS, XIENCE Xpedition™ EECSS ja XIENCE Alpine™ EECSS.

XIENCE PRO[®] EECSS -stentissä on käytetty samaa stenttimallia, lääkinekoostumusta, lääkinepuhustinta ja nimellistä kokonaislääkemäärää sekä samoja stentin ja pallon kontaktimateriaaleja kuin XIENCE PRIME EECSS-, XIENCE Xpedition EECSS- ja XIENCE Alpine EECSS -stenteissä.

XIENCE PRO[®] EECSS eroaa XIENCE Alpine EECSS -stentistä stentin sisäänventiijärjestelmän osalta. XIENCE PRO[®] -stentin sisäänventiijärjestelmässä on käytetty samaa toimintaparietaalia ja materiaaleja kuin muissa Abbottin RX-stenttiijärjestelmissä ja sepevaltimon laajennuskatteissa.

XIENCE V EECSS- ja XIENCE PRIME EECSS -stentteihin verrattuna XIENCE PRO[®] EECSS -stentissä on samat stentin turvallisuusmääritykset, se sijoitetaan samaan kohtaan palloissa pallon merkin välin, sen käyrien sisäänventiijäpirofiili on samanlainen ja kartion pituus on sama XIENCE PRO[®] -stenteissä, joiden pituus on enintään 28 mm. Koska XIENCE PRO[®] -stentti on luonteeltaan samanlainen kuin XIENCE PRIME ja XIENCE V -stentti, XIENCE PRO[®] EECSS -stentin suorituskykyyn voidaan olettaa olevan samanlainen kuin XIENCE V- ja XIENCE PRIME -stenttien. Tämän vuoksi kliinisten tutkimusten tiedoista XIENCE V- ja XIENCE PRIME -stenttien osalta on tehty yhtenveeto tässä osassa.

16.1 Kliiniset tutkimukset ennen markkinoille tuloa

XIENCE V -stentin ensisijainen turvallisuus ja tehokkuus on vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa ennen markkinoille tuloa. SPIRIT III RCT oli keskeinen satunnaisesti kliniinen tutkimus (RCT), jolla määritettiin, että XIENCE V -stentti on samanvertainen TAXUS® Express[®] -stentti (TAXUS-stentti) kanssa. SPIRIT IV on prospektiivinen, satunnaisesti, aktiivikontrollitu, yksöissokkoeutettu monikeskustutkimus XIENCE V -stentistä verrattuna TAXUS Express -stenttiin (TAXUS-stentti) enintään kolmen, pituudeltaan ≤ 28 mm:n *de novo* ahtautuman hoidossa natiiiveissa sepevaltimoiissa, joissa viite-suonen läpimitä on ≥ 2,5 mm ja ≤ 4,25 mm. XIENCE IV -tutkimuksessa määritettiin XIENCE V -stentin paremmuus verrattuna TAXUS Express -stenttiin. SPIRIT Small Vessel (SV) -rekisteri on prospektiivinen, yksiryhmäinen, avoin, Yhdysvalloissa tehty monikeskusinen rekisteritutkimus, jolla määritettiin läpimitätaan 2,25 mm:n XIENCE V -stentin turvallisuus ja tehokkuus. SPIRIT PRIME on prospektiivinen, avoin, monikeskusinen, ei-satunnaisesti kliniinen tutkimus, jossa oli kaksi tutkimusryhmää. Siinä käytettiin pääasiallisten kokojen XIENCE PRIME[®] ja XIENCE PRIME LL -stenttiijärjestelmiä ja sillä määritettiin XIENCE PRIME- ja XIENCE PRIME LL -stenttien turvallisuus ja tehokkuus. Tuloksuissa 16.1-16-16.1-4 on esitetty tutkimusten suunnittelu, angiografiset tulokset (niden tutkimusten osalta, joissa edellyttiin angiografista seuranta) sekä ensisijaiset kliiniset tulokset 1 vuoden kuluttua ja viimeisimmästä seurannasta.

Taulukko 16.1-1: XIENCE V -stentin kliinisten SPIRIT-lutkimusten tutkimusasetelmat (ennen markkinoille tuloa)						
	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	SPIRIT Small Vessel -rekisteri	Kliininen SPIRIT PRIME -lutkimus		
				Pääkokojen rekisteri	Pitkän ahtauman rekisteri	
Tutkimustyyppi/-asetelma	• Monikeskuksinen • Satunnaistettu • Yksöissokkoutettu • Aktiivikontrolloitu	• Monikeskuksinen • Satunnaistettu • Yksöissokkoutettu • Aktiivikontrolloitu	• Monikeskuksinen • Avoin • Yksiryhmäinen	• Monikeskuksinen • Avoin • Yksiryhmäinen	• Monikeskuksinen • Avoin • Yksiryhmäinen	
Tutkimukseen otettujen henkilöiden määrä	Yhteensä: 1002 XIENCE V: 668 TAXUS Express -kontrolli: 334	Yhteensä: 3690 XIENCE V: 2460 TAXUS Express -kontrolli: 1230 ¹	Yhteensä: 150 2,25 mm:n XIENCE V	Yhteensä: 400 XIENCE PRIME	Yhteensä: 100 XIENCE PRIME	
Hoito	Enintään kaksi <i>de novo</i> ahtaumaa eri epikardiaalisuonissa	Enintään kolme <i>de novo</i> ahtaumaa, korkeintaan kaksi ahtaumaa yhdessä epikardiaalisuonessa	Enintään kaksi <i>de novo</i> ahtaumaa eri epikardiaalisuonissa	Enintään kaksi <i>de novo</i> ahtaumaa eri epikardiaalisuonissa	Enintään kaksi <i>de novo</i> ahtaumaa eri epikardiaalisuonissa	
Ahtauman koko	Viitesuonen läpimitta: ≥ 2,5 ≤ 3,75 mm Pituus: ≤ 28 mm	Viitesuonen läpimitta: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm ² Pituus: ≤ 28 mm	Viitesuonen läpimitta: ≥ 2,25 ≤ 2,50 mm Pituus: ≤ 28 mm	Viitesuonen läpimitta: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Pituus: ≤ 22 mm	XIENCE PRIME CS: Viitesuonen läpimitta: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Pituus: ≤ 22 mm XIENCE PRIME LL: Viitesuonen läpimitta: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm Pituus: > 22 mm ja ≤ 32 mm	
Ensisijainen päätetapahtuma	Segmentin sisäinen myöhäinen irtaaminen 240 päivän kuluttua	Iskemiaperäinen kohdehtauman hoidon epäonnistuminen 1 vuoden kuluttua (yhdistetty ensisijainen päätetapahtuma sisältää sydänkuoleman, sydäninfarktin tai iskemiaperäisen kohdehtauman revaskularisaation)	TLF (kohdehtauman hoidon epäonnistuminen) 1 vuoden kuluttua	TLF (kohdehtauman hoidon epäonnistuminen) 1 vuoden kuluttua	TLF (kohdehtauman hoidon epäonnistuminen) 1 vuoden kuluttua	
Toinen ensisijainen päätetapahtuma	TVF 270 päivän kuluttua	Ei ole	Ei ole	Ei ole	Ei ole	
Kliininen seuranta	30, 180, 240, 270 päivän kuluttua, 1–5 vuoden kuluttua	30, 180, 270 päivän kuluttua, 1–3 vuoden kuluttua	30, 240 päivän kuluttua, 1–3 vuoden kuluttua	30, 180 päivän kuluttua, 1–3 vuoden kuluttua	30, 180 päivän kuluttua, 1–3 vuoden kuluttua	
Angiografisen seuranta	240 päivää (N = 564)	Ei ole	240 päivää (N = 69)	Ei ole	Ei ole	

¹ TAXUS-stentin ryhmässä oli 1 koehenkilö, jolle asennettiin 1 TAXUS[®] Liberté[®] -stentti.
² Viitesuonen läpimitta ≥ 2,5 mm – ≤ 3,75 mm ja stentin koot enintään 3,5 mm, kunnes TAXUS-stenttejä on kaupallisesti saatavana koossa 4,0 mm.

Taulukko 16.1-3: SPIRIT-tuotesarjan kliinisten tutkimusten ensisijaiset kliiniset tulokset 1 vuoden kuluttua (ennen markkinoille tuloa)							
	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT Small Vessel	Kliininen SPIRIT PRIME -tutkimus	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Pääkokojen rekisteri (N = 401)	Pitkän ahtauman rekisteri (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)	–	–
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)
Kaikki kuolemat	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)
Sydänkuolema	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 (sydäninfarkti)	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)
Sydänkuolema tai sydäninfarkti	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)
Iskemiaperäinen 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)
Iskemiaperäinen TVR, ei kohdehtauma	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)
Stentin tromboosi							
ARC (varma/todennäköinen)	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 (varma)	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)

Huomautukset:
– Kaikki tässä taulukossa esitetyt luvut ovat tutkittavien määriä. Tutkittavat on laskettu vain kerran kunkin tapahtuman osalta kullakin ajanjaksoilla.
– 1 vuoden tuloksiin sisältyy seuranta-aika (365 + 28 päivää) kaikissa tutkimuksissa.
– TLF (kohdehtauman hoidon epäonnistuminen) sisältää sydänkuoleman, kohdesuoneen liittyvän sydäninfarktin ja iskemiaperäisen TLR:n (kohdehtauman revaskularisaatio). SPIRIT SV- ja PRIME-tutkimuksissa käytettiin kliinisesti indisoitua TLR:ää eikä iskemiaperäistä TLR:ää.
– TVF sisältää sydänkuoleman, sydäninfarktin, iskemiaperäiset TLR:n ja TVR:n, ei-kohdehtauma. SPIRIT SV- ja PRIME-tutkimuksissa käytettiin kliinisesti indisoituja TLR- ja TVR-määrittäjiä iskemiaperäisten TLR- ja TVR-määrittysten sijaan; jälkimmäisiä käytettiin SPIRIT II-, SPIRIT III- ja SPIRIT IV -tutkimuksissa.
– MACE sisältää sydänkuoleman, sydäninfarktin sekä iskemiaperäisen TLR:n.

Taulukko 16.1-2: SPIRIT-tuotesarjan kliinisten tutkimusten angiografiatulokset (ennen markkinoille tuloa)

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

Huomautukset:
– Tiedot ovat mediaani (mm) ± vakiopoikkeama tai % (n/N).
– N on potilaiden kokonaismäärä. M on ahtaumien kokonaismäärä.
– SPIRIT III:n ja SV:n 240 päivän tuloksiin sisältyy seuranta-aika (240 + 28 päivää).

Taulukko 16.1-4: SPIRIT-tuotesarjan kliinisten tutkimusten ensisijaiset kliiniset tulokset viimeisimmästä seurannasta (ennen markkinoille tuloa)

	SPIRIT IV 3 vuotta		SPIRIT III RCT 5 vuotta		SPIRIT Small Vessel 2 vuotta	Kliininen SPIRIT PRIME -tutkimus 1 vuosi	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Pääkokojen rekisteri (N = 401)	Pitkän ahtauman rekisteri (N = 104)
TLF	9,5 % (223/2348)	11,3 % (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)	–	–
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)
Kaikki kuolemat	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)
Sydänkuolema	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 (sydäninfarkti)	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)
Sydänkuolema tai sydäninfarkti	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)
Iskemiaperäinen 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)
Iskemiaperäinen TVR, ei kohdeahtaus	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)
Stentin tromboosi							
ARC (varma/todennäköinen)	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 (varma)	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)

- Huomautukset:**
- Kaikki tässä taulukossa esitetyt luvut ovat tutkittavien määriä. Tutkittavat on laskettu vain kerran kunkin tapahtuman osalta kullakin ajanjaksolla.
 - Tiedot sisältävät +28 päivän seuranta-ajan kaikissa tutkimuksissa.
 - TLF (kohdeahtauman hoidon epäonnistuminen) sisältää sydänkuoleman, kohdesuoneen liittyvän sydäninfarktin ja iskemiaperäisen TLR:n (kohdeahtauman revaskularisaatio). SPIRIT SV- ja PRIME-tutkimuksissa käytettiin kliinisesti indisoitua TLR:ää eikä iskemiaperäistä TLR:ää.
 - TVF sisältää sydänkuolemat, sydäninfarktit, iskemiaperäiset TLR:n ja TVR:n, ei-kohdeahtaus.
 - MACE sisältää sydänkuolemat, sydäninfarktit sekä iskemiaperäisen TLR:n.

16.2 Kliiniset tutkimukset markkinoille tulon jälkeen

XIENCE V USA on prospektiivinen, monikeskuksinen, FDA:n määräämä, markkinoille tulon jälkeinen tutkimus, jossa arvioitiin XIENCE V EECSS -stentin jatkuvaa turvallisuutta ja tehokkuutta todellisessa käytössä sen jälkeen, kun se tuli markkinoille Yhdysvalloissa, ja jossa myös tuetaan FDA:n verihutaleiden kaksoisestohoittoa (DAPT) koskevaa aloitetta. Yksiryhmäisen SPIRIT V Single Arm Study (SAS) -tutkimuksen tavoitteena oli jatkaa XIENCE V EECSS -stentin suorituskyvyn arviointia sepelvaltimon *de novo* ahtaumien hoidossa. XIENCE V India on prospektiivinen, avoin, monikeskuksinen, havaintoihin perustuva, yksiryhmäinen rekisteri, jonka perusteella XIENCE V EECSS -stentin jatkuvaa turvallisuutta ja tehokkuutta arvioidaan kaupallisessa ja todellisessa käytössä Intiassa. Taulukossa 16.2-1–16.2-2 esitetään vastaavasti kliinisen tutkimuksen suunnitelmat, ensisijaiset kliiniset tulokset 1 vuoden kuluttua ja viimeisimmän seurannan kliiniset tulokset.

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

Taulukko 16.2-1: SPIRIT- ja XIENCE V -tuotesarjan kliinisten tutkimusten tutkimusasetelmat (markkinoille tulon jälkeen)

	XIENCE V USA Vaiheen I kohortti	XIENCE V USA Pitkäaikaisseurannan kohortti	XIENCE V USA AV-DAPT-kohortti	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India
Tutkimustyyppi/-suunnitelma	- Monikeskuksinen - Prospektiivinen - Yksiryhmäinen	- Monikeskuksinen - Prospektiivinen - Yksiryhmäinen	- Monikeskuksinen - Satunnaistettu - Kaksoissokkoutettu - Lumelääkekontrolloitu	- Monikeskuksinen - Prospektiivinen - Yksiryhmäinen	- Monikeskuksinen - Prospektiivinen - Yksiryhmäinen
Tutkimukseen olettujen henkilöiden määrä	8040	4663	868	2663	977
Hoito	Hoito sairaalakohtaisin vakiomenetelmin	Hoito sairaalakohtaisin vakiomenetelmin	Potilaat satunnaistettiin saamaan joko tienopyridiiniä tai lumelääkettä vielä 18 kuukauden ajan yhdessä asetyyilisilylihapon kanssa	Korkeintaan yksi <i>de novo</i> , natiivi kohdeahautuma suurinta epikardiaalisuonta tai sivuhaaraa kohti (ei aiempaa stentti-implanttia, ei aiempaa brakyterapiaa), korkeintaan neljä (4) suunniteltua everolimuusia vapauttavaa stenttiä	Hoito sairaalakohtaisin vakiomenetelmin
Ahtauman koko	Ei angiografisia rajoituksia			Viitesuonen läpimitta = ≥ 2,25 ≤ 4,0 mm Pituus ≤ 28 mm silmämääräisesti arvioimalla	Ei angiografisia rajoituksia
Ensisijainen päätetapahtuma	ARC varma ja todennäköinen stentin tromboosi enintään 1 vuoden kuluessa	ARC ehdoton ja mahdollinen stentin tromboosi 1 vuodesta 5 vuoteen	MACE (kaikki kuolemat, sydäninfarkti ja aivohalvaus) 12–33 kuukauden kuluttua	Yhdistelmäluku kaikista kuolemista, sydäninfarkteista, TVR:stä 30 päivän kuluessa	ARC ST (varma/todennäköinen) 1 vuoden kuluttua ja sen jälkeen vuosittain 3 vuoden ajan
Toinen ensisijainen päätetapahtuma	Sydänkuolema tai sydäninfarkti 1 vuoden kuluttua	Sydänkuolema tai sydäninfarkti 1 vuodesta 5 vuoteen	ARC varma ja todennäköinen ST 12–33 kuukauden kuluttua	Ei ole	Sydänkuolema ja sydäninfarkti 1 vuoden kuluttua
Kliininen seuranta	14, 30, 180 päivän ja 1 vuoden kuluttua	2, 3 ja 4 vuoden kuluttua	15, 24, 30 ja 33 kuukauden kuluttua	30 päivän ja 1 ja 2 vuoden kuluttua	14, 30, 180 päivän ja 1, 2 ja 3 vuoden kuluttua
Angiografinen seuranta	Ei ole	Ei ole	Ei ole	Ei ole	Ei ole

Taulukko 16.2-2: SPIRIT- ja XIENCE V -tuotesarjan tutkimusten ensisijaiset kliiniset tulokset (markkinoille tulon jälkeen)					
	XIENCE V USA Vaihe I 1 vuosi	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V India	
		1 vuosi	2 vuotta	1 vuosi	2 vuotta
	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)	–	–	–	–
Kaikki kuolemat, sydäninfarktit (ARC) ja TVR:t	–	7,04 % (185/2627)	10,34 % (265/2562)	–	–
Sydänkuolema tai sydäninfarkti (ARC)	7,2 % (545/7522)	4,23 % (111/2627)	5,74 % (147/2562)	1,9 % (19/986)	2,8 % (26/942)
Sydänkuolema tai sydäninfarkti	3,3 % (249/7505)	–	–	–	–
TLR	4,6 % (349/7522)	1,90 % (50/2627)	3,04 % (78/2562)	1,2 % (12/986)	1,5 % (14/942)
TVR, ei TLR	2,3 % (176/7522)	1,45 % (38/2627)	2,26 % (58/2562)	0,1 % (1/986)	0,1 % (1/942)
Kaikki kuolemat	2,6 % (194/7522)	1,71 % (45/2627)	2,97 % (76/2562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Sydänkuolema	1,4 % (108/7522)	1,10 % (29/2627)	1,87 % (48/2562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Kaikki sydäninfarktit (ARC)	6,3 % (475/7522)	3,54 % (93/2627)	4,45 % (114/2562)	1,3 % (13/986)	1,6 % (15/942)
Kaikki sydäninfarktit	2,2 % (162/7505)	–	–	–	–
Stentin tromboosi					
ARC (varma/todennäköinen)	0,81 % (60/7380)	0,65 % (17/2607)	0,79 % (20/2523)	0,51 % (5/986)	0,53 % (5/939)
ARC (varma)	0,54 % (40/7380)	–	–	0,41 % (4/986)	0,43 % (4/939)

Huomautukset:

- Kaikki tässä taulukossa esitetyt luvut ovat tutkittavien määriä. Tutkittavat on laskettu vain kerran kunkin tapahtuman osalta kullakin ajanjaksoilla.
- XIENCE V USA:n 1 vuoden tiedot sisältävät 42 päivän ajanjakson tai viimeisen satunnaisistamispäivän, jos se oli aiemmin kuin 407 päivää ennen toisen tutkimusvaiheen alkua. XIENCE V India -tutkimuksen 1 vuoden tiedot sisältävät 47 päivän ajanjakson. SPIRIT V -tutkimuksen 1 vuoden tiedot sisältävät 28 päivän ajanjakson.
- SPIRIT V -tutkimuksen 2 vuoden tiedot sisältävät 28 päivän ajanjakson. XIENCE V India -tutkimuksen 2 vuoden tiedot sisältävät 47 päivän ajanjakson.
- TLF (ARC) sisältää sydänkuoleman, kohdesuoneen liittyvän sydäninfarktin (ARC-määrityksen mukaan) ja kliinisesti indisoitun TLR:n. TLF sisältää sydänkuoleman, kohdesuoneen liittyvän sydäninfarktin (tutkimussuunnitelman määrityksen mukaan) ja kliinisesti indisoitun TLR:n.

16.3 Yhden kuukauden indikoitu DAPT-hoito (lyhyimmillään 28 päivää)

XIENCE 28 -tutkimuksessa määritettiin XIENCE-stentin turvallisuus korkean verenvuotoriskin (HBR) potilaille, jotka saivat 1 kuukauden ajan (lyhyimmillään 28 vuorokautta) verihutaleiden kaksoisestohitoa (DAPT-hoito) pallolajajennustoimenpiteen (PCI) jälkeen.

XIENCE 28 -tutkimus on prospektiivinen, yksiaaraainen, avoin, satunnaistamaton monikeskustutkimus, jonka tarkoituksena on arvioida 1 kuukautta (lyhyimmillään 28 päivää) kestävä verihutaleiden kaksoisestohitoon (DAPT-hoito) turvallisuutta korkean verenvuotoriskin (HBR) potilaille, joille tehtiin pallolajajennus (PCI) XIENCE-stentillä. Potilaat otettiin mukaan XIENCE 28 -tutkimukseen, jos he täyttivät korkean verenvuotoriskin kliiniset kriteerit ja jos lähettävän lääkärin mukaan huomattavan verenvuodon riski 1 kuukautta pitempään kestävällä DAPT-hoidolla oli antitromboottista hyötystä suurempi. Potilaiden oli täytettävä vähintään yksi seuraavista kriteereistä, jotka heidät otettiin mukaan korkean verenvuotoriskin ryhmään: a) ikä ≥ 75 vuotta; b) kliininen indikaatio krooniseen (vähintään 6 kk) antikoagulanttihoitoon; c) aiempaa huomattavaa verenvuotoa, joka on edellyttänyt lääkinnällistä hoitoa 12 kuukauden sisällä tutkimustoimenpiteestä; d) aiempi aivohalvauks (koko iskeeminen tai hemorraginen); e) muunaisten vajauttominta (kreatiiniini ≥ 2,0 mg/dl tai dialyysirippuvainen); f) systeemiset tilat, jotka liittyvät lisääntyneeseen verenvuotoriskin (esim. hematologiset häiriöt, mukaan lukien aiempi tai nykyinen trombosytopenia määritettynä verihutalemääräksi < 100 000/mm³, tai mikä tahansa tunnettu hyltymishäiriö, joka liittyy lisääntyneeseen verenvuotoriskin); g) anemian ja hemoglobiini < 11 g/dl. XIENCE-stentti implantoititiin tutkimuskeskuksen vakiohoitokäytäntöjen mukaan. Ahtauman pituudelle ei ollut angiografista rajoitusta, mutta pisin tutkimuksessa sallittu XIENCE-stentti oli 38 mm. Kliininen seuranta suoritetaan 1 kuukauden, 3 kuukauden, 6 kuukauden ja 12 kuukauden kuluulta.

XIENCE 28 -tutkimukseen osallistui 58 tutkimuskeskusta Yhdysvalloissa ja Kanadassa (XIENCE 28 USA) ja 52 tutkimuskeskusta Yhdysvaltojen ulkopuolella (XIENCE 28 Global sisälsi tutkimuskeskuksia Euroopassa ja Aasiassa). Yhteensä 1605 korkean verenvuotoriskin potilaalle tehtiin pallolajajennus (PCI) XIENCE-stentillä ja he saivat DAPT-hoitoa (asebyyrisälysiylihappo + P2Y12-reseptorin estäjä) ensimmäisen kuukauden ajan (lyhyimmillään 28 päivää) tutkimustoimenpiteen jälkeen. Potilaat määritettiin 1 kuukauden jälkeen toipuneiksi ja he saivat lopettaa P2Y12-estäjälääkityksen 1 kuukauden jälkeen ja jatkaa yksinomaan asebyyrisälysiylihappolääkityksellä tutkimuksen loppuun, jos heillä ei esiintynyt tapahtumia (ei sydäninfarktia, sepevaltimon revasarisaatioita, aivohalvasta tai ehdotonta/mahdollista stentin tromboosia) ja he olivat saaneet DAPT-hoitoa (keskeytymätöntä > 7 peräkkäistä päivää) ensimmäisen kuukauden ajan toimenpiteen jälkeen.

Tutkimuksen tavoitteena oli osoittaa ensisijaisen päätetapahtuman eli kaikkien kuolemien tai kaikkien sydäninfarktien (MI, modifioitu ARC) samanvertaisuus 1–6 kuukautta XIENCE-stentin implantointiin jälkeen 1 kuukauden ajan DAPT-hoidolla hoidettujen korkean verenvuotoriskin potilaille verrattuna aiempaan kontrolliin, jossa potilaat hoidettiin enintään 12 kuukautta DAPT-hoidolla, vastaavuuksipistemäärin perustuvan osituksen jälkeen. Vastaavuuksipistemäärin perustuvaa ositusmenetelmää käytettiin tasapuoliseen vertailuun XIENCE 28 -tutkimuksen ja XIENCE V USA (XV USA -tutkimuksen aiemman kontrollin välillä. XIENCE 28- ja XV USA -tutkimuksen potilaat jaettiin viiteen ryhmään lähtöarvon ominaisuuksien perusteella lasketun vastaavuuksipistemäärän mukaan. Samanlaiset ominaisuudet omaavat potilaat otettiin samaan ryhmään. Sen jälkeen laskettiin tapahtumaprosentit jokaiselle otetulle ryhmälle. Tärkein toissijainen päätetapahtuma oli osoittaa 1 kuukauden DAPT-hoidon paremmuus huomattavan verenvuodon hoidossa (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] -arvot 2–5) 1–6 kuukauden ajalta XIENCE-stentin implantointiin jälkeen korkean verenvuotoriskin potilaille verrattuna XV USA -tutkimuksen aiempaan kontrolliin vastaavuuksipistemäärin perustuvan osituksen jälkeen.

XIENCE 28 -tutkimuksen 1 kuukauden jälkeen toipuneiden potilias- ja ahtaumaominaisuuksien lähtötilanne

Yhteensä 1 kuukauden jälkeen toipuneesta 1392 potilaasta 32,5 % oli naispuolisia, ja keskimääräinen ikä oli 76 vuotta. Korkean verenvuotoriskin kriteerien suhteen 68,2 % oli vähintään 75 vuoden ikäisiä, 47,4 %:lla oli muunlaisen vajauttomintaa, 44,4 % sai suun kautta otettavaa antikoagulanttia, 10,4 %:lla oli aiemmin ollut aivohalvauks, 3,3 %:lla oli ollut aiempaa huomattavaa verenvuotoa, 14,5 %:lla oli anemia ja 2,3 %:lla oli trombosytopenia. Erittäin yleisiä riskitekijöitä olivat verenpainetauti (84,7 %) ja dyslipidemia (67,5 %). Sydänongelmien suhteen 34,1 %:lla potilaita oli akuutti sepevaltimo-oireyhtymä (ACS) (sydäninfarkti ilman ST-nousua [NSTEMI] tai epävakaa angina pectoris) ja 65,9 %:lla oli krooninen sepevaltimo-oireyhtymä. Useimmilla potilaille (80,3 %) hoidettiin yksi ahtauma, ja keskimääräinen kokonaisstentin pituus potilasta kohti oli 27,2 ± 14,4 mm.

Ensisijainen päätetapahtuma-analyysi

Ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin, mikä osoitti, että XIENCE-stentti on turvallinen korkean verenvuotoriskin potilaille, joita hoidetaan 1 kuukauden ajan (lyhyimmillään 28 päivää) DAPT-hoidolla pallolajajennustoimenpiteen (PCI) jälkeen. Potilaiden lukumäärän ja kunkin ositusryhmän prosenttimäärään perustuvat tulokset osoittavat, että samanvertaisuuden p-arvo oli 0,0005, joka täytti etukäteen määritetyn merkitsevyystason 0,025. Kaikkien kuolemien / kaikkien sydäninfarktien 1–6 kuukauden vastaavuuksipistemäärin perustuvan osituksen keskimääräinen prosenttimäärä 1 kuukauden jälkeen toipuneiden osalta oli 3,5 % XIENCE 28 -tutkimuksessa vs. 4,3 % XV USA -kontrollissa (taulukko 16.3-1). Tämä osoitti, että 1–6 kuukauden kaikkien kuolemien/kaikkien sydäninfarktien yhdistetty prosenttimäärä 1 kuukauden DAPT-hoidon osalta on samanvertainen aiemman kontrollin suositellun 12 kuukauden DAPT-hoidon kanssa.

Tärkein toissijainen päätetapahtuma-analyysi

Vastaavuuksipistemäärin perustuvaa ositusmenetelmää käytettiin myös vertaamaan XIENCE 28 -tutkimuksen ryhmää aiempaan kontrolliin BARC-verenvuotoarvojen 2–5 tulosmuuttujan osalta. Potilaiden lukumäärän ja kunkin ositusryhmän prosenttimäärään perustuvat tulokset osoittavat, että paremmuuden p-arvo oli 0,1888, joka ei täyttänyt etukäteen määritettyä merkitsevyystasoa 0,025. Vaikka merkitsevyystaso ei täytynyt, 1–6 kuukauden vastaavuuksipistemäärin perustuvan osituksen keskimääräinen prosentti BARC-arvojen 2–5 osalta 1 kuukauden jälkeen toipuneilla potilaille oli numeerisesti alhaisempi XIENCE 28 -tutkimuksessa verrattuna aiempaan kontrolliin (4,9 % vs. 5,9 %, taulukko 16.3-1).

Taulukko 16.3-1: Ensisijaisen ja toissijaisen päätetapahtumien tulokset – kaikki kuolemat / kaikki sydäninfarktit ja BARC-verenvuotoarvot 2–5 1–6 kuukauden ajalta 1 kuukauden jälkeen toipuneilla potilaille

	XIENCE 28 1 kuukauden jälkeen toipuneet potilaat (N = 1392)	XIENCE V USA 1 kuukauden jälkeen toipuneet potilaat (N = 1411)	p-arvo
Kaikki kuolemat / kaikki sydäninfarktit	3,5 %	4,3 %	0,0005*
BARC-arvot 2–5	4,9 %	5,9 %	0,1888**

- * Samanvertaisuuden p-arvo; samanvertaisuuden marginaali ja yksipuolinen merkitsevyystaso ovat vastaavasti 2,5 % ja 0,025.
- ** Paremmuuden p-arvo; paremmuuden merkitsevyystaso on 0,025.

Muut toissijaiset päätetapahtumat

Muut XIENCE 28 -tutkimuksessa analysoidut toissijaiset tulosmuuttujat sisälsivät BARC-arvot 3–5 ja stentin tromboosin 1–6 kuukauden ajalta 1 kuukauden jälkeen toipuneilla potilaille. Vaikka ei emalla määritetty vastaavuuksipistemäärin perustuvaa ositusmetodologiaa käytettiin BARC-arvojen 3–5 prosenttimäärän tasapuoliseen vertailuun XIENCE 28 -tutkimuksen ja aiemman XV USA -kontrollin välillä. Tämä analyysi viittaa siihen, että 1 kuukauden DAPT-hoitoon liittyvät verenvuototulokset olivat parempia kuin 12 kuukauden DAPT-tulokset. 1–6 kuukauden vastaavuuksipistemäärin perustuvan osituksen keskimääräinen prosentti BARC-arvojen 3–5 osalta 1 kuukauden jälkeen toipuneilla potilaille oli merkittävästi alhaisempi XIENCE 28 -tutkimuksessa verrattuna aiempaan kontrolliin (2,2 % vs. 4,5 %, taulukko 16.3-2).

Taulukko 16.3-2: BARC-verenvuotoarvojen 3–5 vastaavuuksipistemäärin perustuva ositusanalyysi 1–6 kuukauden ajalta 1 kuukauden jälkeen toipuneilla potilaille

	XIENCE 28 1 kuukauden jälkeen toipuneet potilaat (N = 1392)	XIENCE V USA 1 kuukauden jälkeen toipuneet potilaat (N = 1411)	p-arvo*
BARC-arvo 3–5 (vastaavuuksipistemäärin perustuvan osituksen keskimääräinen prosentti)	2,2 %	4,5 %	0,0156

- * Paremmuuden p-arvo; paremmuuden merkitsevyystaso on 0,025. Ad hoc -analyysi.

Ei-vastaavuuksipistemäärin perustuva ehdoton/mahollinen stentin tromboosiprosentti 1–6 kuukauden ajalta 1 kuukauden jälkeen toipuneilla potilaille oli 0,3 % sekä XIENCE 28 -tutkimuksessa että aiemmissa kontrolliryhmissä (taulukko 16.3-3).

Taulukko 16.3-3: Stentin tromboosi 1–6 kuukauden ajalta 1 kuukauden jälkeen toipuneilla potilaille (ei-vastaavuuksipistemäärin perustuva)

	XIENCE 28 1 kuukauden jälkeen toipuneet potilaat (N = 1392)	XIENCE V USA 1 kuukauden jälkeen toipuneet potilaat (N = 1411)
ARC varma/todennäköinen stentin tromboosi	0,3 %	0,3 %

17.0 TOIMITUSTAPA

Steriliä – Tämä laite on steriloitu eteeniksidikaasulla. Pyrogeeniton. Ei saa käyttää, jos pakkaus on avattu tai vaurioitunut. Tätä kertakäyttöistä laitetta ei voi käyttää uudelleen toiselle potilaalle, sillä sitä ei ole suunniteltu toimimaan käyttökäytöksen mukaisesti ensimmäisen käytön jälkeen. Toistuvan käytön, puhdistuksen ja/tai uudelleensteriloinnin aiheuttamat mekaniset, fyysiset ja/tai kemialliset muutokset voivat vaurioitaa laitteen rakennetta ja/tai materiaaleja ja aiheuttaa kapeista koloista ja/tai väleistä johtuvaa kontaminaatiota, heikentää laitteen käyttöturvallisuutta ja/tai aiheuttaa toimintahäiriöitä. Alkuperäisten tuotemerkintöjen puuttuminen voi johtaa virheelliseen käyttöön ja estää laitteen jäljittämisen. Alkuperäisen pakkausten puuttuminen voi johtaa laitevaurioon, steriiliden menetykseen sekä potilaan ja/tai käyttäjän vammautumisriskiin.

Sisältö – Yksi (1) everolimuusia vapauttava XIENCE PRO™S -sepevaltimostenttijärjestelmä.

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

en: Graphical Symbols for Medical Device Labeling; **no:** Grafiske symboler for merking av medisinsk utstyr; **et:** Meditsiiniiseadme märgistuse graafilised sümbolid; **lv:** Grafiskie simboli medicīnisko ierīču apzīmēšanai; **lt:** Medicinos prietaisų etikečių grafiniai simboliai; **sl:** Grafični simboli za označevanje medicinskega pripomočka



en: Manufacturer; **no:** Tilvirker; **et:** Tootja; **lv:** Ražotājs;
lt: Gamintojas; **sl:** Proizvajalec



en: Authorized representative in the European Community/
European Union; **no:** Autorisert representant i Det europeiske
fellesskap / Den europeiske union; **et:** Volitatud esindaja
Euroopa Ühenduses / Euroopa Liidus; **lv:** Pilnvarots pārstāvis
Eiropas Kopienā / Eiropas Savienībā; **lt:** Įgaliotasis atstovas
Europos Bendrijoje / Europos Sąjungoje; **sl:** Pooblaščen
predstavnik v Evropski skupnosti/Evropski uniji



en: Importer in the European Community; **no:** Importør i Det
europeiske fellesskap; **et:** Importija Euroopa Ühenduses;
lv: Importētājs Eiropas Savienībā; **lt:** Importuotojas Europos
Bendrijoje; **sl:** Uvoznik v Evropski skupnosti



en: Use-by date; **no:** Best før-dato; **et:** Kõlblikkusaeg;
lv: Izlietot līdz; **lt:** Tinkamumo data; **sl:** Rok uporabnosti



en: Date of manufacture; **no:** Tilvirkningsdato;
et: Tootmiskuupäev; **lv:** Ražošanas datums;
lt: Pagaminimo data; **sl:** Datum izdelave



en: Batch code; **no:** Produksjonsnummer; **et:** Partitähis;
lv: Partijas kods; **lt:** Partijos kodas; **sl:** Koda serije



en: Catalogue number; **no:** Katalognummer;
et: Katalooginumbr; **lv:** Kataloga numurs; **lt:** Katalogo
numeris; **sl:** Kataloška številka



en: Unique device identifier; **no:** Unik enhetsidentifikasjon;
et: Seadme kordumatu identifitseerimistunnus; **lv:** Unikāls
ierīces identifikators; **lt:** Unikalusis prietaiso identifikatorius;
sl: Edinstveni identifikator pripomočka



en: Sterilized using ethylene oxide; **no:** Sterilisert med
etylenoksid; **et:** Steriliseerimisel kasutatud etüleenoksiidi;
lv: Sterilizēts ar etilēnoksidu; **lt:** Sterilizuota etileno oksidu;
sl: Sterilizirano z uporabo etilenoksida



en: Non-pyrogenic; **no:** Ikke-pyrogen; **et:** Mittepürogeenne;
lv: Nepirogēns; **lt:** Nepirogeninis; **sl:** Apirogeno



en: Packaging unit; **no:** Pakningsenhet; **et:** Pakkeühik;
lv: Iepakojuma vienība; **lt:** Pakavimo vienetas;
sl: Embalažna enota



en: Medical device; **no:** Medisinsk utstyr; **et:** Meditsiiniiseade;
lv: Medicīniskā ierīce; **lt:** Medicinos prietaisas; **sl:** Medicinski
pripomoček



en: MR Conditional; **no:** MR-tilpasset; **et:** MRT-keskkonnas
turvaline kindlate kasutustingimuste järgimisel; **lv:** Saderīgs ar
MR; **lt:** MRT (sąlyginis); **sl:** Varna uporaba v okolju z MR pod
določenimi pogoji



en: Guiding catheter; **no:** Ledekateter; **et:** Juhtkateeter;
lv: Vadītājkatētrs; **lt:** Kreipiamasis kateteris; **sl:** Vodilni kateter



en: French size; **no:** “French”-størrelse; **et:** Prantsuse skaala;
lv: Izmērs frenčos; **lt:** F dydis; **sl:** Francoska velikost



en: Rapid exchange; **no:** Rask utskiftning; **et:** Kiirvahetus;
lv: Ātrā apmaiņa; **lt:** Greitasis keitimas; **sl:** Hitra izmenjava



en: Consult instructions for use or consult electronic instructions for use; **no:** Se bruksanvisningen eller se den elektroniske bruksanvisningen; **et:** Lugege kasutusjuhendit või elektroonilist kasutusjuhendit; **lv:** Skatiet lietošanas instrukciju vai elektronisko lietošanas instrukciju; **lt:** Žr. naudojimo instrukcijas arba žr. elektronines naudojimo instrukcijas; **sl:** Glejte navodila za uporabo ali elektronska navodila za uporabo



en: Do not re-use; **no:** Må ikke gjenbrukes; **et:** Ärge kasutage korduvalt; **lv:** Nelietot atkārtoti; **lt:** Nenaudoti pakartotinai; **sl:** Ne uporabljajte ponovno



en: Do not resterilize; **no:** Må ikke resteriliseres; **et:** Ärge steriliseerige korduvalt; **lv:** Nesterilizēt atkārtoti; **lt:** Nesterilizuoti pakartotinai; **sl:** Ne sterilizirajte ponovno



en: Do not use if package is damaged and consult instructions for use; **no:** Må ikke brukes hvis pakken er skadet, og se bruksanvisningen; **et:** Mitte kasutada, kui pakend on kahjustatud, ning lugeda kasutusjuhendit; **lv:** Nelietot, ja iepakojums ir bojāts, un izlasīt lietošanas instrukcijas; **lt:** Nenaudokite, jeigu pakuotė pažeista, ir žr. naudojimo instrukcijas; **sl:** Ne uporabljajte, če je embalaža poškodovana, in glejte navodila za uporabo

POST DILATATION LIMIT

en: Post dilatation limit; **no:** Postdilatasjonsgrense; **et:** Järeldilateerimise piirmäär; **lv:** Pēcdilatācijas ierobežojums; **lt:** Riba po išplėtimo; **sl:** Meja postdilataciji



en: Single sterile barrier system; **no:** Enkelt steril barriersystem; **et:** Ühekordne steriilse kaitse süsteem; **lv:** Viena sterilā barjersistēma; **lt:** Vienguba sterilumo barjero sistema; **sl:** Sistem enojne sterilne pregrade



en: Single sterile barrier system with protective packaging outside; **no:** Enkelt steril barriersystem med beskyttende emballasje utenpå; **et:** Ühekordne steriilne kaitsesüsteem kaitsva välispakendiga; **lv:** Viena sterilā barjersistēma ar aizsargiepakojumu ārpusē; **lt:** Vienguba sterilumo barjero sistema su apsaugine pakuote išorėje; **sl:** Sistem enojne sterilne pregrade z zaščitno zunanjo ovojnino



en: Keep away from sunlight; **no:** Må holdes unna sollys; **et:** Hoida eemal päikesevalgusest; **lv:** Sargāt no saules; **lt:** Laikyti atokiai nuo saulės šviesos; **sl:** Zaščitite pred sončno svetlobo



en: Keep dry; **no:** Må holdes tørr; **et:** Hoida kuivas; **lv:** Uzglabāt sausā vietā; **lt:** Laikyti sausai; **sl:** Hranite na suhem



en: Inner diameter; **no:** Indre diameter; **et:** Sisediaameeter; **lv:** Iekšējais diametrs; **lt:** Vidinis skersmuo; **sl:** Notranji premer



en: Contains hazardous substances (CAS registry number); **no:** Inneholder farlige stoffer (CAS-registernummer); **et:** Sisaldab ohtlikku ainet (CAS registrinumber); **lv:** Satur bīstamas vielas (CAS reģistra numurs); **lt:** Sudėtyje yra pavojingų medžiagų (CAS registracijos numeris); **sl:** Vsebuje nevarne snovi (registrska številka CAS)



en: Contains or presence of; **no:** Inneholder eller tilstedeværelse av; **et:** Sisaldab; **lv:** Satur vai ir konstatējama klātbūtne; **lt:** Sudėtyje yra; **sl:** Vsebuje in/ali prisotnost



en: Contains a medicinal substance; **no:** Inneholder et medisinsk stoff; **et:** Sisaldab ravialinet; **lv:** Satur zāles; **lt:** Sudėtyje yra vaistinės medžiagos; **sl:** Vsebuje zdravilno učinkovino



EXCURSIONS

en: Excursion limits permitted to temperature; **no:** Avviksgrenser tillatt for temperatur; **et:** Temperatuuri lubatud kõrvalekallete piirmäär; **lv:** Pieļaujamās temperatūras novirzes robežas; **lt:** Leidžiamų temperatūros nukrypimų ribos; **sl:** Dovoljene meje temperaturnih odklonov



en: Temperature; **no:** Temperatur; **et:** Temperatuur; **lv:** Temperatūra; **lt:** Temperatūra; **sl:** Temperatura



en: UK Responsible Person; **no:** Autorisert representant i Storbritannia; **et:** Volitatud esindaja Suurbritannias; **lv:** Atbildīgā persona Apvienotajā Karalistē; **lt:** Atsakingasis asmuo Jungtinėje Karalystėje; **sl:** Odgovorna oseba v UK

XIENCE PRO™S

Everolimuseluerende koronarstentsystem

INFORMASJON FOR RESEPTUTSTEDER

Innholdsfortegnelse

1.0	BESKRIVELSE AV INSTRUMENTET
	Tabell 1-1: Produktnavn og -størrelser
	Tabell 1-2: Stent- og belegg sammensetning av XIENCE PRO [™] S everolimuseluerende koronarstenter
	Tabell 1-3: Spesifikasjoner for <i>in vitro</i> -enhet
2.0	INDIKASJONER
3.0	BRUKSOMRÅDE
4.0	TILTENKT BRUKER OG BRUKEROPPLÆRING
5.0	TILTENKT KLINISK NYTTE
6.0	KONTRAINDIKASJONER
7.0	FORVENTET LEVETID FOR ENHETEN
8.0	ADVARSLER
9.0	BEGRENSNINGER
10.0	FORSIKTIGHETSREGLER
10.1	Håndtering av stent
10.2	Plassering av stent
10.3	Bruk i forbindelse med andre inngrep
10.4	Fjerning av stent/system
10.5	Etter implantasjon
10.6	Bruk i spesielle populasjoner
10.6.1	Graviditet
10.6.2	Amming
10.6.3	Pediatrisk bruk
10.7	Legemiddelinteraksjoner
10.7.1	Interaksjoner med legemidler eller andre stoffer
10.7.2	Potensial for immunsuppresjon
10.7.3	Potensial for lipidøkning
10.7.4	Graviditet
10.7.5	Amming
10.8	Kreftfremkallende egenskaper, genotoksisitet og reproduktiv toksisitet
10.9	Begrensende stoffer
10.10	Sikkerhetsinformasjon om magnetresonanstomografi (MR)
11.0	MULIGE BIVIRKNINGER
12.0	RAPPORTERING AV BIVIRKNINGER
13.0	SAMMENDRAG AV SIKKERHET OG KLINISK YTELSE
14.0	PASIENTUTVALG OG BEHANDLING
14.1	Individualisert behandling
15.0	BRUKSVEILEDNING FOR LEGEN
15.1	Inspeksjon før bruk
15.2	Nødvendige materialer
15.3	Klargjøring
15.3.1	Fjerning av emballasjen
15.3.2	Skylling av ledesondens lumen
15.3.3	Klargjøring av utleggingssystemet
15.4	Utleggingsprosedyre
15.5	Utløsningsprosedyre
15.6	Prosedyre for fjerning
15.7	Dilatasjon av stentsegmenter etter utløsning
15.8	Pasientimplantatkort
16.0	SPIRIT- og XIENCE-SERIEN AV KLINISKE STUDIER
16.1	Kliniske studier før markedsføring
	Tabell 16.1-1: Utforming av kliniske studier av SPIRIT-serien for XIENCE V (før markedsføring)
	Tabell 16.1-2: Kliniske studier av SPIRIT-serien Angiografiske resultater (før markedsføring)
	Tabell 16.1-3: Kliniske studier av SPIRIT-serien, viktigste kliniske resultater etter 1 år (før markedsføring)
	Tabell 16.1-4: Kliniske studier av SPIRIT-serien – Viktigste kliniske resultater fra siste oppfølging (før markedsføring)
16.2	Kliniske studier etter markedsføring
	Tabell 16.2-1: Utforming av kliniske studier av SPIRIT- og XIENCE V-serien (etter markedsføring)
	Tabell 16.2-2: Studier av SPIRIT- og XIENCE V-serien – Viktigste kliniske resultater (etter markedsføring)
16.3	Indikasjon for én måneds (så kort som 28 dager) DAPT
	Tabell 16.3-1: Primære og drevne sekundære endepunktsresultater – alle dødsfall / alle MI og BARC 2–5-blødning fra 1–6 måneder hos pasienter som har vært sykdomsfrie i 1 måned
	Tabell 16.3-2: PS-stratifisert analyse av BARC 3–5-blødning fra 1–6 måneder hos pasienter som har vært sykdomsfrie i 1 måned
	Tabell 16.3-3: Stenttrombose fra 1–6 måneder hos 1 måned klare pasienter (ikke-PS-stratifisert)
17.0	SLIK LEVERES UTSTYRET

1.0 BESKRIVELSE AV INSTRUMENTET

XIENCE PRO[™]S everolimuseluerende koronarstentsystem (EECSS) er en medisinsk enhet, som inkluderer:

En formontert L-605 legering av kobolt og krom (CoCr) XIENCE PRO[™]S-stent som er belagt med to lag, et primerlag og et legemiddelmatriselag. Primerlaget består av poly n-butylmetalkrylat (PBMA) som er en inaktiv polymer for å forbedre klebeevnen mellom stenten og legemiddelmatriselaget. Legemiddelmatriselaget består av polyvinyliden fluorid-co-heksafluoropropylen (PVDF-HFP) blandet med det anti-proliferative legemiddelet everolimus.

Produktserien består av:

Tabell 1-1: Produktnavn og -størrelser

Produktnavn	Grunnleggende UDI-DI	Stentdiameter (mm)	Stentlengde (mm)
XIENCE PRO [™] S	8717648DES00011C	2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

L-605-legering av kobolt og krom (CoCr) med stentmasse, tilgjengelig dose av everolimus og PVDF- og HFP- og PBMA-innhold på stenten varierer etter størrelse som følger:

Tabell 1-2: Stent- og belegg sammensetning av XIENCE PRO[™]S everolimuseluerende koronarstenter

Stentdiameter (mm)	Stentlengde (mm)	L-605 legering av kobolt og krom stentmasse (mg)	Legemiddeldose (µg)	PVDF-HFP (µg)	PBMA (µg)
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	8	7,8	39	189	42
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	12	11,4	58	286	64
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	15	13,8	72	350	79
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	18	16,2	85	415	93
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	23	21,0	111	543	122
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	28	24,6	131	640	144
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	33	29,4	157	769	173
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	38	33,0	177	866	194
3,5, 4,0	8	11,1	53	261	59
3,5, 4,0	12	15,4	72	351	79
3,5, 4,0	15	20,6	99	485	109
3,5, 4,0	18	24,0	117	575	129
3,5, 4,0	23	29,2	145	709	159
3,5, 4,0	28	36,2	181	888	199
3,5, 4,0	33	41,3	209	1023	230
3,5, 4,0	38	46,5	236	1157	260

- To røntgenlette markører, som sitter under ballongen, viser fluoroskopisk arbeidslengden til ballongen og lengden på den ekspanderte stenten.
- To proximale skaffmarkører for utleggingssystemet (95 cm og 105 cm proximalt fra den distale spissen) indikerer utleggingssystemets posisjon i forhold til enden av det brakiale eller femorale ledekateeter. Kateeterets arbeidslengde er 145 cm.
- En endring i skaffets farge markerer snittet der ledesonden kommer ut.

Tabell 1-3: Spesifikasjoner for *in vitro*-enhet

Stentdiameter (mm)	Stentlengde (mm)	* Minimums kompatibilitet med ledekateter (ID)	** Nominelt stenttrykk <i>in vitro</i>		Nominelt sprengtrykk (RBP)		Stentritt område (%)
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	84
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86

* Se spesifikasjonene til hver enkelt produsent for (F)-ekvivalens.

** Sørg for full utløsning av stenten (se *avsnitt 15.5 Utløsningsprosedyre*). Utløsningstrykk skal baseres på lesjonens egenskaper.

2.0 INDIKASJONER

XIENCE PRO[™]S everolimuseluerende koronarstentsystem er indisert for å forbedre koronararterieluminal diameter hos følgende:

- Pasienter med symptomatisk, iskemisk hjertesykdom grunnet diskrete *de novo* native koronararterielesjoner.
- Til gjenoppretting av koronar strømming hos pasienter som opplever akutt myokardinfarkt innen 12 timer etter symptomstart.
- Til behandling av pasienter med samtidig diabetes, akutt koronarsyndrom, doble karlesjoner (to lesjoner i to ulike epikardiale kar), lesjoner i små koronarkar; lesjoner der behandling fører til innesperring av sidegrener (lesjoner med en sidegren < 2 mm i diameter eller en ostial stenose < 50 %); til behandling av eldre pasienter (alder ≥ 65) og til behandling av både menn og kvinner.
- Til behandling av pasienter med høy blødningsrisiko (HBR) under dobbel blodplatehemmende behandling (DAPT) så kort som 28 dager.
- Til behandling av pasienter med stentrestenose i koronararterielesjoner; kroniske totalt okkluderte koronararterielesjoner (definiert som koronararterielesjoner med TIMI-strømming 0 som varte i over 3 måneder); og lesjoner i koronararterieforgreningene.

I alle tilfeller skal den behandlede lesjonslengden være mindre enn den nominelle stentlengden (8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm, 33 mm eller 38 mm) med en referanse kardiameter på ≥ 2,00 mm og ≤ 4,25 mm.

3.0 BRUKSOMRÅDE

XIENCE PRO[™]S everolimuseluerende koronarstentsystem er beregnet for å forbedre koronararterieluminal diameter.

4.0 TILTENKT BRUKER OG BRUKEROPPLÆRING

Denne enheten er designet for bruk av en intervensjonell kardiolog/intervensjonell radiolog/vaskulær kirurg eller annen lege som har blitt opplært i kardiovaskulære intervensjonelle teknikker, i et hjertekateeteriseringslaboratorium eller en operasjonssal, med avbildningsutstyr, med perkutane teknikker eller kirurgisk nedkutting for å behandle aterosklerotisk innsnevring i koronararterier.

5.0 TILTENKT KLINISK NYTTE

Det følgende er tiltenkte kliniske fordeler med XIENCE PRO[™]S everolimuseluerende koronarstentsystem i koronarindikasjoner:

- Forbedrede utfall med revaskularisering versus medisinske behandling.
- Forbedrede utfall med nye generasjons legemiddelleuerende stenter versus andre perkutan koronar intervensjon-enheter (PCI).
- Ingen økt iskemisk risiko og redusert risiko for stor blødning (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] 3–5) med kortere DAPT for HBR-populasjon

6.0 KONTRAINDIKASJONER

XIENCE PRO[™]S everolimuseluerende koronarstentsystem er kontraindisert for bruk hos:

- Pasienter med overfølsomhet eller kontraindikasjon overfor everolimus eller strukturelt relaterte forbindelser, eller kjent overfølsomhet overfor stentkomponenter (kobolt, krom, nikkel, wolfram, metakrylpolymer og fluoropolymer), eller med overfølsomhet overfor kontrastmiddel.
- Pasienter som ikke kan tolerere, inkludert allergi eller overfølsomhet for, prosedyrerelatert antikoagulasjon eller blodplatehemmende behandling etter prosedyren.

7.0 FORVENTET LEVETID FOR ENHETEN

XIENCE PRO™ everolimusulerende koronarstentsystem er en medisinsk enhet implantert for å forbedre koronararteriens luminaldiameter i delvis eller totalt okkluderte stenotiske koronarår (*de novo* lesjoner eller restenotiser kar).

Den forventede levetiden til XIENCE PRO™ everolimusulerende koronarstentsystem er minimum 10 år.

XIENCE PRO™ everolimusulerende koronarstenter skal ikke fjernes etter implantasjon.

8.0 ADVARSLER

- XIENCE PRO™ everolimusulerende koronarstent og utleggingssystemet er kun til engangsbruk. Må ikke gjenbrukes, reprosesseres eller resteriliseres. Merk deg produktets "Brukes innen"-dato angitt på emballasjen. Gjenbruk, reprocessing og resterilisering kan ødelegge enhetens strukturelle integritet og/eller utleggingssystemet føre til funksjonssvikt i enheten, hvilket kan føre til pasientskade, sykdom og død. Gjenbruk, reprocessing og resterilisering kan også medføre fare for kontaminering av enheten og/eller føre til at pasienten infiseres eller kryssinfiseres, inkludert, men ikke begrenset til, overføring av smittsomme sykdommer mellom pasienter. Forurensing av enheten og/eller leveringsystemet kan føre til skade, sykdom eller død for pasienten.
- Det skal gis blodplatehemmende behandling etter inngrep (se *avsnitt 14.1 Individualisert behandling*).
- Dette produktet skal ikke brukes for pasienter som sannsynligvis ikke vil følge den anbefalte blodplatehemmende behandlingen.
- Pasienter må velges med omhu, siden bruk av denne enheten innebærer risiko for stenttrombose, vaskulære komplikasjoner og/eller blødningshendelser.
- Det er ikke anbefalt å behandle pasienter som har en lesjon som forhindrer fullstendig flytting av en angioplastikkballong.
- XIENCE PRO™ everolimusulerende koronarstent er belagt med et everolimus- og polymerbelegg ved det fullstendige implantatets stentlengde.
- De distale og mellomliggende delene av enheten, spissen og konusen til ballongen er belagt med HYDROCOAT™ hydrofilt belegg.
- Se *avsnittet 15.3 Klargjøring* for mer informasjon om hvordan du klargjør og bruker denne enheten for å sikre at den fungerer som den skal. Hvis ikke advarselene i denne merkingen følges, kan det føre til skade på enhetens belegg, noe som kan kreve inngrep eller føre til alvorlige bivirkninger.

9.0 BEGRENSNINGER

Implantasjon av stenten skal kun utføres av leger med relevant opplæring.

10.0 FORSIKTIGHETSREGLER

10.1 Håndtering av stent

- Stentanlegges skal utføres ved sentre der akutt bypassgrafftkirurgi (CABG) kan utføres umiddelbart.
- Folieposen er ikke en steril barriere.** Den indre posen i folieposen er den sterile barrieren. **Kun innholdet i den indre posen skal anses å være steril.** Den **utenvidre overflaten av den indre posen er IKKE steril.**
- Kontroller at steriliteten er opprettholdt ved å påse at den indre pakningens sterile barriere ikke har blitt åpnet eller skadet før bruk.
- Kontrollér ledekateretets spiss under utlegging og utløsning av stenten og uttrekking av ballongen. Før du trekker ut stentutleggingssystemet må du visuelt bekrefte med fluoroskopi at ballongen er helt tom for å unngå at ledekateretet beveges inn i karet og skader arteriene.
- Spesiell forsiktighet må utvises slik at stenten på ballongen ikke håndteres eller på noen måte forstyrres. Dette er spesielt viktig når kateeteret fjernes fra emballasjen, ved plassering over ledesonden og ved innføring gjennom den roterende hemostaseventils adapter og ledekateretets nav.
- Ikke manipuler, bærer eller håndter stenten**, da dette kan føre til skade på belegget, kontaminasjon eller at stenten løsner fra utleggingsballongen.
- Unngå å tørke av enheten med tørt gasbind eller overdreven tørking av enheten, ettersom dette kan skade enhetens belegg.
- Unngå å bruke alkohol, antiseptiske løsninger eller andre løsemidler til å forbehandle enheten, fordi dette kan forårsake uforutsigbare endringer i belegget, og dette kan ha negativ innvirkning på enhetens sikkerhet og ytelse.
- Unngå å bløtlegging XIENCE PRO™ s everolimusulerende koronarstent. Se instruksjoner i *Avsnitt 15.3.2 Skylling av ledesondens lumen*.
- Ballongen må kun fylles med egnede medier. Luft eller andre gasser må ikke brukes til å fylle ballongen, da dette kan medføre ujevn ekspansjon og vanskeliggjøre utløsning av stenten. Hvis gass brukes og ballongen revner, kan det forårsake luftembolisme og/eller skade på kar.
- Etter bruk skal enheten, tilbehøret og emballasjen klassifiseres for riktig avhending, (f.eks. biologisk farlig avfall, spisse gjenstander, ikke-farlig avfall osv), og avhendes i samsvar med institusjonens prosedyrer og gjeldende lover og bestemmelser.

10.2 Plassering av stent

- Bruk ledekatre med lumenstørrelser som passer til stentutleggingssystemet.
- Utleggingssystemet må ikke klargjøres eller forhåndsfylles for utløsning av stenten på annen måte enn slik det er anviset. Bruk ballongrenseteknikken som beskrives i *avsnitt 15.3.3 Klargjøring av utleggingssystemet*.
- Ved forhånds dilatasjon skal en ballong av riktig størrelse brukes. Hvis ikke, kan det medføre vanskelige stentplassering og prosedyremessige komplikasjoner.
- Beslutningen om å forhånds dilatere lesjonen med en ballong av riktig størrelse skal baseres på pasientens tilstand og lesjonens egenskaper. Direkte stenting i mindre komplekse koronarlesjoner med en predikatenhet er påvist å være like effektivt og sikkert som stenting med forhånds dilatasjon for enhetslengder på opptil 28 mm i reell bruk. Hvis det utføres forhånds dilatasjon, må lengden av forhånds dilatasjonen med PTCa-ballongen begrenses for å unngå å skade et område av karet som ligger utenfor grensene til den implanterte stenten.
- Når utleggingssystemet føres inn i karet, må det ikke påføres negativt trykk på utleggingssystemet. Dette kan gjøre at stenten løsner fra ballongen.
- Kateeteret må ikke vrís mer enn én (1) full omdreining.
- Implantasjon av en stent kan medføre disseksjon av karet distalt og/eller proksimalt for stenten og kan forårsake brå lukking / total okklusjon av karet med påfølgende behov for ytterligere inngrep (CABG-kirurgi, ytterligere dilatasjon, plassering av flere stenter eller annet).

- En ikke-ekspandert stent kan trekkes inn i ledekateretet kun én gang. En ikke-ekspandert stent må ikke føres inn i arterien igjen etter å ha blitt trukket inn i ledekateretet. Påfølgende bevegelse inn og ut gjennom ledekateretets distale del skal unngås, da stenten kan skades eller løsne når den trekkes tilbake inn i ledekateretet.
- Dersom det merkes motstand under fjerningen av det ikke-utløste koronarstentsystemet, må du følge trinnene som beskrives i *avsnitt 10.4 Fjerning av stent/system*.
- Stenten må ikke ekspanderes dersom den ikke er riktig plassert i karet (se *avsnitt 10.4 Fjerning av stent/system*).
- Diametren til den fylte ballongen i systemet som brukes til å utløse stenten, skal være tilnærmet karetets diameter. Hvis stenten er for stor, kan det føre til at karet revner. For å sikre fullstendig ekspansjon av stenten skal ballongen fylles til et minimum av det nominelle trykket.
- Øverskrid ikke det nominelle sprengtrykket (RBP) angitt på produktetiketten. Kontroller ballongtrykket under fylling. Bruk av høyere trykk enn det som er angitt på produktetiketten, kan føre til at ballongen sprekker, hvilket kan medføre skade på og disseksjon av intima.
- Selv om ballongen til stentutleggingssystemet er sterk nok til å utvide stenten uten brudd, kan en perifer ballong revne distalt for stenten, og før fullstendig stentutvidelse kan dette føre til at ballongen blir bundet til stenten, noe som krever kirurgisk fjerning. Ved ballongbrudd må den trekkes tilbake og ved behov må et nytt dilatasjonskateeter skiftes ut over ledevaleren for å fullføre utvidelsen av stenten.
- Ikke dilater stenten utover grensene angitt i *avsnitt 15.5 Utløsningsprosedyre*.
- Når etterdilatasjon utføres, bør det utføres under høyt trykk med en ikke-elastisk ballong.
- Under ekspansjon av stenten kan resultere i stentbevegelse. Stentens størrelse må bestemmes korrekt for å påse at stenten har full kontakt med arterieveggen ved tømning av ballongen. Påse at stenten ikke er underdilateret. Se *avsnitt 15.0 Bruksveiledning for legen*.
- Plassering av en stent innebærer risiko for å hemme blodstrømmen til en sidegren.
- Metoder for utthenting av stent (bruk av ytterligere ledesonden, slynger og/eller pinsetter) kan medføre ytterligere traumer i koronarvaskulaturen og/eller det vaskulære tilgangsstaket. Komplikasjoner kan omfatte blødning, hematom eller pseudoaneurisme.
- Ved behandling av flere lesjoner i samme kar stentes først den distale lesjonen og deretter den proksimale lesjonen. Stenting i denne rekkefølgen gjør at man slipper å krysse den proksimale stenten for å anlegge den distale stenten. Dermed reduseres risikoen for at den proksimale stenten skades eller løsner.
- Forsikre deg om at det stentede området dekker hele lesjonen/disseksjonsstedet og at det ikke finnes noen mellomrom mellom stentene.
- Når det kreves flere legemiddelerende stenter, må det kun brukes stentmaterialer med lignende sammensetning (f.eks. XIENCE™ everolimusulerende koronarstentsystemer med identisk kobolt-krom-stentsubstrat og identisk legemiddelerende polymerbelegg). Mulig interaksjon med andre legemiddelerende stenter eller belagte stenter har ikke blitt vurdert, og skal unngås. Hvis flere stenter av ulike materialer plasseres i kontakt med hverandre, kan det øke risikoen for korrosjon *in vivo*, selv om tester av korrosjon *in vitro* med en stent i L-605 CoCr-legering i kombinasjon med en stent i 316 L-legering av rustfritt stål ikke så til å øke korrosjon.
- Pasientens grad av eksponering for legemiddel og polymer har direkte sammenheng med antallet implanterte stenter. En pasient kan få opptil fire XIENCE PRO™-stenter eller andre everolimusulerende koronarstenter fra XIENCE-stentserien (dvs. XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Xpedition™, XIENCE Alpine™, XIENCE Sierra™, XIENCE Skypoint™) ≤ 38 mm, avhengig av antallet kar som behandles og lesjonens lengde. Pasienter som får nødstenting, vil få ytterlige stenter fra XIENCE-serien. Bruken av flere stenter i XIENCE-serien vil føre til at pasienten får større mengder legemiddel og polymer.
- Sikkerheten og effekten til XIENCE PRO™-stenter hos pasienter med tidligere brakyterapi av mállesjonen, eller bruken av brakyterapi for å behandle reststenose på et område som behandles med XIENCE PRO™-stenter, er ikke fastslått. Både vaskulær brakyterapi og XIENCE PRO™-stenter endrer arteriell remodellering. Den potensielle kombinerte effekten på arteriell remodellering av disse to behandlingene er ikke kjent.

10.3 Bruk i forbindelse med andre inngrep

- Mens klargjøring av kar i komplekse lesjoner kan omfatte bruk av ulike mekaniske aterektornåringer, har ikke sikkerheten og effekten til XIENCE PRO™-stenter blitt etablert i kliniske studier med bruk av enten mekaniske aterektorniemheter (retningsbestemte aterektornikatre, roterende aterektornikatre) eller kateetre for laserangioplastikk.

10.4 Fjerning av stent/system

Fjerning av stentutleggingssystem før stentutløsning:

- Hvis et stentsystem må fjernes før utløsning, må du påse at ledekateretet er plassert koaksialt i forhold til stentutleggingssystemet, og trekke stentutleggingssystemet forsiktig tilbake i ledekateretet. Hvis unormal motstand merkes når stenten trekkes tilbake inn i ledekateretet, skal stentutleggingssystemet og ledekateretet fjernes som én enkelt enhet. Dette skal gjøres under direkte visualisering med fluoroskopi.
- Tilbaketrekk utleggingssystemet/etterdilatasjonsballongen fra den utløste stenten:**
 - Tøm ballongen ved å sette negativt trykk på fyllingsstyret. Større og lengre ballonger vil ta mer tid (opptil 30 sekunder) å tømme enn mindre og kortere ballonger. Bekreft ballongtømming under fluoroskopi, og vent i 10–15 sekunder til.
 - Still inn fyllingsstyret til "negativt" eller "nøytralt" trykk.
 - Stabiliser ledekateretets posisjon og forankre. Oppretthold ledesondens plassering i stentsegmentet.
 - Fjern stentutleggingssystemet/etterdilatasjonsballongen forsiktig med langsamt og jevnt trykk.
 - Stram den roterende hemostaseventilen.

Merknader:

- Hvis du finner motstand under tilbaketrekkning av kateeteret fra den utløste stenten, bruker du følgende trinn for å bedre ballonginntrekkingen:
 - Fyll opp ballongen igjen til nominelt trykk, og tøm og endre trykket til nøytralt.
 - Gjenta trinn 1 til og med 5 ovenfor.

- Hvis du etter vellykket tilbaketrekkning av ballongen fra den utløste stenten skulle føle motstand når du trekker stentutleggingssystemet eller etterdilatasjonsballongen tilbake inn i ledekateretet, må hele systemet fjernes som én enkelt enhet.
- Hvis disse trinnene ikke følges, og/eller hvis det brukes for stor kraft på utleggingssystemet, kan det føre til tap av eller skade på stenten og/eller på utleggingssystemets komponenter.
- Hvis ledesondens posisjon på opprettholdes for senere tilgang til arterien/lesjonen, lar du ledesonden stå igjen og fjerner alle øvrige systemkomponenter.

10.5 Etter implantasjon

- Hvis det er nødvendig å krysse en nylig utløst stent med en ledesonde, ballong, et utleggingssystem eller kateeter for avbildning, må det utvises varsomhet for å unngå å endre stentens geometri.
- Etterfølgende restenose kan gi behov for gjentatt dilatasjon av arteriesegmentet der stenten sitter. Langtidseffekten av gjentatt dilatasjon av stenter er for tiden ukjent.
- Hvis pasienten har behov for avbildning, se *avsnitt 10.10 Sikkerhetsinformasjon om magnetresonanstomografi (MR)*.

10.6 Bruk i spesielle populasjoner

10.6.1 Graviditet

Graviditetskategori C: Se *avsnitt 10.7.4 Graviditet*. Det finnes ingen adekvate studier relatert til everolimus eller XIENCE PRO™-stenten hos gravide kvinner. Effekter på foster er ikke undersøkt¹.

Dette produktet er ikke testet på gravide kvinner eller menn som ønsker å få barn.

XIENCE PRO™-stenten bør kun brukes hos gravide kvinner hvis de mulige fordelene med stenten overgår de mulige risikoene.

10.6.2 Amning

Se *avsnitt 10.7.5 Amning*. Det er ikke kjent om everolimus utskilles i morsmelk hos mennesker. Man må avgjøre hvorvidt amning skal fortsette før implantasjon av stenten, tatt i betraktning hvor viktig stenten er for moren.

10.6.3 Pediatrisk bruk

Sikkerheten og effekten til XIENCE PRO™ everolimusulerende koronarstent hos pediatriske pasienter er ikke etablert.

10.7 Legemiddelinteraksjoner

10.7.1 Interaksjoner med legemidler eller andre stoffer

Everolimus metaboliseres i stor grad av cytokromet P4503A4 (CYP3A4) i leveren og i noen grad i tarmveggen, og er et substrat for det efflukstransporterende P-glykoproteinet (Pgp). Absorpsjon og etterfølgende eliminasjon av everolimus kan derfor påvirkes av legemidler som også påvirker CYP3A4- og Pgp-banene. Flere legemidler er kjent for å påvirke metabolismen av everolimus, og andre legemiddelinteraksjoner kan også forekomme.

Det er ikke utført formelle interaksjonsstudier med legemidler og XIENCE PRO™-stenten på grunn av begrenset eksponering for everolimus eluert fra stenten. Derfor må det tas rimelig hensyn til muligheten for både systemisk og lokal legemiddelinteraksjon i karvegg ved en beslutning om implantasjon av XIENCE PRO™-stent hos en pasient som tar legemidler med kjent interaksjon med everolimus, eller ved en beslutning om oppstart av behandling med et slikt legemiddel hos en pasient som nylig har fått XIENCE PRO™-stent.

Everolimus foreskrevet som et oralt legemiddel kan interagere med følgende legemidler og matvarer, blant annet følgende:

- CYP3A4-/P-glykoprotein-isozyminhibitorer
 - antimykotika (f.eks. fluconazol, ketokonazol, intrakonazol, posakonazol, vorikonazol)
 - makrolidantibiotika (f.eks. erytromycin, klaritromycin, telitromycin)
 - kalsiumkanalblokkere (f.eks. verapamil, nikardipin, diltiazem)
 - proteasehemmere (f.eks. ritonavir, atazanavir, sakinaivir, darunavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir)
 - andre (f.eks. ciklosporin, nefazodon, cisapride, mietoklopramid, bromokriptin, cimetid, danazol, sildenafil, terfenadin, astemizol, grapefrukt/grapefruktjuice, digoksin)
- CYP3A4-/P-glykoprotein-isozyminduktorer
 - antibiotika (f.eks. rifampin, rifabutin, ciprofloksacin, ofloksacin)
 - antikonvulsiva (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin)
 - ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere (f.eks. efavirenz, nevirapin)
 - glukokortikoider (f.eks. deksametason, prednison, prednisolon)
 - HMGCoA-reduktasehemmere (f.eks. simvastatin, lovastatin)
 - andre (f.eks. johannesurt)

For mer detaljert informasjon om legemiddelinteraksjon, se den nyste legemiddelmerkingen for everolimus¹.

10.7.2 Potensial for immunsuppresjon

Everolimus, virkestoffet i XIENCE PRO™-stenten, er et immunsuppressivt middel. Immunsuppresjon ble ikke observert i SPIRIT- og XIENCE-serien av kliniske studier. Hos pasienter som får flere XIENCE PRO™-stenter samtidig, kan imidlertid systemiske konsentrasjoner av everolimus til immunsupprimerende nivåer midlertidig, spesielt hos pasienter som også har leversuffisiens eller som tar legemidler som hemmer CYP3A4 eller P-glykoprotein. Det må derfor utvises forsiktighet med pasienter som tar andre immunsuppressive midler eller som er utsatt for immunsuppresjon.

10.7.3 Potensial for lipidkniping

Oral bruk av everolimus hos nytrransplanterte pasienter og pasienter med avansert nyrecellekarsinom var forbundet med økte nivåer av kolesterol og triglyserider i serum, hvilket i enkelte tilfeller nødvendiggjorde behandling. Effekten ble observert med både lav- og høydosest langvarig oral behandling på en doserelatert måte. Ved bruk i samsvar med indikasjonene for bruk er eksponering for systemiske everolimuskonsentrasjoner fra XIENCE PRO™-stenten forventet å være signifikant lavere enn konsentrasjonskonsentrasjonen som normalt oppnås hos transplanterte pasienter. Økte nivåer av kolesterol og triglyserider i serum ble ikke observert i kliniske studier av SPIRIT- og XIENCE-serien. Oral administrasjon av everolimus kombinert med ciklosporin har vært forbundet med økte nivåer av kolesterol og triglyserider i serum.

¹ Certican® UK SmPC, Afinitor® UK SmPC, Votubia® UK SmPC, Afinitor® US label og Zortress® US label. Se ww.MHRA.gov.uk, ww.eurpa.europa.eu og ww.fda.gov for de nyste versjonene av disse preparatomtalene/etiketter.

10.7.4 Graviditet

Graviditetskategori C: Det finnes ingen adekvate studier relatert til everolimus eller XIENCE PRO[®]-stenten hos gravide kvinner.

Effekter på foster er ikke undersøkt¹. Effekter av en lignende stent, XIENCE V, på prenatal og postnatal utvikling i rotte var ikke forskjellig fra kontrollene (se *avsnitt 10.8 Kreftremkallende egenskaper, genotoksisitet og reproduktiv toksisitet*). Ved administrasjon i orale doser på 0,1 mg/kg eller mer til dyr har everolimus vist reproduksjonstoksiske effekter, inkludert embryotoksisitet og føtøtoksisitet.

Det anbefales at effektiv prevensjon startes før implantasjon av en XIENCE PRO[®]-stent og fortsettes i ett år etter implantasjon. Det finnes ingen kontraindikasjoner, men risikoer og reproduktive effekter er for øyeblikket ukjent¹.

10.7.5 Amming

Det er ikke kjent om everolimus utskilles i morsmelk hos mennesker. Farmakokinetikken og sikkerhetsprofilen til everolimus er ikke fastslått hos spedbarn. Mødre bør derfor informeres om mulige alvorlige bivirkninger forbundet med everolimus i ammende spedbarn. Før implantasjon av XIENCE PRO[®]-stenten bør man avgjøre hvorvidt amming skal fortsettes eller om en alternativ prosedyre skal utføres.

10.8 Kreftremkallende egenskaper, genotoksisitet og reproduktiv toksisitet

De kreftremkallende egenskapene, genotoksisitet og reproduktiv toksisitet til XIENCE PRO[®]-stenten har ikke blitt evaluert, men langvarige studier av kreftremkallende stoffer og teratologi ble utført med den lignende XIENCE V-stenten. Testresultatene fra XIENCE V-stenten, som beskrevet nedenfor, gjelder stenten til XIENCE PRO[®] everolimuseluerende koronarstentsystem, grunnet lignende stentdesign, utleggingssystemmaterialer og identisk stentbeleggteknologi.

En 26-ukers studie av kreftremkallende stoffer ble utført for å evaluere det kreftremkallende potensialet til XIENCE V-stenter etter subkutan implantasjon hos transgene mus. Under studien var det ingen unormale kliniske observasjoner som antydte en kreftremkallende effekten av testgruppen (XIENCE V-stent). Testgruppen viste ikke en økt forekomst av neoplastiske lesjoner sammenlignet med den negative kontrollgruppen. Men den positive kontrollen og de eksperimentelle negative kontrollgruppene, viste merkbare økninger i forekomsten av neoplastiske lesjoner sammenlignet med enten testen eller den negative kontrollgruppen. Basert på resultatene av denne studien, ser ikke XIENCE V-stenten ut til å være kreftremkallende når implantert hos transgene mus i 26 uker.

Genotoksisitetsstudier ble utført på XIENCE V-stenten hos pattedyrceller og bakterier. Disse studiene inkluderte gennuttasjoner hos bakterier (Ames-test), gennuttasjoner hos pattedyrceller (kromosomavvik), test for klastogenisitet hos pattedyrceller og mikrokjernetest. Basert på resultatene av disse studiene, er ikke XIENCE V-stenten genotoksisik.

I tillegg ble det utført en studie på reproduktiv toksisitet (teratologi) hos Sprague-Dawley-hunnrotter. XIENCE V-stenten påvirket ikke fertiliteten eller reproduksjonsevnen til Sprague-Dawley-hunnrotter. Det var ingen statistisk forskjell mellom testartikkelen (XIENCE V-stent) og kontrollsystemet når det gjelder noen av de evaluerte parametrene. Testartikkelen hadde ingen effekt på avfallstørrelse og forårsaket ingen økning av *in utero* dødelighet. I tillegg forårsaket ikke XIENCE V-stenten noen reproduktiv toksisitet hos avkommet i denne studien.

10.9 Begrensede stoffer

En eller flere komponenter i denne enheten inneholder følgende stoff definert som CMR 1B i en konsentrasjon over 0,1 % i vektprosent:

Kobolt, CAS-nr. (Chemical Abstracts Service) 7440-48-4, EF-nr. 231-158-0

Nåværende vitenskapelige bevis støtter at medisinsk utstyr produsert av koboltlegeringer og rustfrie stållegeringer som inneholder kobolt, ikke forårsaker økt risiko for kreft eller forplantningsskader.

10.10 Sikkerhetsinformasjon om magnetresonanstomografi (MR)

Ikke-klinisk testing har vist at XIENCE PRO[®]-stenten, i enkle og overlappede konfigurasjoner på opptil 71 mm lengde, er MR-tilpasset. En pasient med denne enheten kan trygt skannes i et MR-system under følgende betingelser:

- Statisk magnetfelt på 1,5 eller 3 tesla
- Maksimal gradient endringsfrekvens på 200 T/m/s per aks
- Maksimalt romlig gradientfelt på 3000 gauss/cm (30 T/m)
- Maksimal MR-systemrapportert gjennomsnittlig spesifikk absorpsjonsrate (SAR) for hele kroppen på 2,0 W/kg (normal driftsmodus)

Under skannebetingelsene angitt ovenfor forventes XIENCE PRO[®]-stenter å produsere en maksimal temperaturøkning på under 4,5 °C etter 15 minutters kontinuerlig skanning.

I ikke-klinisk testing strekkes bildeartefakten forårsaket av enheten ca. 6 mm fra XIENCE PRO[®]-stentene ved avbildning med en gradientekko- eller spinnekkpulssekvens og et MR-system med 3 tesla.

XIENCE PRO[®]-stenten skal ikke migrere i dette MR-miljøet. Ikke-klinisk testing ved feltstyrke på over 3 tesla for å evaluere stentmigrering eller -oppvarming er ikke utført. MR ved 1,5 eller 3 tesla kan utføres øyeblikkelig etter implantasjon av XIENCE PRO[®]-stenten.

11.0 MULIGE BIVIRKNINGER

Bivirkninger som kan forbindes med PCI-behandlingsprosedyrer og bruken av en stent i native koronararterier, omfatter blant annet følgende:

- Allergiske reaksjoner eller overfølsomhet overfor lateks, kontrastmiddel, anestesi, materialer i enheten (kobolt, krom, nikkel, wolfram, metakrylpolymer og fluoropolymer) og legemiddelreaksjoner overfor everolimus eller antikoagulerende eller blodplatehemmende legemidler
- komplikasjoner ved vaskulær tilgang som kan kreve blodoverføring eller reparasjon av blodkar, inkludert:
 - reaksjoner på kateterstedet
 - blødning (ekchymose, siving, hematom, blødning, retroperitoneal blødning)
 - arteriovenøs fistel, pseudoaneurisme, aneurisme, disseksjon, perforasjon/ruptur
 - emboli (luft, vev, plakk, trombotisk materiale eller enhet)
 - perifer nerveskade
 - perifer iskemi
- koronararteriekomplikasjoner som kan kreve ytterligere inngrep, inkludert:
 - total okklusjon eller brå lukking
 - arteriovenøs fistel, pseudoaneurisme, aneurisme, disseksjon, perforasjon/ruptur
 - vevs prolaps/plateforstyrring
 - embolisme (luft, vev, plakk, trombotisk materiale eller enhet)

- koronar- eller stenttrombose (akutt, subakutt, sen, svært sen)
- stenose eller restenose
- Perikardkomplikasjoner som kan kreve ytterligere inngrep, inkludert:
 - hjertetalmonade
 - perikardeffusjon
 - perikarditt
- Hjertearytmier (inkludert aspesifikke ledningsforstyrrelser, arterielle og ventrikulære arytmier)
- Kardiale iskemiske tilstander, inkludert:
 - myokardiskemi
 - myokardinfarkt (inkludert akutt)
 - koronararteriespasme
 - ustabil eller stabil angina pectoris
- Hjernestøt / cerebrovaskulær hendelse (CVA) og transitorisk iskemisk anfall (TIA)
- Organsvikt:
 - hjerte-/lungestans
 - hjertesvikt
 - kardiopulmonal svikt (inkludert lungeødem)
 - nedsatt nyrefunksjon/nyresvikt
 - sjøkk

- Blødning
- Blodcelleforstyrrelser (inkludert heparinindusert trombocytopeni [HIT])
- Hypotensjon/hypertensjon
- Infeksjon
- Kvalme og oppkast
- Hjertebank, svimmelhet og synkope
- Brystsmerter
- Feber
- Smerter
- Dødsfall

Bivirkninger forbundet med daglig oral administrasjon av everolimus i døgndoser fra 1,5 mg til 10 mg finnes i preparatomtalen og etiketten for legemiddelet¹. Risikoene beskrevet nedenfor inkluderer de forventede bivirkningene som er relevante for hjertepopulasjonen omtalt i avsnittene for kontraindikasjoner, advarsler og forsiktighetsregler i etikettene/ preparatomtalen for everolimus og/eller observert med insidenser ≥ 10 % i kliniske studier med oral everolimus for ulike indikasjoner. Se legemidlets preparatomtaler og etiketter¹ for mer detaljert informasjon og sjeldnere bivirkninger:

- magesmerter
- anemi
- angioødem (økt risiko med samtidig bruk av ACE-hemmere (angiotensinkonverterende enzym))
- arterielle trombotiske hendelser
- blødning og koagulopati (inkludert hemolytisk uremisk syndrom [HUS], trombotisk trombocytopenisk purpura [TTP] og trombotisk mikroangiopati – økt risiko med samtidig bruk av ciklosporin)
- forstoppelse
- hoste
- diabetes mellitus
- diaré
- dyspné
- embryoføtal toksisitet
- erytem
- erytrodermi
- hodepine
- leverarterietrombose (HAT)
- leverlidelser (inkludert hepatitt og gulsott)
- overfølsomhet overfor virkestoffet everolimus eller andre rapamycinderivater
- hypertensjon
- infeksjon (bakterie-, sopp-, virus- eller protozoinfeksjoner, inkludert infeksjoner med opportunistiske patogener). Polyomavirusassosiert nefropati (PVAN), JC-virusassosiert progressiv multipl leukoencefalopati (PML), fatale infeksjoner og hypertriglyseridemi; unormale leverfunksjonstester; reduksjoner i hemoglobin, lymfocytter, nøytrofiler og blodplater)
- laboratorietestendringer (forhøyningene av serumkreatinin, proteinuri, hypokalemi, hyperkalemi, hyperglykemi, dyslipidemi, inkludert hyperkolesterolemi og hypertriglyseridemi; unormale leverfunksjonstester; reduksjoner i hemoglobin, lymfocytter, nøytrofiler og blodplater)
- lymfom og hudkreft
- mannlig infertilitet
- uregelmessig menstruasjon
- kvalme
- nefrotoksisitet (i kombinasjon med ciklosporin)
- ikke-infeksiøs pneumoni (inkludert interstiell lungesykdom)
- munnsår
- smerter
- pankreatitt
- perikardeffusjon
- perifer ødem
- pleuraeffusjon
- pneumoni
- pyreksi
- utslett
- nyresvikt
- infeksjon i øvre luftveier
- uriveisinfeksjon
- venøs tromboembolisme
- oppkast
- sårhelingskomplikasjoner (inkludert sårinfeksjoner og lymfocele)

12.0 RAPPORTERING AV BIVIRKNINGER

Bruken av/eller pasientens skal rapportere alvorlige hendelser som har skjedd i forbindelse med XIENCE PRO[®] S[®] everolimuseluerende koronarstentsystemet til produsenten og angående myndighet i det europeiske medlemslandet der brukeren og/eller pasienten holder til.

13.0 SAMMENDRAG AV SIKKERHET OG KLINISK YTELSE

Et sammendrag av sikkerhet og klinisk ytelse (SSCP) for denne enheten er tilgjengelig på <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Søk etter enheten ved hjelp av Grunnleggende UDI-DI angitt i Tabell 1-1. Dette er SSCP-plaseringen etter lanseringen av den europeiske databasen for medisinsk utstyr (EUDAMED).

14.0 PASIENTUTVALG OG BEHANDLING

14.1 Individualisert behandling

Risikoene og fordelene som beskrives ovenfor, må vurderes for hver pasient før bruk av en enhet i XIENCE[™] EECSS-serien. Pasientutvalgsfaktorer som må vurderes, inkluderer risiko for blodplatehemmende behandling. Spesielle hensyn må tas for pasienter med nylig aktiv gastritt eller magesår.

Det skal brukes blodplatehemmende legemidler sammen med XIENCE EECSS i henhold til retningslinjene fra American College of Cardiology, American Heart Association og Society for Cardiovascular Angiography og Interventions (ACC/AHA/SCAI) og European Society of Cardiology (ESC)-retningslinjene. Leger skal bruke informasjonen fra det omfattende kliniske bevismaterialet for XIENCE-stenter og aktuell litteratur om legemiddeleluerende stenter, følge retningslinjene samt ta hensyn til behovene til hver enkelt pasient når de velger den spesifikke blodplatehemmende/antikoagulerende behandlingen.

Gjeldende retningslinjer for sponering av dobbel blodplatehemmende behandling (DAPT) skal følges, og er anbefalt. Beslutningen om å avbryte eller sponere blodplatehemmende behandling er ansvaret til den behandelende legen, tatt i betraktning tilstanden til den enkelte pasienten. Hvis uventet avbrudd eller sponering av blodplatehemmende behandling er påkrevd innen én måned etter implantasjon av XIENCE-koronarstenten, viser tidligere data fra XIENCE koronare kliniske studier lav forekomst av stenttrombose og ingen observert økning i risikoen for stenttrombose. I tillegg har XIENCE-stentserien vist lave stenttrombosefrekvenser fra 1–6 måneder hos HBR-pasienter med 1 måneds (så kort som 28 dager) DAPT-varighet etter PCI.

Det er svært viktig at pasienten overholder anbefalingene om blodplatehemmende behandling etter prosedyren. Prematur sponering av forskrevne blodplatehemmende legemidler kan føre til høyere risiko for trombose, myokardinfarkt eller dødsfall. For PCI, hvis det forventes en kirurgisk eller dental prosedyre som krever tidlig sponering av den blodplatehemmende behandlingen, skal personen som utfører intervensjonen og pasienten nøye overvære om en legemiddeleluerende stent og den relaterte anbefalte blodplatehemmende behandlingen er det korrekte valget for PCI. Hvis en kirurgisk eller dental prosedyre er anbefalt etter PCI, skal risikoene og fordelene med prosedyren veies opp med den mulige risikoen forbundet med prematur sponering av blodplatehemmende behandling.

Pasienter som krever prematur sponering av blodplatehemmende behandling sekundært til kraftig aktiv blødning, skal overvåkes nøye for hjertehendelser og skal, når de er stabilisert, gjenoppta den blodplatehemmende behandlingen så snart som mulig etter evaluering fra de behandelende legene.

15.0 BRUKSVEILEDNING FOR LEGEN

15.1 Inspeksjon før bruk

1. Undersøk den sterile pakningen før åpning og se etter skade på den sterile barrieren. Ikke bruk hvis integriteten til den sterile pakningen er svekket.
2. Ikke bruk etter "Brukes innen"-datoen.
3. Riv opp folieposen og fjern den indre posen.
- Merk:** Utsiden av den indre posen er IKKE steril. Åpne den indre posen, og sett eller slipp produktet inn i det sterile fellet ved bruk av en aseptisk teknikk.
4. Før XIENCE PRO[™] S[®] EECSS brukes må du fjerne systemet forsiktig fra emballasjen og undersøke om det har bøyninger, knekk eller andre skader. Påse at stenten befinner seg mellom de røtgentette ballongmarkørene. Ikke bruk hvis det oppdages defekter. Du må imidlertid ikke manipulere, berøre eller håndtere stenten, da dette kan føre til skade på belegget, kontaminasjon eller at stenten løsner fra utleggingsballongen.

Merk: Hvis det proksimale skaffet av rustfritt stål blir bøyd eller knekt under bruk av XIENCE PRO[®] EECSS, må du ikke fortsette å bruke kateteret.

15.2 Nødvendige materialer

- egnet arteriell hylse
- egnete ledetekater
- 2–3 sprøyter (10–20 cc)
- 1000 u/500 cc heparinisert fysiologisk saltvann (HepNS)
- roterende hemostaseventil med egnet minimum (0,096 tommer [2,44 mm]) indre diameter
- 0,36 mm (0,014 tommer) x 175 cm (minimumslengde) ledesonde
- vridningsenhet
- ledesondennøtter
- kontrastmiddel fortynnet 1:1 med heparinisert fysiologisk saltvann
- fyllingsutstyr
- angioplastikkballong av egnet størrelse for dilatasjon
- ikke-elastisk angioplastikkballong av egnet størrelse for etterdilatasjon
- treveis stoppekran
- egnete antikoagulerende og blodplatehemmende legemidler

15.3 Klargjøring

15.3.1 Fjerning av emballasjen

Merk: Folieposen er ikke en steril barriere. Den indre posen i folieposen er den sterile barrieren. Kun innholdet i den indre posen skal anses å være steril. Den utvendige overflaten av den indre posen er IKKE steril.

1. Ta utleggingssystemet forsiktig ut av den beskyttende slangen for å klargjøre utleggingssystemet. Hvis et system for hurtigutskifting (RX) brukes, må ikke hypostasjon bøyes eller knekkes under fjerning.
2. Fjern produktmandrengen og den beskyttende stenthylsen ved å gripe kateteret rett proksimalt for stenten (ved det proksimale ballongbindingsstedet). Grip stentbeskytteren med den andre hånden og fjern forsiktig distalt. Hvis unormal motstand merkes under fjerning av produktmandrengen og stenthylsen, må du ikke bruke dette produktet. Skift det i stedet ut med et nytt. Følg prosedyren for produktretur for den ubrukte enheten.

15.3.2 Skylling av ledesondens lumen

1. Skyll ledesondens lumen med HepNS til væsken kommer ut av snittet der ledesonden går ut.

Merk: Unngå å manipulere stenten under skylling av ledesondens lumen, da dette kan forstyrre plasseringen av stenten på ballongen.

¹ Certican[®] UK SmPC, Afinitor[®] UK SmPC, Votubia[®] UK SmPC, Afinitor[®] US label og Zortress[®] US label. Se www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu og www.fda.gov for de nyeste versjonene av disse preparatomtalene/etiketter.

15.3.3 Klargjøring av utleggingssystemet

1. Klargjør fyllingsutstyret/sprøyten med fornyttet kontrastmiddel.
2. Fest fyllingsutstyret/sprøyten til stoppekranen, og fest til fyllingsporten på produktet. Ikke bøy produktets hyposlange ved tilkobling til fyllingsutstyret/sprøyten.
3. Plasser utleggingssystemet vertikalt med spissen ned.
4. Åpne stoppekranen til utleggingssystemet, trekk negativt trykk i 30 sekunder og slipp til nøytral for fylling av kontrastmiddel.
5. Steng stoppekranen til utleggingssystemet, og fjern all luft fra fyllingsutstyret/sprøyten.
6. Gjenta trinn 3 til 5 til luften er drevet helt ut. Hvis det fortsatt er bobler, må produktet ikke brukes.
7. Dersom det ble brukt en spraye, festes det klargjorte fyllingsutstyret til stoppekranen.
8. Åpne stoppekranen til utleggingssystemet.
9. La den stå i nøytral.

Merk: Hvis utleggingssystemet føres inn i karet, må ikke utleggingssystemet påføres negativt trykk. Dette kan gjøre at stenten løsner fra ballongen.

Merk: Hvis det observeres luft i skaffet, gjentas trinn 3 til 5 i *avsnitt 15.3.3 Klargjøring av utleggingssystemet* for å unngå ujevn stentekspansjon.

15.4 Utleggingsprosedyre

1. Klargjør tilgangsstedet til karet i henhold til standard praksis.
2. Beslutningen om å forhånds dilatere lesjonen med en ballong av riktig størrelse skal baseres på pasientens tilstand og lesjonens egenskaper. **Hvis det utføres forhåndsdilatering**, må lengden av forhåndsdilatasjonen med PTCa-ballongen begrenses for å unngå å skade et område av karet som ligger utenfor grensene til XIENCE PRO[®]-stenten.
3. For lange lesjoner må stentens størrelse tilpasses diameteren av den meste distale delen av karet.

Merk: Hvis du velger mellom to stentdiametre for tette lesjoner, velger du stenten med den minste diameteren og fyller den. Se produktetiketten for samsvarsinformasjon.

4. Oppretthold nøytralt trykk på oppblåsningsutstyret som er festet til utleggingssystemet. Åpne den roterende hemostaseventilen så mye som mulig.
5. Last utleggingssystemet på ledesondens proksimale ende bakfra samtidig som ledesondens posisjon opprettholdes i mållesjonen.
6. Før utleggingssystemet forsiktig inn i ledetekatetet og over ledesonden til mållesjonen. Når et system for hurtigutsifting (RX) brukes, må hyposlangen holdes rett. Sørg for at ledetekatetet er stabilt før du fører stentsystemet inn i koronararterien.

Merk: Hvis du merker unormal motstand før stenten går ut av ledetekatetet, må du ikke tvinge den videre. Motstand kan tyde på et problem, og bruk av for mye makt kan føre til at stenten skades eller løsner. Oppretthold ledesondens plassering i lesjonen, og fjern utleggingssystemet og ledetekatetet som en enkelt enhet.

7. Før frem utleggingssystemet over ledesonden til mållesjonen under direkte fluoroskopi. Bruk de røntgentette ballongmarkørene for å plassere stenten i lesjonen. Utfør angiografi for å bekrefte stentens posisjon. Hvis stentens posisjon ikke er optimal, skal den flyttes eller fjernes forsiktig (se *avsnitt 15.6 Prosedyre for fjerning*). Ballongmarkørene indikerer både stentkantene og ballongsuldhrene. Stenten skal ikke ekspanderes hvis den ikke er riktig posisjonert i mållesjonen.

Merk: Hvis et stentsystem må fjernes for utløsning, må du påse at ledetekatetet er plassert koaksialt i forhold til stentutleggingssystemet, og trekke stentutleggingssystemet forsiktig tilbake i ledetekatetet. Hvis unormal motstand merkes når stenten trekkes tilbake mot ledetekatetet, skal stentutleggingssystemet og ledetekatetet fjernes som en enkelt enhet. Dette skal gjøres under direkte visualisering med fluoroskopi.

8. Stram den roterende hemostaseventilen. Stenten er nå klar til utløsning.

15.5 Utløsningsprosedyre

FORSIKTIG: Se tabell 1-3: Spesifikasjoner for in vitro-enhet for stentdiameter, nominelt trykk og RBP

1. Før utløsning må det bekreftes at stenten er riktig plassert i forhold til mållesjonen ved å bruke de røntgentette ballongmarkørene.
2. Utløs stenten ved sakte å øke trykket i utleggingssystemet i trinn på 2 atm hvert 5. sekund, til stenten er helt ekspandert. Ekspander stenten helt og å fyller minst til nominelt trykk. Godkjent praksis er som regel rettet mot et innledende utløsningstrykk som oppnår et forhold av stentens indre diameter på ca. 1,1 ganger referansekarrets diameter.
3. For lange lesjoner, må stentens størrelse tilpasses diameteren av karetets mest distale del og stenten fylles så til minst det nominelle trykket. Oppretthold trykket i 30 sekunder. Ved behov kan utleggingssystemet trykkesett på nytt eller trykkesett ytterligere for å sikre fullstendig plassering av stenten mot arterieveggen.
4. Oppretthold trykket i 30 sekunder for full ekspansjon av stenten. Bruk fluoroskopisk visualisering under stentekspansjon for å bedømme optimal stentdiameter sammenlignet med den proksimale og distale diameteren i den native koronararterien (referansekarriediameter). Optimal stentekspansjon og riktig plassering krever at stenten er i full kontakt med arterieveggen.

Merk: Se *avsnitt 15.6 Prosedyre for fjerning* for instruksjon om tilbaketrekking av stentutleggingssystemet.

5. Ved behov kan utleggingssystemet trykkesett på nytt eller trykkesett ytterligere for å sikre fullstendig plassering av stenten mot arterieveggen.

Merk: Må ikke overskrides merket RBP på 16 atm (1621 kPa).

6. Dekk hele lesjonen og det ballongbehandlede området fullstendig (inkludert disseksjoner) med XIENCE PRO[®]-stenten, med tilstrekkelig stentdekning av friskt vev proksimalt og distalt for lesjonen.
7. Tøm ballongen ved å sette negativt trykk på oppblåsningsutstyret i 30 sekunder. Kontroller at ballongen er helt tom før du forsøker å flytte utleggingssystemet. Hvis unormal motstand merkes under tilbaketrekking av stentutleggingssystemet, må du være spesielt oppmerksom på ledetekatetets posisjon.

Merk: Se *avsnitt 15.6 Prosedyre for fjerning* for instruksjon om tilbaketrekking av stentutleggingssystemet.

8. Bekreft stentens posisjon og utløsning ved hjelp av standard angiografiteknikker. For optimale resultater skal hele det stenoserete arteriesegmentet dekkes av stenten. Bruk fluoroskopisk visualisering under stentekspansjon for å bedømme optimal ekspandert stentdiameter sammenlignet med den proksimale og distale diameteren i koronararterien. Optimal ekspansjon forutsetter at stenten er i full kontakt med arterieveggen. Kontakt med stentveggen skal bekreftes ved hjelp av rutinemessig angiografi, intravaskulær ultralyd (IVUS) eller optisk koherenstomografi (OCT).

9. Hvis den utløste stenten fremdeles er for liten i forhold til referansekarriediameteren, kan det brukes en større ballong til å ekspandere stenten ytterligere. Hvis første angiografiske visning ikke er optimal, kan stenten ekspanderes ytterligere ved bruk av et ikke-elastisk ballongdilatasjonskateter med lav profil og høyt trykk. Hvis dette er nødvendig, bør en prolapsert ledesonde føres forsiktig gjennom det stentede segmentet igjen for å unngå å forstyrre stentgeometrien. Utløste stenter bør ikke være underdilaterte.

FORSIKTIG: Ikke dilater stenten utover følgende grenser.

Nominell stentdiameter	Dilatationsgrense
2,0 mm – 3,25 mm	3,75 mm
3,5 mm – 4,0 mm	5,5 mm

10. Hvis mer enn én XIENCE PRO[®]-stent er nødvendig for å dekke lesjonen og det ballongbehandlede området, anbefales det at stentene overlappes tilstrekkelig for å unngå risikoen for restenose i mellomrommet. For å forsikre at det ikke finnes mellomrom mellom stentene skal ballongmarkørbåndene for den andre XIENCE PRO[®]-stenten plasseres innenfor den utløste stenten før ekspansjon.
11. Bekreft stentens posisjon og de angiografiske resultatene på nytt. Gjenta fyllingen til optimal stentutløsning er oppnådd.

15.6 Prosedyre for fjerning

Tilbaketrekking av stentutleggingskateteret fra den utløste stenten:

1. Tøm ballongen ved å sette negativt trykk på oppblåsningsutstyret. Større og lengre ballonger vil ta mer tid (opptil 30 sekunder) å tømme enn mindre og kortere ballonger. Bekreft ballongtømming under gjennomlysning, og vent i 10 til 15 sekunder til.
2. Still oppblåsningsutstyret til "negativt" eller "nøytralt" trykk.
3. Stabiliser ledetekatetets posisjon rett utenfor koronar ostium og forankre. Oppretthold ledesondens plassering i stentsegmentet.
4. Fjern stentutleggingssystemet forsiktig med langsomt og jevnt trykk.
5. Stram den roterende hemostaseventilen.

Hvis motstand merkes under tilbaketrekking av stentutleggingskateteret, kan følgende trinn brukes for å forbedre sammenfoldingen av ballongen:

- Fyll ballongen på nytt til nominelt trykk.
- Gjenta trinn 1 til og med 5 ovenfor.

Etter uttrekking av stentutleggingssystemet, bekrefteelse av stentutløsning:

1. Bekreft stentens posisjon og utløsning ved hjelp av standard angiografiteknikker. For optimale resultater skal hele det stenoserete arteriesegmentet dekkes av stenten. Bruk fluoroskopisk visualisering under stentekspansjon for å bedømme optimal ekspandert stentdiameter sammenlignet med den proksimale og distale diameteren i koronararterien. Optimal ekspansjon forutsetter at stenten er i full kontakt med arterieveggen. Kontakt med stentveggen skal bekreftes ved hjelp av rutinemessig angiografi, intravaskulær ultralyd (IVUS) eller optisk koherenstomografi (OCT).
2. Hvis mer enn én XIENCE PRO[®]-stent er nødvendig for å dekke lesjonen og det ballongbehandlede området, anbefales det at stentene overlappes tilstrekkelig for å unngå risikoen for restenose i mellomrommet.
3. For å forsikre at det ikke finnes mellomrom mellom stentene skal ballongmarkørbåndene for den andre XIENCE PRO[®]-stenten plasseres innenfor den utløste stenten før ekspansjon.
4. Bekreft stentens posisjon og angiografiske resultater på nytt for å evaluere det stentede området. Gjenta fyllingen til optimal stentutløsning er oppnådd. Hvis etterdilatasjon er nødvendig, må du påse at den endelige stentdiameteren stemmer overens med referansekarrets diameter. Påse at stentveggen er i kontakt med arterieveggen.

15.7 Dilatasjon av stentsegmenter etter utløsning

1. Påse at stenten ikke er underdilatert.
2. Hvis den utløste stentstørrelsen fremdeles er utilstrekkelig i forhold til kardiameteren, eller hvis full kontakt med karveggen ikke er oppnådd, kan en større ballong brukes for å ekspandere stenten ytterligere. Stenten kan ekspanderes ytterligere ved å bruke et ikke-elastisk ballongkateter med lav profil og høyt trykk. Hvis dette er nødvendig, bør en prolapsert ledesonde føres forsiktig gjennom det stentede segmentet igjen for å unngå at stenten løsner. Ballongen skal sentreres i stenten og skal ikke gå utenfor det stentede området.

FORSIKTIG: Ikke dilater stenten utover grensene angitt i *avsnitt 15.5 Utløsningsprosedyre*.

15.8 Pasientimplantatkort

Legen eller helsesenteret skal fullføre følgende på pasientimplantatkortet:

- Fyll ut pasientidentifikasjon (forside av kortet), helsesenter- eller legeinformasjon, adresse og kontaktnummer og implantatdatoen på implantatkortet (bakside av kortet).
- Påfør klistremerker fra produktetiketten til kortet.

Pasienten skal utstyres med **hele** pasientimplantatkortet før vedkommende skrives ut.

16.0 SPIRIT- og XIENCE-SERIEN AV KLINISKE STUDIER

XIENCE PRO™S EECSS er basert på basisenheten XIENCE V™ EECSS, XIENCE PRIME™ EECSS, XIENCE Xpedition™ EECSS og XIENCE Alpine™ EECSS.

XIENCE PRO[®] EECSS bruker lignende stentplattform, identisk legemiddelbeleggsformel, identisk legemiddelprimer, lignende nominelt totalt legemiddelinhold og identisk stentkontaktende ballongmaterialer som XIENCE PRIME EECSS, XIENCE Xpedition EECSS og XIENCE Alpine EECSS.

XIENCE PRO[®] EECSS skiller seg fra XIENCE Alpine EECSS når det gjelder stentutleggingssystemet. XIENCE PRO[®]-stentutleggingssystemet benytter samme prinsipp for bruk og materialer som andre Abbott RX-stentsystemer og koronardilatasjonskatetre. Sammenlignet med XIENCE V EECSS og XIENCE PRIME EECSS har XIENCE PRO[®] EECSS samme stentsikkerhetsspesifikasjon, samme stentplassering på ballongen mellom ballongmarkørene, lignende spissinningsprofil og lignende avsmalningslengde for XIENCE PRO[®]-stentstørrelser på opptil 28 mm lengde. Basert på de lignende egenskapene til XIENCE PRO[®]-stenten og XIENCE PRIME- og XIENCE V-stentene, kan ytelsen til XIENCE PRO[®] EECSS forventes å ligne på ytelsen til XIENCE V- og XIENCE PRIME-stentene. Kliniske data for XIENCE V- og XIENCE PRIME-stenter er derfor oppsummet i dette avsnittet.

16.1 Kliniske studier for markedsføring

Den primære sikkerheten og effekten til XIENCE V-stenten er fastslått i en rekke kliniske studier for markedsføring. SPIRIT III RCT var den sentrale randomiserte kliniske studien (RCT) som fastslo at XIENCE V-stenten ikke står noe tilbake for TAXUS® Express[®]-stenten (TAXUS-stenten). SPIRIT IV-studien er en prospektiv, randomisert, aktivt kontrollert, enkeltblindet, flersenterevaluering av XIENCE V-stenten sammenlignet med TAXUS Express-stenten (TAXUS-stenten) i behandling av opptil tre de novo ≤ 28 mm lange lesjoner i native koronararterier med RVD $\geq 2,5$ mm til $\leq 4,25$ mm. SPIRIT IV-studien fastslo at XIENCE V-stenten var overlegen sammenlignet med TAXUS Express-stenten. Registrert SPIRIT Small Vessel (SV) er en prospektiv, enarmet, åpen flersenterstudie i USA som fastslo sikkerheten og effekten til XIENCE V-stenten med 2,25 mm diameter. SPIRIT PRIME er en prospektiv, åpen, flersenter, ikke-randomisert klinisk studie med to studiegrupper som bruker XIENCE PRIME- og XIENCE PRIME LL-stentsystemer for kjemostreiser, og som fastslo sikkerheten og effekten til XIENCE PRIME- og XIENCE PRIME LL-stenter. Tabell 16.1-1 til og med 16.1-4 presenterer henholdsvis studieformingene, angiografiske resultater (for studier som krevde angiografisk oppfølging) og viktigste kliniske resultater etter 1 år og fra siste oppfølging.

Tabell 16.1-1: Utforming av kliniske studier av SPIRIT-serien for XIENCE V (før markedsføring)					
	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	Registrert SPIRIT Small Vessel	SPIRIT PRIME klinisk studie	
				Register for kjernestørrelse	Register for lang lesjon
Studietype/-utforming	• flersenter • randomisert • enkeltblindet • aktivt kontrollert	• flersenter • randomisert • enkeltblindet • aktivt kontrollert	• flersenter • åpen • enarmet	• flersenter • åpen • enarmet	• flersenter • åpen • enarmet
Antall innmeldte pasienter	Totalt: 1002 XIENCE V: 668 TAXUS Express -kontroll: 334	Totalt: 3690 XIENCE V: 2460 TAXUS Express -kontroll: 1230 ¹	Totalt: 150 2,25 mm XIENCE V	Totalt: 400 XIENCE PRIME	Totalt: 100 XIENCE PRIME
Behandling	Opptil to <i>de novo</i> lesjoner i ulike epikardiale kar	Opptil tre <i>de novo</i> lesjoner, maksimalt to lesjoner per epikardialt kar	Opptil to <i>de novo</i> lesjoner i ulike epikardiale kar	Opptil to <i>de novo</i> lesjoner i ulike epikardiale kar	Opptil to <i>de novo</i> lesjoner i ulike epikardiale kar
Lesjonstørrelse	RVD: ≥ 2,5 ≤ 3,75 mm Lengde: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm ² Lengde: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,25 < 2,50 mm Lengde: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Lengde: ≤ 22 mm	XIENCE PRIME CS: RVD: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Lengde: ≤ 22 mm XIENCE PRIME LL: RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm Lengde: > 22 mm og ≤ 32 mm
Primært endepunkt	Sent tap i segment etter 240 dager	Iskemidreven målesjonssvikt etter 1 år (sammensatt av hjertedød, målkar-MI eller iskemidreven TLR)	TLF (målesjonssvikt) etter 1 år	TLF (målesjonssvikt) etter 1 år	TLF (målesjonssvikt) etter 1 år
Ko-primært endepunkt	TVF etter 270 dager	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen
Klinisk oppfølging	30, 180, 240, 270 dager, 1 til 5 år	30, 180, 270 dager, 1 til 3 år	30, 240 dager, 1 til 3 år	30, 180 dager, 1 til 3 år	30, 180 dager, 1 til 3 år
Angiografisk oppfølging	240 dager (N = 564)	Ingen	240 dager (N = 69)	Ingen	Ingen

¹ I TAXUS-stentgruppen fikk 1 pasient 1 TAXUS[®] Liberté[®]-stent.
² RVD ≥ 2,5 mm til ≤ 3,75 mm og stentstørrelser opptil 3,5 mm, TAXUS er kommersielt tilgjengelig opptil 4,0 mm.

Angiografiske resultater	SPIRIT III RCT 240 dager		SPIRIT Small Vessel 240 dager
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	2,25 mm XIENCE V (N = 69) (M = 69)
Sent tap i stent (mm)	0,16 ± 0,41 (342)	0,30 ± 0,53 (158)	0,20 ± 0,40 (52)
Sent tap i segment (mm)	0,14 ± 0,39 (343)	0,26 ± 0,46 (158)	0,16 ± 0,41 (52)
Binær restenose i stent	2,3 % (8/343)	5,7 % (9/158)	3,8 % (2/52)
Binær restenose i segment	4,7 % (16/344)	8,9 % (14/158)	9,6 % (5/52)

Merknader:
– Data er gjennomsnitt (mm) ± SD eller % (n/N).
– N er totalt antall pasienter, M er totalt antall lesjoner.
– SPIRIT III og SV 240 dager inkluderer oppfølgingsvindu (240 + 28 dager).

Tabell 16.1-3: Kliniske studier av SPIRIT-serien, viktigste kliniske resultater etter 1 år (før markedsføring)							
	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT Small Vessel	SPIRIT PRIME klinisk studie	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Register for kjernestørrelse (N = 401)	Register for lang lesjon (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)	Ikke relevant	Ikke relevant
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)
Alle dødsfall	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)
Hjertedød	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)
Hjertedød eller 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)
Iskemidreven 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)
Iskemidreven TVR, ikke-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)
Stenttrombose							
ARC (bekreftet/sannsynlig)	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 (bekreftet)	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)

Merknader:
– Alle tall i denne tabellen er pasienttelling. Pasienter telles kun én gang for hver hendelse og hver tidsperiode.
– 1-årig inkluderer oppfølgingsvindet (365 + 28 dager) for alle studier.
– TLF inkluderer hjertedød, MI tilskrevet målkar og iskemidreven TLR. SPIRIT SV og PRIME brukte klinisk indisert TLR-definisjon i stedet for iskemidreven TLR.
– TVF inkluderer hjertedød, MI, iskemidreven TLR og TVR, ikke-målesjon. SPIRIT SV og PRIME brukte klinisk indisert TLR- og TVR-definisjon i stedet for iskemidreven TLR- og TVR-definisjon, som ble brukt for SPIRIT II, SPIRIT III og SPIRIT IV.
– MACE inkluderer hjertedød, MI og iskemidreven TLR.

Tabell 16.1-4: Kliniske studier av SPIRIT-serien							
Viktigste kliniske resultater fra siste oppfølging (før markedsføring)							
	SPIRIT IV 3 år		SPIRIT III RCT 5 år		SPIRIT Small Vessel 2 år	SPIRIT PRIME klinisk studie 1 år	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Register for kjernestørrelse (N = 401)	Register for lang lesjon (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)	Ikke relevant	Ikke relevant
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)
Alle dødsfall	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)
Hjertedød	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)
Hjertedød eller 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)
Iskemidreven 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)
Iskemidreven TVR, ikke-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)
Stenttrombose							
ARC (bekreftet/sannsynlig)	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 (bekreftet)	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)

- Merknader:**
- Alle tall i denne tabellen er pasienttelling. Pasienter telles kun én gang for hver hendelse og hver tidsperiode.
 - Data inkluderer oppfølgingsvinduet på + 28 dager for alle studier.
 - TLF inkluderer hjertedød, MI tilskrevet måltkar og iskemidreven TLR. SPIRIT SV og PRIME brukte klinisk indisert TLR-definisjon i stedet for iskemidreven TLR.
 - TVF inkluderer hjertedød, MI, iskemidreven TLR og TVR, ikke-mållesjon.
 - MACE inkluderer hjertedød, MI og iskemidreven TLR.

16.2 Kliniske studier etter markedsføring

XIENCE V USA er en prospektiv FDA-godkjent flersenterstudie etter markedsføring for å evaluere fortsatt sikkerhet og effekt av XIENCE V EECSS i reell bruk etter kommersialisering i USA, og også for å støtte FDA-initiativet for DAPT. Hensikten med SPIRIT V Single Arm Study (SAS) var å fortsette vurderingen av ytelsen til XIENCE V EECSS ved behandling av pasienter med *de novo* koronararterieslesjoner. XIENCE V India er en prospektiv, åpen, enarmet flersenter-observasjonsstudie for å evaluere fortsatt sikkerhet og effekt av XIENCE V EECSS ved kommersiell, reell bruk i India. Tabell 16.2-1 til og med 16.2-2 presenterer henholdsvis kliniske studieutforminger, viktigste kliniske resultater etter 1 år og ved siste oppfølging. Resultatene fra disse kliniske studiene etter markedsføring viser sikkerheten og effekten til XIENCE V EECSS i reell bruk. I tillegg forbedret XIENCE V EECSS pasientrapporterte resultater (inkludert bedre livskvalitet, redusert anginafrekvens, forbedret anginastabilitet og reduserte fysiske begrensninger) etter 6 måneder, og forbedringene vedvarte i 1 år hos pasienter med koronararteriesykdom.

Tabell 16.2-1: Utforming av kliniske studier av SPIRIT- og XIENCE V-serien (etter markedsføring)					
	XIENCE V USA fase I-kohort	XIENCE V USA langsigtig oppfølgingskohort	XIENCE V USA AV-DAPT-kohort	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India
Studietype /-utforming	• flersenter • prospektiv • enarmet	• flersenter • prospektiv • enarmet	• flersenter • randomisert • dobbeltblindet • placebokontrollert	• flersenter • prospektiv • enarmet	• flersenter • prospektiv • enarmet
Antall innmeldte pasienter	8040	4663	868	2663	977
Behandling	Standardbehandling etter institusjon	Standardbehandling etter institusjon	Pasienter ble randomisert til å motta enten tienopyridin eller placebobehandling i ytterligere 18 måneder sammen med aspirin.	Maks. én <i>de novo</i> nativ mållesjon per stort epikardialt kar eller sidegren (ingen tidligere stentimplantasjon, ingen tidligere brakyterapi), maks. 4 planlagte EES	Standardbehandling etter institusjon
Lesjonsstørrelse	Ingen angiografiske restriksjoner			RVD = ≥ 2,25 ≤ 4,0 mm Lengde ≤ 28 mm ut fra visuell beregning	Ingen angiografiske restriksjoner
Primært endepunkt	ARC bekreftet og sannsynlig stenttrombose opptil 1 år	ARC definitivt og sannsynlig stenttrombose fra år 1 til 5	MACE (sammensatt av alle dødsfall, MI og slag) 12–33 måneder	Sammensatt forekomst av alle dødsfall, MI, TVR etter 30 dager	ARC ST (bekreftet / sannsynlig) 1 år og årlig etter 3 år
Ko-primært endepunkt	Hjertedød eller MI etter 1 år	Hjertedød eller MI fra år 1 til 5	ARC bekreftet og sannsynlig ST 12–33 måneder	Ingen	Hjertedød og MI etter 1 år
Klinisk oppfølging	14, 30, 180 dager og 1 år	2, 3 og 4 år	15, 24, 30 og 33 måneder	30 dager og 1 og 2 år	14, 30, 180 dager og *1, 2 og 3 år
Angiografisk oppfølging	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen

Tabell 16.2-2: Studier av SPIRIT- og XIENCE V-serien – Viktigste kliniske resultater (etter markedsføring)					
	XIENCE V USA fase I 1 år	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V India	
		1 år	2 år	1 år	2 år
	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)	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant
Alle dødsfall, MI (ARC) og TVR	Ikke relevant	7,04 % (185/2627)	10,34 % (265/2562)	Ikke relevant	Ikke relevant
Hjertedød eller MI (ARC)	7,2 % (545/7522)	4,23 % (111/2627)	5,74 % (147/2562)	1,9 % (19/986)	2,8 % (26/942)
Hjertedød eller MI	3,3 % (249/7505)	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant
TLR	4,6 % (349/7522)	1,90 % (50/2627)	3,04 % (78/2562)	1,2 % (12/986)	1,5 % (14/942)
TVR, ikke-TLR	2,3 % (176/7522)	1,45 % (38/2627)	2,26 % (58/2562)	0,1 % (1/986)	0,1 % (1/942)
Alle dødsfall	2,6 % (194/7522)	1,71 % (45/2627)	2,97 % (76/2562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Hjertedød	1,4 % (108/7522)	1,10 % (29/2627)	1,87 % (48/2562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Alle MI (ARC)	6,3 % (475/7522)	3,54 % (93/2627)	4,45 % (114/2562)	1,3 % (13/986)	1,6 % (15/942)
Alle MI	2,2 % (162/7505)	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant
Stenttrombose					
ARC (bekreftet/sannsynlig)	0,81 % (60/7380)	0,65 % (17/2607)	0,79 % (20/2523)	0,51 % (5/986)	0,53 % (5/939)
ARC (bekreftet)	0,54 % (40/7380)	Ikke relevant	Ikke relevant	0,41 % (4/986)	0,43 % (4/939)

Merknader:

- Alle tall i denne tabellen er pasienttelling. Pasienter telles kun én gang for hver hendelse og hver tidsperiode.
- XIENCE V USA-data etter 1 år inkluderer et 42-dagers vindu eller til og med randomiseringsdato hvis den var før de 407 dagene for den andre innmeldingsfasen. XIENCE V India 1-årige data inkluderer 47-dagers vindu. SPIRIT V-data etter 1 år inkluderer et 28-dagers vindu.
- SPIRIT V-data etter 2 år inkluderer et 28-dagers vindu. XIENCE V India-data etter 2 år inkluderer et 47-dagers vindu.
- TLF (ARC) inkluderer hjertedød, MI tilskrevet målkåret (etter ARC-definisjon), klinisk indisert TLR. TLF inkluderer hjertedød, MI tilskrevet målkåret (etter protokolldefinisjon), klinisk indikert TLR.

16.3 Indikasjon for én måneds (så kort som 28 dager) DAPT

Sikkerheten til XIENCE-stenten hos pasienter med høy blødningsrisiko (HBR) som ble behandlet med 1 måneds (så kort som 28 dager) dobbel blodplatehemmende behandling (DAPT) etter PCI, ble etablert i XIENCE 28-studien.

XIENCE 28-studien er en prospektiv, enarmet, multisenter, åpen, ikke-randomisert studie for å evaluere sikkerheten etter 1 måneds (så kort som 28 dager) dobbel blodplatehemmende behandling (DAPT) hos pasienter med høy blødningsrisiko (HBR) som gjennomgår PCI med XIENCE stent. Pasienter var kvalifisert for inkludering i XIENCE 28 hvis de oppfylte kliniske kriterier som indikerte HBR og hvis den henvisende legen mente risikoen for større blødning med mer enn 1 måneds DAPT oppveide den antitrombotiske fordelen. For å bli betraktet som HBR måtte pasientene oppfylle minst ett av følgende kriterier: a) alder ≥ 75 år; b) klinisk indikasjon for kronisk (minst 6 måneder) antikoagulasjonsbehandling; c) historie med større blødning som krever legehjelp innen 12 måneder etter indokseprosedyrer; d) historie med hjerneslag (enten iskemisk eller hemoragisk); e) nyreinsuffisiens (kreatinin ≥ 2,0 mg/dl) eller nyresvikt (avhengig av dialyse); f) systemiske tilstander assosiert med økt blødningsrisiko (f.eks. hematologiske lidelser, inkludert en historie med eller påværende trombocytopeni) definert som antall blodplater < 100 000/mm³, eller en kjent koagulasjonsforstyrrelse assosiert med økt blødningsrisiko; g) anemi med hemoglobin < 11 g/dl. XIENCE-stenten ble implantert per standardbehandling etter institusjon. Det var ingen angiografisk begrensning på lesjonens lengde, men den lengste XIENCE-stenten som ble tillatt i studien var 38 mm. Klinisk oppfølging utføres etter 1 måned, 3 måneder, 6 måneder og 12 måneder.

XIENCE 28-studien besto av 58 steder i USA og Canada (XIENCE 28 USA) og 52 steder utenfor USA (XIENCE 28 Global inkluderte steder i Europa og Asia). Totalt 1605 HBR-pasienter gjennomgikk PCI med XIENCE-stenten og var på DAPT (aspirin + P2Y12-reseptorhemmer) den første måneden (så kort som 28 dager) etter indokseprosedyrer. Pasientene ble vurdert som "sykdomsfrie i 1 måned" og var kvalifisert til å avbryte P2Y12 etter 1 måned og fortsette med aspirinmonoterapi til slutten av studien hvis de var hendelsesfrie (fri for myokardinfarkt, gjentatt koronar revaskularisering, hjerneslag eller bekreftet/sannsynlig stenttrombose) og DAPT-kompatible (definert som ingen avbrudd > 7 fortløpende dager) i løpet av den første måneden etter prosedyren.

Målet med studien var å vise ikke-underlegenhet av det primære endepunktet for alle dødsfall eller alle hjerteinfarkt (MI; modifisert ARC) fra 1 til 6 måneder etter XIENCE-stentimplantasjon hos HBR-pasienter behandlet med 1 måneds DAPT sammenlignet med en historisk kontroll, behandlet med inntil 12 måneders DAPT, etter stratifisering av tilbøyelighetspoeng (PS). Stratifiseringsmetoden med tilbøyelighetspoeng (PS) ble brukt for å gi en rettidig sammenligning mellom XIENCE 28 og den historiske kontrollen XIENCE V USA (XV USA). Pasienter fra XIENCE 28 og XV USA ble delt inn i fem strata basert på PS beregnet ut fra basellineegenskapene. Pasienter med lignende PS fikk samme stratum. Hendelsesrater ble deretter beregnet for hvert stratum. Det viktigste sekundære endepunktet var å vise overlegenhet med 1 måneds DAPT for større blødning (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] type 2-5) fra 1 til 6 måneder etter XIENCE-stentimplantasjon hos HBR-pasienter, sammenlignet med den historiske kontrollen XV USA etter stratifisering av PS.

Baseline pasient- og lesjonsegenskaper i XIENCE 28-populasjon som har vært sykdomsfrie i 1 måned

Av de 1392 pasientene som hadde vært sykdomsfrie i 1 måned, var 32,5 % kvinner, og gjennomsnittsalderen var 76 år. Når det gjelder HBR-kriteriene, var 68,2 % 75 år eller eldre, 47,4 % hadde nyreinsuffisiens, 44,4 % hadde oral antikoagulant, 10,4 % hadde en historie med hjerneslag, 3,3 % hadde en historie med større blødning, 14,5 % hadde anemi og 2,3 % hadde trombocytopeni. Risikofaktorer med høy prevalens inkluderte hypertensjon (84,7 %) og dyslipidemi (67,5 %). Når det gjelder hjertestatus, hadde 34,1 % av pasientene akutt koronarsyndrom (ACS) (hjerteinfarkt uten ST-elevasjon [NSTEMI], eller ustabil angina) og 65,9 % hadde kronisk koronarsyndrom. Et flertall av pasientene (80,3 %) ble behandlet for en enkelt lesjon, og den gjennomsnittlige totale stentlengden per pasient var 27,2 ± 14,4 mm.

Analyse av primært endepunkt

Det primære endepunktet ble oppfylt og demonstrerte at XIENCE-stenten er trygt hos HBR-pasienter behandlet med 1 måneds (så kort som 28 dager) DAPT etter PCI. Basert på antall pasienter og observerte frekvenser i hvert stratum viser resultatene en ikke-underlegen p-verdi på 0,0005. Dette oppfyller det forhåndsdefinerte signifikansnivået på 0,025. 1–6 måneders PS-stratifisert gjennomsnittsrate for alle dødsfall / alle MI hos pasienter som hadde vært sykdomsfrie i 1 måned, var 3,5 % i XIENCE 28 mot 4,3 % i den historiske kontrollen XV USA (Tabell 16.3-1). Dette demonstrerte at den 1–6 måneders sammensatte frekvensen for alle dødsfall / alle MI for 1 måneds DAPT ikke er underlegen anbefalt 12 måneders DAPT i den historiske kontrollen.

Analyse av viktig sekundært endepunkt

PS-stratifiseringsmetoden ble også anvendt for å sammenligne XIENCE 28-prøvearmen med den historiske kontrollen for endepunktet ved BARC 2–5-blødning. Basert på antall pasienter og observerte frekvenser i hvert stratum viser resultatene en overlegen p-verdi på 0,1888. Dette oppfyller ikke det forhåndsdefinerte signifikansnivået på 0,025. Selv om signifikansnivået ikke ble oppfylt, var 1–6 måneders PS-stratifisert gjennomsnittsrate for BARC 2–5-blødning hos pasienter som hadde vært sykdomsfrie i 1 måned, numersk lavere i XIENCE 28 sammenlignet med den historiske kontrollen (4,9 % vs. 5,9 %; Tabell 16.3-1).

Tabell 16.3-1: Primære og drevne sekundære endepunktsresultater – alle dødsfall / alle MI og BARC 2–5-blødning fra 1–6 måneder hos pasienter som har vært sykdomsfrie i 1 måned

	XIENCE 28 pasienter som har vært sykdomsfrie i 1 måned (N = 1392)	XIENCE V USA pasienter som har vært sykdomsfrie i 1 måned (N = 1411)	p-verdi
Alle dødsfall / alle MI	3,5 %	4,3 %	0,0005*
BARC 2–5-blødning	4,9 %	5,9 %	0,1888**

* Ikke-underlegen p-verdi; ikke-underlegen margin og ettsidig signifikansnivå er henholdsvis 2,5 % og 0,025.

** Overlegen p-verdi; overlegent signifikansnivå er 0,025.

Andre sekundære endepunkter

Andre sekundære endepunkter analysert i XIENCE 28 inkluderte BARC 3–5-blødning og stenttrombose fra 1–6 måneder hos pasienter som hadde vært sykdomsfrie i 1 måned. Selv om det ikke var forhåndsspesifisert, ble PS-stratifiseringsmetoden benyttet for å gi en rettidig sammenligning av BARC 3–5-blødninger mellom XIENCE 28 og den historiske kontrollen XV USA. Denne analysen antyder bedre blødningsresultater assosiert med 1 måneds DAPT sammenlignet med 12 måneders DAPT. 1–6 måneders PS stratifisert gjennomsnittsrate for BARC 3–5 blødning hos pasienter som hadde vært sykdomsfrie i 1 måned, var signifikant lavere i XIENCE 28 sammenlignet med den historiske kontrollen (2,2 % vs. 4,5 %; Tabell 16.3-2).

Tabell 16.3-2: PS-stratifisert analyse av BARC 3–5-blødning fra 1–6 måneder hos pasienter som har vært sykdomsfrie i 1 måned

	XIENCE 28 pasienter som har vært sykdomsfrie i 1 måned (N = 1392)	XIENCE V USA pasienter som har vært sykdomsfrie i 1 måned (N = 1411)	p-verdi*
BARC 3–5 blødning (PS stratifisert gjennomsrate)	2,2 %	4,5 %	0,0156

* Overlegen p-verdi; overlegent signifikansnivå er 0,025. Ad-hoc-analyse.

Den ikke-PS-stratifiserte bekreftede/sannsynlige stenttrombosefrekvensen fra 1–6 måneder hos pasienter som har vært sykdomsfrie i 1 måned, var 0,3 % i både XIENCE 28 og de historiske kontrollgruppene (Tabell 16.3-3).

Tabell 16.3-3: Stenttrombose fra 1–6 måneder hos 1 måned klare pasienter (ikke-PS-stratifisert)

	XIENCE 28 pasienter som har vært sykdomsfrie i 1 måned (N = 1392)	XIENCE V USA pasienter som har vært sykdomsfrie i 1 måned (N = 1411)
ARC bekreftet/sannsynlig stenttrombose	0,3 %	0,3 %

17.0 SLIK LEVERES UTSTYRET

Steril – denne anordningen er sterilisert med etylenoksidgass. Ikke-pyrogen. Må ikke brukes hvis emballasjen er åpnet eller skadet.

Dette engangsutstyret kan ikke brukes på nytt på en annen pasient, da det ikke er konstruert for å virke på korrekt måte etter førstegangsbruk. Endringer i mekaniske, fysiske og/eller kjemiske egenskaper som oppstår under gjentatt bruk, rengjøring og/eller sterilisering, kan kompromittere konstruksjonens og/eller materialenes integritet. Dette kan føre til kontaminering via små spalter og/eller åpninger, og vil kunne redusere utstyrets sikkerhet og/eller ytelse. Manglende original merking kan føre til feil bruk og kan hindre sporbarheten. Manglende original emballasje kan føre til skade på enheten, tap av sterilitet og fare for skade på pasienten og/eller brukeren.

Innhold – ett (1) XIENCE PRO™'s everlimuselulerende koronarstentsystem.

Oppbevaring – oppbevares på et tørt, mørkt og kjølig sted Beskyttes mot lys. Ikke ta ut av esken før det er klart til bruk. Oppbevares ved 25 °C (77 °F), avvik mellom 15–30 °C (59–86 °F).

XIENCE PRO™ S

Everoliimust elueeriv pärgarteri stendisüsteem

VÄLJAKIRJUTAMISTEAVE

Sisukord

1.0	SEADME KIRJELDUS
	Tabel 1-1. Toote nimi ja suurused
	Tabel 1-2. Everoliimust elueerivate pärgarteri stentide XIENCE PRO [™] S stent ja kate
	Tabel 1-3. <i>In vitro</i> seadme spetsifikatsioonid
2.0	NÄIDUSTUSED
3.0	SIHTOTSTARVE
4.0	KAVANDATUD KASUTAJAD JA KASUTAJATE KOOLITUS
5.0	EELDATAV KLIINIILINE KASU
6.0	VASTUNÄIDUSTUSED
7.0	SEADME EELDATAV KASUTUSIGA
8.0	HOIATUSED
9.0	PIIRANGUD
10.0	ETTEVAATUSABINÕUD
	10.1 Stendi käsitsemine
	10.2 Stendi paigaldamine
	10.3 Kasutamine koos teiste protseduuridega
	10.4 Stendi/süsteemi eemaldamine
	10.5 Pärast implanteerimist
	10.6 Kasutamine teatud patsiendirühmadel
	10.6.1 Rasedus
	10.6.2 Imetamine
	10.6.3 Kasutamine lastel
	10.7 Ravimite koostoimed
	10.7.1 Koostoimed ravimite või muude ainetega
	10.7.2 Immuunsuppressiooni potentsiaal
	10.7.3 Lipiidide hulga tõusu potentsiaal
	10.7.4 Rasedus
	10.7.5 Imetamine
	10.8 Kartsinogeensus, genotoksilisus ja reproduktiivtoksilisus
	10.9 Keelatud ained
	10.10 Magnetresonantsomograafia (MRT) ohutusteeve
11.0	VÕIMALIKUD KÕRVALNÄHUD
12.0	KÕRVALNÄHTUDEST TEATAMINE
13.0	OHUTUSE JA KLIINIILISE TOIMIVUSE KOKKUVÕTE
14.0	PATSIENDI VALIK JA RAVI
	14.1 Patsiendipõhine ravi
15.0	KLIINIILISE KASUTUSE TEAVE
	15.1 Kasutuseelne kontroll
	15.2 Vajalikud materjalid
	15.3 Ettevalmistus
	15.3.1 Pakendi eemaldamine
	15.3.2 Juhtraadi valendiku loputamine
	15.3.3 Sisestussüsteemi ettevalmistamine
	15.4 Sisestusprotseduur
	15.5 Paigaldusprotseduur
	15.6 Eemaldusprotseduur
	15.7 Stendisegmentide paigaldusjärgne laiendamine
	15.8 Patsiendi implantaadikaart
16.0	KLIINIILISTE UURINGUTE RÜHMAD SPIRIT JA XIENCE
	16.1 Turustamiseselsed kliinilised uuringud
	Tabel 16.1-1. XIENCE V kliiniliste uuringute rühma SPIRIT kavad (turustamiseselsed)
	Tabel 16.1-2. Kliiniliste uuringute rühma SPIRIT angiograafiatalemused (turustamiseselsed)
	Tabel 16.1-3. Kliiniliste uuringute rühma SPIRIT peamised kliinilised tulemused pärast 1 aastat (turustamiseselsed)
	Tabel 16.1-4. Kliiniliste uuringute rühma SPIRIT peamised kliinilised tulemused uusima järelkontrolli põhjal (turustamiseselsed)
	16.2 Turustamisjärgsed kliinilised uuringud
	Tabel 16.2-1. Kliiniliste uuringute rühmade SPIRIT ja XIENCE V kavad (turustamisjärgsed)
	Tabel 16.2-2. Kliiniliste uuringute rühmade SPIRIT ja XIENCE V peamised kliinilised tulemused (turustamisjärgsed)
	16.3 Ühekuuline (vähemalt 28 päeva) DAPT-i näidustus
	Tabel 16.3-1. Esmaste ja võimendusega teisteste tulemusnäitajate tulemused – kõik surmajuhumid/MI-d ja BARC taseme 2–5 verejooks 1–6 kuu jooksul 1 sündmusevaba kuuga patsientidel
	Tabel 16.3-2. PS-kihistusega analüüs BARC 3–5 verejooksu kohta 1–6 kuu jooksul 1 sündmusevaba kuuga patsientidel
	Tabel 16.3-3. 1–6 kuu stendi tromboos 1 sündmusevaba kuuga patsientidel (PS-kihistuseta)
17.0	TARNIMINE

1.0 SEADME KIRJELDUS

Everoliimust elueeriva pärgarteri stendisüsteem XIENCE PRO[™]S (EECSS) on meditsiiniseade, mis hõlmab järgmist.

Eelpaigaldatud L-605 koobalti-kroomi (CoCr) sulamist stent XIENCE PRO[™]S, mis on kaetud kahe kihiga, praimerkihiga ja ravimmaatriksikihiga. Praimerkiht koosneb polü-n-bütüülmetakrülaadist (PBMA), mis on inaktiivne polümeer ja mille eesmärk on parandada adhesiooni stendi ja ravimmaatriksikihi vahel. Ravimmaatriksikiht koosneb kopolümeer-polüvinüüldenfluoriid-ko-heksafluoropropeenist (PVDF-HFP), mis on segatud proliferatsioonvastase ravimi everoliimusega.

Tootepere koosneb järgmisest.

Tabel 1-1. Toote nimi ja suurused

Toote nimi	Põhi-UDI-DI	Stendi diameeter (mm)	Stendi pikkus (mm)
XIENCE PRO [™] S	8717648DES0001TC	2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

L-605 koobalti-kroomi (CoCr) sulamist stendi mass, saadaolev everoliimuse annus ning PVDF-HFP ja PBMA sisaldus stendis erineb olenevalt suurusest järgmiselt.

Tabel 1-2. Everoliimust elueerivate pärgarteri stentide XIENCE PRO[™]S stent ja kate

Stendi diameeter (mm)	Stendi pikkus (mm)	L-605 koobalti-kroomi sulamist stendi mass (mg)	Ravimiannus (µg)	PVDF-HFP (µg)	PBMA (µg)
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	8	7,8	39	189	42
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	12	11,4	58	286	64
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	15	13,8	72	350	79
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	18	16,2	85	415	93
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	23	21,0	111	543	122
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	28	24,6	131	640	144
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	33	29,4	157	769	173
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	38	33,0	177	866	194
3,5, 4,0	8	11,1	53	261	59
3,5, 4,0	12	15,4	72	351	79
3,5, 4,0	15	20,6	99	485	109
3,5, 4,0	18	24,0	117	575	129
3,5, 4,0	23	29,2	145	709	159
3,5, 4,0	28	36,2	181	888	199
3,5, 4,0	33	41,3	209	1023	230
3,5, 4,0	38	46,5	236	1157	260

- Kaks ballooni põhjal asuvat röntgenkontrastset markerit tähistavad fluorskooiliselt ballooni tööpikkust ja laiendatud stendi pikkust.
- Kaks proksimaalselt sisestussüsteemi varre markerit (95 cm ja 105 cm proksimaalselt otsast distaalse otsani) tähistavad sisestussüsteemi suhtelisel asukohta juhtkateetri brahiahiaalse või femoraalse otsa suhtes. Kateetri tööpikkus on 145 cm.
- Värvimuutus varrel tähistab juhttraadi väljumiskohta.

Tabel 1-3. *In vitro* seadme spetsifikatsioonid

Stendi diameeter (mm)	Stendi pikkus (mm)	* Juhtkateetri minimaalne ühilduvus (sisediameeter)	** <i>In vitro</i> stendi nimirõhk		Nimilõhkemisrõhk (Rated Burst Pressure, RBP)		Stendivaba ala (%)
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	84
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86

* F-ekvivalenti vaadake tootja spetsifikatsioonidest.

** Tagage stendi täielik paigaldamine (vt *jaotist 15.5 „Paigaldusprotseduur“*). Paigaldusrõhku tuleb arvvestada kahjustuste iseloomu järgi.

2.0 NÄIDUSTUSED

Everoliimust elueeriv pärgarteri stendisüsteem XIENCE PRO[™]S on näidustatud pärgarteri valendiku diameetri suurendamiseks järgmistel juhtudel.

- Pärgarteri diskreetsetest *de novo* nativsetest kahjustustest tingitud sümptomaatilise isheemilise südamehaigusega patsiendid.
- Pärgarteri verevoolu taastamiseks ägeda südamelihaseinfarktiga patsientidel 12 tunni jooksul pärast sümptomite algust.
- Kaasuva diabeediga patsientidel, ägeda koronaarsündroomiga, kahe epikardiaalse veresoone kahjustuste või südame väikese veresoonte kahjustustega patsientidel puhul või selliste kahjustuste ravis, mis nõuab külgharude sulgemist (< 2 mm diameetriga külgharuga või suudme < 50% stenoosiga kahjustused), eakate patsientidel (vanus ≥ 65) ravis ja nii meeste kui ka naiste ravis.
- Suure veritusriskiga (high bleeding risk, HBR) patsientide ravis kaksikantiagregrantraviga (dual anti-platelet therapy, DAPT) vähemalt 28 päeva.
- Pärgarteri kahjustuste stendisisesse restenoosiga patsientidel, pärgarteri kroonilise täieliku ummistuskahjustusega (pärgarteri kahjustused, mille korral TIMI vool 0 kestab kauem kui 3 kuud) patsientide ja pärgarteri bifurkatsioonkahjustusega patsientide ravis.

Igal juhul peab ravitava kahjustuste pikkus olema väiksem kui stendi nimipikkus (8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm, 33 mm või 38 mm) ning võrdlusveresoone läbimõõt ≥ 2,00 mm kuni ≤ 4,25 mm.

3.0 SIHTOTSTARVE

Everoliimust elueeriv pärgarteri stendisüsteem XIENCE PRO[™]S on kavandatud pärgarteri valendiku diameetri suurendamiseks.

4.0 KAVANDATUD KASUTAJAD JA KASUTAJATE KOOLITUS

Seade on mõeldud kasutamiseks sekumiskardioloogile/sekkumisradioloogile/veresoontekirurgile või muule kardiovaskulaarsete sekkumismeetodite väljaõppe saanud arstile südamekateriseerimislaboris või kirurgilises kompleksis, kasutades pilidindusseadmeid, perkutaanseid tehnikaid või kirurgilist lõikust ateroskleroosilise aneemise ravis pärgarterites.

5.0 EELDATAV KLIINIILINE KASU

Everoliimust elueeriva pärgarteri stendisüsteemi XIENCE PRO[™]S kliinilised eelised pärgarteri näidustuste korral on järgmised.

- Paranenud tulemused revaskularisatsiooniga võrreldes farmakoloogilise raviga
- Parem tulemus uue põlvkonna ravimite elueerivate stentidega võrreldes teiste perkutaansete pärgarteri interventsiooni (percutaneous coronary intervention, PCI) seadmete kasutamisega
- Suurenenud isheemiline risk puudub ja suure verejooksu (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] 3–5) risk on vähenenud lisaks lühema DAPT-iga HBR-populatsiooniis

6.0 VASTUNÄIDUSTUSED

Everoliimust elueeriv pärgarteri stendisüsteem XIENCE PRO[™]S on vastunäidustatud järgmistel juhtudel.

- Patsiendid, kel esineb everoliimuse või struktuurilist sarnaste ainete suhtes ülitundlikkust või kellele need on vastunäidustatud või kel esineb stendi komponentide (koobalt, kroom, nikkel, volfram, metakrüülpolümeer ja fluorpõlümäär) või kontrastaine suhtes teadaolevat ülitundlikkust.
- Patsiendid, kes allergia või ülitundlikkuse tõttu ei talu protseduuriaegset antikoagulantravi või protseduurijärgset antiagregrantravi.

7.0 SEADMEE EELDATAB KASUTUSIGA

Everolimusit eueeriv pärgarteri stendisüsteemi XIENCE PRO™S on meditsiiniseade, mis paigaldatakse pärgarteri valendiku diameetri parandamiseks osaliselt v o tõelikult ummistunud p rgarterisse (*de novo* kahjustuste v o restenoostoid veresoonte korral). Everolimusit eueeriva pärgarteri stendisüsteemi XIENCE PRO S eeldatav kasutusiga on v ahemalt 10 aastat.

Everolimusit eueerivalt pärgarteri stente XIENCE PRO S ei saa pärast paigaldamist eemaldada.

8.0 HOIATUSED

- Everolimusit eueeriv pärgarteri stent XIENCE PRO™S ja sisestussüsteem on mõeldud vaid  uehordseks kasutamiseks. Ärge kasutage korduvalt, t odelede ümber ega steriliseerige. Jälgige pakendi märgitud „Kasutada enne“ kuupäeva. Korduskasutamine,  mbert otlemine v o restiliseerimine v o kahjustada seadme ja/v o sisestussüsteemi struktuurset tervikust ja/v o põhjustada seadme rikke, mille tagajärg v o olla patsiendi vigastus, haigus v o surm. Korduskasutamine,  mbert otlemine v o restiliseerimine v o põhjustada ka seadme saastumise ohu ja/v o patsiendi infektsiooni v o ristinfektsiooni, muu hulgas nakkushaigus (t e  lekdamine ühelt patsiendilt teisele. Seadme ja/v o sisestussüsteemi saastumine v o põhjustada patsiendi vigastuse, haiguse v o surma.
- Protseduuri järel tuleb kasutada antiagregantravi (vt *jaotist 14.1 „Patsiendip hine ravi“*).
- Seda toodet ei tohi kasutada patsientidel, kes t endoliselt ei soostu järgima soovitud antiagregantravi.
- Patsiente tuleb v alida hoolikalt, sest selle seadme kasutamisega kaasneb stendi tromboosi, veresoonte t usistuste ja/v o verejooksu oht.
- Patsiente, kelle kahjustus ei võimalda angioplastilise ballooni tõelikku täitmist, ei soovitata selle seadmega ravida.
- Everolimusit eueeriv pärgarteri stent XIENCE PRO S on kaetud everolimuse ja polümeerikattega kogu implantaadi stendi pikkuses.
- Seadme distaalne ja v epealne osa, ots ja ballooni koonused on kaetud h drofilise kattega HYDROCOAT™.
- Lisat evad seadme ettevalmistamise ja kasutamise kohta, et tagada selle toimimine  tendatud viisil, leiate *jaotises 15.3 „Ettevalmistus“*. Sellel siidil olevate h toidete eiramine v o kasutamine seadme katte kahjustusi, mis võivad vajada sekumist v o põhjustada tõsiseid k rvalnahke.

9.0 PIIRANGUD

Stenti tohivad paigaldada ainult sobiva v lja b ppega arstid.

10.0 ETTEVAUTASIBIN UD

10.1 Stendi käsitsemine

- Stenti tohiv paigaldada e rkorralise aorto-koronaarse  nterterimise (coronary artery bypass graft, CABG) valmidusega keskustes.
- Fooliumpakend ei moodusta steriilsusbarj ari.** Steriilsusbarj ar on fooliumpakendis (okles) olev sisemine kilepakend. **Steriiliseks tuleb lugeda ainult selle sisemise kilepakendi sissu. Sisemise kilepakendi v lpsind ei ole steriilne.**
- Steriilsuse tagamiseks veenduge, et sisemine steriilne pakend ei oleks enne kasutamist avatud ega kahjustatud.
- Juhkateetri otsa tuleb stendi paigaldamisel, laiendamisel ja ballooni eemaldamisel hoolikalt käituda. Enne stendi sisestussüsteemi eemaldamist kontrollige fluorskooptiga, et balloon oleks tõelikult t h ndatud, et vältida juhkateetri sattumist veresoonda ja võimalikuks arteri kahjustust.
- Mitte mingil juhul ei tohi k sitseada ega muul viisil liigutada stenti ballooni. See on eriti oluline katteetri eemaldamisel pakendist, paigutamisel juhttraadile ning viimisel läbi p rleva hemostaatilise klapi adapteri ja juhkateetri liitliku.
- Ärge manipuleerige, puudutage ega käsitsege stenti,** kuna nii v ile selle kattekihti kahjustada, stenti saastada v o stendi ballooni küljest lahti rebida.
- Vältige seadme pühkimist kuiva marllapiga v o selle liigset pühkimist, kuna see võib seadme pinnakatet kahjustada.
- Vältige seadme e lt otlemiseks alkoholi, antiseptilise lahustu v o muude lahustite kasutamist, kuna see võib põhjustada pinnakatete  tteavamatuid muutusi, mis võib negatiivselt mõjutada seadme ohtust ja toimimist.
- Vältige everolimusit eueeriva pärgarteri stendi XIENCE PRO™S leotamist. Vaadake juhiseid *jaotises 15.3.2 „Juhtraadi valendiku loputamine“*.
- K stuge v al soovitud ballooni t ltevadelliku. Ärge kasutage ballooni täitmiseks  htu ega muud gaasi, kuna see võib põhjustada ebahttaast laiennemist ja raskendada stendi paigaldamist. Kui täitmiseks kasutatakse gaasi ning balloon rebeneb, võib tekkida  nkemboola ja/v o veresoone vigastus.
- Pärast kasutamist tuleb seade, selle tarvikud ja pakend uuliteerimiseks nõuetekohaselt sorteerida (nt bioloogiliselt ohtlikud j atmed, teravad esemed, t vaj atmed jne) ning uuliseerida hoolikalt, järgides asutuse reeglid ja kehtivad õigusakte.

10.2 Stendi paigaldamine

- Kasutage juhkatetreid, mille valendiku suurused sobivad stendi sisestuss steemile.
- Ärge valmistage sisestussüsteemi eette ega e lt ite seda enne stendi paigaldamist muul kui  tendatud viisil. Kasutage ballooni t h ndamiseks, nagu kirjeldatud *jaotises 15.3.3 „Sisestussüsteemi ettevalmistamine“*.
- E llandiandmist tuleb kasutada sobiva suurusega ballooni. Vale suurusega ballooni kasutamine võib raskendada stendi paigaldamist ja põhjustada protseduuri aseid tüsistusi.
- Kahjustuse võimalik e llandiandmine sobiva suurusega balloonia tuleb otsustada patsiendi seisundi ja kahjustuse iseloomu p jal. On näidatud, et kliinilises  ukorras ja kuni 28 mm pikkuste stentidega on l htsamad t iupi p rgarterihakajustuste otsene stentimine predikatsaadmega sama efektiivne ning ohtu nagu e llandiandmisega stentimine. Kui e llandiandte siiski stenti, piirake PTCa-balloonii e llandiandud pikkust, et vältida implantaadit stendi piiridest välja j ava veresooneosa vigastamist.
- Sisestussüsteemi viimisel veresoonda  rge rakendage sisestuss steemile negatiivset rõhku. See võib põhjustada stendi lahtilitemist ballooni.
- Ärge p rake katte tr  rohkem kui üks (1) t is p ore.
- Stendi paigaldamine muu kaasa tuua stendi s stes distaalne ja/v o proksimaalne veresoone dissektsiooni ning põhjustada veresoone  kilsel sulgumise / tõelikku ummistumise, mis nõuab veel sekumist (CABG, veekordne laiendamine, lisastentide paigaldamine vms).

- Laiendamata stendi v o juhkatateerisse tagasi t mmda vaid ühe korra. Laiendamata stenti ei tohi uuesti arterisse sisestada, kui see on juhkatateerisse tagasi t mmtud. Stenti ei tohi enam läbi juhkatateetri distaalse otsa sisse ja välja liigutada, sest stent v o juhkatateerisse tagasit mbamiseks kahjustada saanud v o paigast nihkunud.
- Kui tajute paigaldamata pärgarteri stendisüsteemi eemaldamise ajal mis tahes ajal takistust, järgige *jaotises 10.4 „Stendi/süsteemi eemaldamine“* kirjeldatud samme.
- Ärge laiendage stenti, kui see ei asu veresoones õiges kohas (vt *jaotist 10.4 „Stendi/süsteemi eemaldamine“*).
- Stendi paigaldamiseks kasutatava süsteemi täidetud ballooni diameeter peab liigikaud võrduma stenditava veresoone diameetriga. Stendi liigne laiendamine võib põhjustada veresoone purunemist. Stendi t iikliku laiendamise tagamiseks tuleb ballooni t ada vähemalt n mir hni.
- Ärge ületage tootesilidil märgitud minimaalselt l hkemisr hku (RBP). Jälgige ballooni täitmisel selle rõhku. Tootesilidil t pustatust suurema rõhu rakendamine võib kaasa tuua ballooni purunemise ja võimaliku s ksestaka kahjustuse ning dissektsiooni.
-  hkki stendi sisestussüsteemi ballooni on pilasavalt tugev, ei laiendata stenti ilma rebenemiseta, võib ballooni stent suhtes distaalne rebenemine enne stendi tõelikku laiennemist põhjustada ballooni k nitumise stendi külge, mis nõuab kirurgilist vahetamist. Ballooni purunemisel tuleb see välja t mmda ja vajaduse korral vahetada laienduskateteer üle juhttraadi välja, et viia stendi laiendamise lõpule.
- Ärge laiendage stenti üle *jaotises 15.5 „Paigaldusprotseduur“* märgitud piiride.
- J rellandiandmist tuleb teha suure rõhu all mittevainva balloonia.
- Stendi mittet elikult laiendamise v o põhjustada selle liikumise. Stenti tuleb ettevaatlikult laiendada ja veenduda, et stent puutuks pärast ballooni t h ndamist arteri seinaga tõelikult kokku. Tuleb võtta kül meetmed stendi puuduliku laiendamise v itmiseks. Vt *jaotist 15.0 „Kliinilise kasutuse teave“*.
- Stendi paigaldamine võib vähendada kõrvalharu läbitavust.
- Stendi taastamismeetodid (lisatraadide, p nniste ja/v o tangide kasutamine) võivad põhjustada lisatraamat p rgarterile ja/v o veresoone juurep asukohale. Võimalik t usistuste hulka kuuluvad verejooks, hematoom v o pseudoaneurism.
- Kui stentide ühe veresoone mitut kahjustust, stentide distaalne kahjustus enne proksimaalselt kahjustust. Sellises j rkorras stentimine h lud ära vajaduse läbida distaalset stendi paigutamisel proksimaalselt stenti, vähendades selle kahjustuse v o paigaltl itumise ohtu.
- Veenduge, et stentidud ala kataks kogu kahjustuse/dissektsioonikoha ja stentide vahel ei oleks tühemikke.
- Mitte ravimit eueeriva stendi vajaduse korral tohib kasutada vaid samase koostisega stendimateriale (nt everolimusit eueerivate pärgarteri stendis steemide XIENCE™ stente, millel on samasuguse koobalti-kroomi sulamist stendisubstraat ja samasugune ravimit eueeriv pol merkatte). Võimalikke koostioimeid muude ravimit eueerivate stentide v o kaetud stentide v o ühe hinnatud ja l el tuleb vältida. Eri metallise sisidavate stentide kontaktpaigaldamine v o suured rõhu in vivo korrosiooni riski,  hkki in vitro korrosioonikatsuste ei suarendanud CoCr4 sulamist L-605 stent kombinatsioonis roostevabast terasest 316L stendiga korrosiooni.
- Patsiendi saadav ravimi- ja pol meerianus on otseses seoses implantaadit stentide arvu. Olenevalt ravitavate veresoonte arvust ja kahjustatud ala pikkusest võib ühele patsiendile paigaldada kuni n el everolimusit eueerivat pärgarteri stenti XIENCE PRO™ v o muud everolimusit eueerivat pärgarteri stenti tooter umst XIENCE (st XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Xpedition™, XIENCE Alpine™, XIENCE Sierra™ ja XIENCE Skyport™), mis on   38 mm. Balloont-stentimist saavatel patsientidel kasutatakse lisastente tooter umst XIENCE. Tooter uma XIENCE mitme stenti kasutamise korral saab patsient suuremates kogustes ravimit ja polümeeri.
- Stentide XIENCE PRO S ohtust ja tõhusust ei ole hinnatud patsientidel, kes on saanud sihtkahjustuse varasemat brah terapeut v o brah terapeuti varem paigaldatud stentidega XIENCE PRO S ravitud piirkonna restenoosis. Nii vaskulaarne brah terapeutia kui ka paigaldatud stent XIENCE PRO S mõjutavad arterite remodelleerumist. Nende kahe ravimeetodi võimalik k mbineeritud toime arterite remodelleerumisele ei ole teada.

10.3 Kasutamise koos teiste protseduuridega

- Kui veresoonte ettevalmistamiseks keerukate kahjustuste korral võidakse kasutada erinevaid mehaanismi aterektoomiaasemeid, ei ole kliiniliste uuringutega tõestatud XIENCE PRO S stentide ohtust ega tõhusust nende kasutamise ega koos muude mehaanismide aterektoomiaasemadega (suunaalsed aterektoomiakateetrid, p rlevad aterektoomiakateetrid) v o laserangioplastika katetretega.

10.4 Stendi/süsteemi eemaldamine

Stendi sisestussüsteemi eemaldamine enne stendi paigaldamist

Kui stendisüsteem tuleb enne stendi paigaldamist eemaldada, paigutage juhkateteer stendi sisestuss steemiga koaksiaalselt ning t mmdake stenti sisestussüsteem ettevaatlikult juhkatateerisse. Kui tunnete stendi juhkatateerisse tõmbamisel ebatavalist takistust, tuleb stendi sisestussüsteemi ja juhkateteeri  hekoos eemaldada. Seda tuleb teha otsese fluorskooptilise jälgimisega all.

Stendi sisestussüsteemi/j rellandiendusballooni väljatõmbamine paigaldatud stendist

- T h ndage balloon, rakendades täiteseadmele negatiivset rõhku. Suuremate ja pikemate balloonide t h ndamiseks kulub  ga rohkem (kuni 30 sekundit) kui väiksematele ning l hematele. Veenduge ballooni t h nemises fluorskooptia abil ja oodake veel 10–15 sekundit.
- Seadke t itesade negatiivsele rõhule.
- Stabiliseerige juhkateteeri asend ja ankurdage see paika. Hoidke juhttraati stenditavas l igusp paigal.
- Eemaldage stendi sisestussüsteem/j rellandiendusballoon aeglaselt ja ühtlaselt.
- Sulgege p rlev hemostaatiline kapp.

Märkused.

- Kui paigaldatud stendist kateteeri väljatõmbamiseks esineb takistusi, tehke ballooni paremaks kahandamiseks järgmist.
 -  t tte ballooni uuesti n mir hni, t h ndage ja seadke rõhk neutraalseks.
 - K rke allat oodud samme 1 kuni 5.
- Kui tunnete pärast ballooni edukat paigaldatud stendist eemaldamist ja stendi sisestussüsteemi v o j rellandiendusballooni juhkatateerisse tõmbamisel mis tahes ajal takistust, eemaldage kogu sisestus korraga.
- Nende juhtnõrde eiramisel ja/v o sisestuss steemile  lem r arse jõu rakendamisel võivad stent ja/v o sisestussüsteemi komponendid kaduda v o saada kahjustada.
- Kui on vaja s illitada juhttraadi asukoht, et uuesti arterisse/kahjustusse p seda, siis jätke juhttraat paika ja eemaldage kül lej andud s steemikomponendid.

10.5 Pärast implanteerimist

- Kui juhttraadi, ballooni, sisestussüsteemi v o pildidagnostikakateetriga on vaja läbida värskelt paigaldatud stent,  ge   rmisselt ettevaatlik, et mitte rikuda stendi geometriat.
- Uus restenoos võib nõuda stenti sisidava arteriosa uut laiendamist. Stentide korduva laiendamise p kajalisel tulemused ei ole praegu teada.
- Kui patsient vajab pildidagnostikat, vt *jaotist 10.10 „Magnetresonantsomograafia (MRT) ohtusteave“*.

10.6 Kasutamine teatud patsiendirühmadel

10.6.1 Rasedus

Raseduskategooria C: vt *jaotist 10.7.4 „Rasedus“*. Rasedatel naistel pole tehtud sobivat everolimusit v o XIENCE PRO S stente hindavat uuringut. Mõju arenevale lootele ei ole uuritud.¹ Toodet ei ole katsetatud rasedatel naistel ega isaks saada kavatsevat meestel. XIENCE PRO S stenti tohib rasedatel kasutada ainult siis, kui võimalik stendist saadav kasu ületab võimalikke riske.

10.6.2 Imetamine

Vt *jaotist 10.7.5 „Imetamine“*. Pole teada, kas everolimus eritub rinnapiimaga. Enne stendi implantaerimist tuleb otsustada, kas jätkata imetamist v o mitte, olenevalt stendi h davajalikkusest emale.

10.6.3 Kasutamine lastel

Everolimusit eueeriva p rgarteristendi XIENCE PRO S ohtust ja tõhusust lastel kasutamise korral ei ole veel kindlaks m aratud.

10.7 Ravimite koostioime

10.7.1 Koostioimed ravimite v o muude aineteiga

Everolimusit metabolismiseerub olulisel m ralt tsütokroomi P4503A4 (CYP3A4) kaudu maksas ja teatud ulatuses soolesaines ning on antiproteeri P-glikoproteiin (PgP) suutlane. Seetõttu võivad need CYP3A4 ja PgP rõdu mõjutavad ravimid mõjutada everolimuse absorptsiooni ja järgnevat eliminiatsiooni. Mitmed ravimid mõjutavad teadaolevalt everolimuse metabolismi ja esineda võib ka teisi koostioimeid.

Ametlikke ravimite koostioimeuuringuid ei ole stendiga XIENCE PRO S tehtud, sest stentid ei eueeritud everolimusega kokkup eetud ainult suurt. Seega tuleb arvesse võtta nii võimalikke süsteemseid kui ka kohalikke ravimite koostioimeid veresoone seinas, kui otsustate paigaldada stendi XIENCE PRO S patsientide, kes tarvitat everolimusega teadaolevaid koostioimeid omavat ravimit, v o kui otsustate alustada ravi sellise ravimiga patsiendil, kellele on hiljuti paigaldatud stent XIENCE PRO S.

Suukaudse ravimina v lj kirjutatud everolimus võib muu hulgas mõjutada näiteks järgmiseid ravimeid v o toidaineid:

- CYP3A4 / P-glikoproteiini isos umi inhibiitorid;
 -   seenevastased ained (nt fluконаsool, ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool);
 -   makroliidid antibiootikumid (nt erütromütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin);
 -   k ikumikanali blokaatorid (nt verapamiil, nikardipiin, diltiazem);
 -   proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir, atazanaviir, sakniviir, darunaviir, indinaviir, nelfinaviir, amprevinaviir, fosamprenaviir);
 -   muud (nt ts klosporin, nefasodoon, tsisapridil, metoklopramiid, bromokriptiin, tsimetidin, dansoool, sindenafiil, terfenadiin, astemisol, greip v o greibimahil, digoksiin).
- CYP3A4 / P-glikoproteiini isos umiidse inhibiitorid;
 -   antibiootikumid (nt rifampin, rifabutin, tsiprofloksatsiin, ofloksatsiin);
 -   antikonvulsandid (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fen t in);
 -   mittenukeoliseidised p  rdtranksiptasi inhibiitorid (nt efavirenz, nevirapin);
 -   glikokortikoidid (nt deksametasoon, prednisoon, prednisoloon);
 -   HMGCoA reduktaasi inhibiitorid (nt simvastatin, lovastatin);
 -   muud (nt liht-nastepuna).

Lisat evat ravimite koostioimete kohta leiate uulismalt everolimuse ravimisiidil¹.

10.7.2 Immuunsupressiooni potentsiaal

Stendi XIENCE PRO S toimeaine everolimus on immuunsuppressant. Immuunsupressiooni ei tuvastatud kliinilistes uuringutes SPIRIT ja XIENCE. Siiski võib patsientidel, kellele paigaldatakse muil stenti XIENCE PRO S korraga, tekkida ajutiselt everolimuse süsteemne kontsentratsioon, millest piisab immuunsupressiooni, eelk lge v o see tekkida patsientidel, käel esineb maksapuudulikkus v o kes võtvad ravimeid, mis pärsivad CYP3A4 v o P-glikoproteini. Seega tuleb immuunsupressiooni riskir huma kuuluvate patsientide v o muud immuunsupressante v tvate patsientide korral olla ettevaatlik.

10.7.3 Lipiidide hulga tõusu potentsiaal

Suukaudset everolimusit kasutatakse neuusiidiramide korral ja kaugelearenenud neuraikulise vähiga patsientidel ning seda on seostatud suurenunud seerumi kolesterooli ja trigl seriidide tasemega, mis on mõnel juhul vajanud ravi. Sellist toimet esines nii v ikeske kui ka suure annusega p kajalisel kasutusn idustuste kohaselt, on stendist XIENCE PRO S tulenev süsteemne everolimusit kontsentratsioon e ldatavalt oluliselt madalam kui see, millega puutuvad tavaiselt kokku siirkuuga patsiendid. Kliinilistes uuringutes SPIRIT ja XIENCE ei tuvastatud seerumi kolesterooli v o trigl seriidide tõusust nad. Everolimuse suukaudse manustamise korral koos ts klosporiniiga on t h ldatud seerumi kolesterooli ja trigl seriidide sisidatuse kasvku.

10.7.4 Rasedus

Raseduskategooria C: rasedatega ei ole tehtud sobivat everolimusit v o stente XIENCE PRO S hindavat uuringuid.

Mõju arenevale lootele ei ole uuritud¹. Samase stendi, XIENCE V toime rotiarengule prenataltselt ja postnataltselt ei olnud kontrollist erinev (vt *jaotist 10.8 „Kartsinogeensus, genotoksilisus ja reprodutiivt ksilisus“*). Everolimuse 0,1 mg/kg v o suuremate annuste suukaudne manustamine loomadele on põhjustanud toksilist toimet reproduktsioonile, sealhulgas embr otoksilisust ja fetotoksilisust.

Enne stendi XIENCE PRO S implantaerimist soovitatatakse alustada tõhusate rasedustvastaste meetmetega ja jätkata nende kasutamist, kuni implantaerimiseni on m eldunud üks aasta.  hkki vastunäidustused kasutamises puuduvad, ei ole olnud ega mõju reprodutiivt susele praegu teada¹.

¹ Certican[ ] Ühendkuningriigi ravimi omaduste kokkuvõte, Afinitor[ ] Ühendkuningriigi ravimi omaduste kokkuvõte, Votubia[ ] Ühendkuningriigi ravimi omaduste kokkuvõte, Afinitor[ ] USA siilt ja Zortress[ ] USA siilt. Vt siidifelt www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu ja www.fda.gov nende ravimi omaduste kokkuvõte/m rgistuste uulismaid versioone.

- Sulgege sisestussüsteemi sulgurkraan, tühjendage täiteseadesüstal täielikult õhust.
- Korrake samme 3 kuni 5, kuni kogu õhk on väljutatud. Mullide esinemise korral ärge kasutage toodet.
- Süstla kasutamisel kinnitage ettevalmistatud täiteseades sulgurkraani külge.
- Avage sisestussüsteemi sulgurkraan.
- Jätke neutraalasendis.

Märkus. Sisestussüsteemi veresoonte sisestamisel ärge avaldage sisestussüsteemile suhtelist negatiivset rõhku. See võib põhjustada stendi lahitlemisi balloonil.

Märkus. Kui varres on näha õhku, korrake *jaotise* 15.3.3 „Sisestussüsteemi ettevalmistamine“ etappe 3 kuni 5, et vältida stendi ebaühtlast laienemist.

15.4 Sisestusprotseduur

- Valmistage vaskulaarne sisenemiskoht ette standardtavade järgi.
- Kahjustuse võimalik eellaiendamine sobiva suurusega ballooniga tuleb otsustada patsiendi seisundi ja kahjustuse iseloomu põhjal. Kui stendi siiski eellaiendada, piirake PTCA-ballooni eellaiendatud pikkust, et vältida stendi XIENCE PRO[®] piiridest väljapoole jääva veresooneosa kahjustamist.
- Ulatuslike kahjustuste puhul valige stendi diameeter veresoone eemalulatuvaima osa diameetri järgi.

Märkus. Kui kitsaste kahjustuste korral on valida kahe erineva läbimõõduga stendi vahel, valige väiksema läbimõõduga stent ja täitke see. Nüüete vastavuse kohta leiate teavet toote sildilt.

- Säilitage sisestussüsteemi külge kinnitatud täiteseadmes neutraalset rõhku. Tehke pöörlev hemostaatiline klapp nii lahti kui võimalik.
- Laadige sisestussüsteem juhttraadi proksimaalse osa külge, hoides samal ajal juhttraati sihtkahjustuse peal.
- Liigutage sisestussüsteem ettevaatlikult juhtkateetrisse ning mooda juhttraati sihtkahjustuseni. Kiirvahetussüsteemi (RX) kasutamisel hoidke hüpotoru kindlasti sirgena. Enne stendisüsteemi pargarterisse liigutamist veenduge juhtkateetri stabiilsuses.

Märkus. Kui tunnete enne stendi juhtkateetrist väljumist ebatavalist takistust, ärge jõuda rakendada. Takistus võib olla seotud probleemiga ning liigse jõu rakendamise võib stent kahjustada või paigalt nihutada. Hoidke juhttraati vigastuskohal ning eemaldage sisestussüsteem ja juhtkateeter ühekorraga.

Liigutage sisestussüsteem mooda juhttraati sihtkahjustuseni, kasutades vahetut fluorskopiilist visuaaliseerimist. Kasutage stendi kahjustusele paigutamiseks röntgenkontrastseid balloonimarkereid. Kontrollige stendi asendit angiograafiliselt. Kui stendi asend ei ole optimaalne, tuleb see hoolikalt ümber paigutada või eemaldada (vt *jaotist* 15.6 „Eemaldusprotseduur“). Balloonimarkerid tähistavad nii stendi otsi kui ka ballooni otsi. Kui stent ei ole sihtkahjustusel õigesti paigutatud, ei tohi stenti laiendada.

Märkus. Kui stendisüsteem tuleb enne stendi paigaldamist eemaldada, paigutage juhtkateeter stendi sisestussüsteemiga koaksiaalselt ning tõmmake stendi sisestussüsteem ettevaatlikult juhtkateetrisse. Kui tunnete stendi juhtkateetri suunas tõmbamisel ebatavalist takistust, tuleb stendi sisestussüsteem ja juhtkateeter ühekoos eemaldada. Teda tuleb teha otse fluorskopiilise jälgimisega all.

- Sulgege pöörlev hemostaatiline klapp. Stent on nüüd paigaldamiseks valmis.

15.5 Paigaldusprotseduur

ETTEVAATUST! Vaadake tabelit 1-3: *In vitro* seadme spetsifikatsioonid stendi diameetri, nimirõhu ja nimilõhkemisrõhu (RBP) kohta.

- Enne paigaldamist veenduge stendi õigest asendis sihtkahjustuse suhtes, juhindudes röntgenkontrastsetest balloonimarkeritest.
- Paigaldage stent aeglaselt, survestades sisestussüsteemi 2 atmosfääri haaval iga 5 sekundi järel, kuni stent on täiel määral laiendatud. Laiendage stent täielikult, täites ballooni vähemalt nimirõhuni. Üldtunnustatud tava näeb ette algsel paigaldusrõhku, millega stent sisediameeter oleks ligikaudu 1,1 korda suurem kui võrdlusveresoone diameeter.
- Ulatuslike kahjustuste puhul valige stendi diameeter veresoone distaalseima osa diameetri järgi ja laiendage stent vähemalt nominaalrõhuni. Hoidke rõhku 30 sekundit. Vajaduse korral saab sisestussüsteemi uuesti survestada või täiendavalt survestada, et tagada stendi täielik kinnistumine arteri seinaga.
- Stendi täielikuks laiendamiseks säilitage rõhku 30 sekundit. Stendi laiendamisel tuleb seda fluorskopiiliselts visualiseerida, et hinnata stendi optimaalset diameetrit pargarteri proksimaalse ja loomupäraselt eemalulatava diameetriga võrrelduna (võrdlusveresoone diameetrid). Stendi optimaalseks laiendamiseks ja hoolikuks kinnistamiseks peab stent olema arteriseinaga täies ulatuses kokkupuutes.

Märkus. Juhiseid stendi sisestussüsteemi eemaldamise kohta leiate *jaotisest* 15.6 „Eemaldusprotseduur“.

- Vajaduse korral saab sisestussüsteemi uuesti survestada või täiendavalt survestada, et tagada stendi täielik kinnistumine arteri seinaga.

Märkus. Ärge ületage toote sildil märgitud RBP-d, mis on 16 atm (1621 kPa).

- Katke stendiga XIENCE PRO[®] kogu kahjustus ja ballooniga laiendatud ala (stent kuulgas dissektsioonid) nii, et stent kataks optimaalselt tervet kude kahjustusest proksimaalsel ja distaalsel.
- Tühjendage balloon, rakendades täiteseadmele 30 sekundi jooksul negatiivset rõhku. Enne sisestussüsteemi liigutamist kontrollige, kas balloon on täiesti tühi. Kui tunnete stendi sisestussüsteemi väljatõmbamisel ebatavalist takistust, jätke juhtkateetri asendit.

Märkus. Juhiseid stendi sisestussüsteemi eemaldamise kohta leiate *jaotisest* 15.6 „Eemaldusprotseduur“.

- Kontrollige stendi asendit ja paigaldust standardse angiograafilise meetodiga. Parimate tulemuste saavutamiseks peaks stent katma kogu stenoosset arterilõuku. Stendi laiendamisel tuleb seda fluorskopiiliselts visualiseerida, et hinnata laiendatud stendi optimaalset diameetrit võrrelduna pargarteri proksimaalse ja eemalulatava diameetriga. Stendi optimaalseks laiendamiseks peab stent olema arteriseinaga täies ulatuses kokkupuutes. Stendi arteriseina kokkupuutes tuleb veenduda tavapärase angiograafilise meetodi, intravaskulaarse ultraheli (intravascular ultrasound, IVUS) või optilise koherentsstomograafiaga (optical coherence tomography, OCT).
- Kui paigaldatud stendi suurus ei ole võrdlusveresoone diameetriga võrreldes piisav, võite stendi täiendavaks laiendamiseks kasutada suuremat ballooni. Kui esialgne angiogramm näitab, et stendi suurus ei ole optimaalne, siis saab stenti täiendavalt laiendada, kasutades madala profiiliga kõrgsurvega jakka balloonilaiduskateetrit. Kui seda on vaja teha, siis läbige ravitud ala äärmiselt ettevaatlikult langenu ottsaga juhttraadiga, et mitte lõhkuda stendi geomeetriat. Paigaldatud stente ei tohi jätta piisavalt laiendamata.

ETTEVAATUST! Ärge laiendage stenti üle järgmiste piiride.

Stendi nominaaldiameeter	Laiendamispiir
2,0 mm – 3,25 mm	3,75 mm
3,5 mm – 4,0 mm	5,5 mm

- Kui kahjustuse ja ballooniga laiendatud ala katmiseks on vaja mitut stenti XIENCE PRO[®], on stentidevahelise ala restenoosi vältimiseks soovitatav seada stendid piisavas ulatuses kattuma. Stentidevahelise tühimiku vältimiseks tuleb teisena paigaldatava XIENCE PRO[®] stendi balloonimarkerribad enne ballooni täitmist paigutada esimesena paigaldatud stendi sisse.
- Kontrollige stendi paigutust ja angiograafia tulemusi uuesti. Korrake täitmist, kuni stent on optimaalselt paigaldatud.

15.6 Eemaldusprotseduur

Stendi sisestuskateetri eemaldamine paigaldatud stendist

- Tühjendage balloon, rakendades täiteseadmele negatiivset rõhku. Suuremate ja pikemate balloonide tühjendamisele kulub aega rohkem (kuni 30 sekundit) kui väiksematele ning lühematele. Veenduge ballooni tühjendamises fluorskopiia abil ja oodake veel 10–15 sekundit.
- Rakendage täiteseadmele negatiivset või neutraalset rõhku.
- Stabiilses rige juhtkateetri asend vahetult väljaspool pargarteri ava ja ankurdage see paika. Hoidke juhttraati stenditavas lõigus paigal.
- Eemaldage stendi sisestussüsteem aeglaselt ja ühtlaselt.
- Sulgege pöörlev hemostaatiline klapp.

Kui tunnete stendi sisestuskateetri väljatõmbamisel takistust, tehke ballooni paremaks kahandamiseks järgmist.

- Täitke balloon uuesti nimirõhuni.
- Korrake ülaltoodud samme 1 kuni 5.

Stentimisjärgne sisestussüsteemi väljatõmbamine; stendi paigalduse kontrollimine

- Kontrollige stendi asendit ja paigaldust standardse angiograafilise meetodiga. Parimate tulemuste saavutamiseks peaks stent katma kogu stenoosset arterilõuku. Stendi laiendamisel tuleb seda fluorskopiiliselts visualiseerida, et hinnata laiendatud stendi optimaalset diameetrit võrrelduna pargarteri proksimaalse ja eemalulatava diameetriga. Stendi optimaalseks laiendamiseks peab stent olema arteriseinaga täies ulatuses kokkupuutes. Stendi arteriseina kokkupuutes tuleb veenduda tavapärase angiograafilise meetodi, intravaskulaarse ultraheli (intravascular ultrasound, IVUS) või optilise koherentsstomograafiaga (optical coherence tomography, OCT).
 - Kui kahjustuse või ballooniga laiendatud ala katmiseks on vaja mitut stenti XIENCE PRO[®], on stentidevahelise ala restenoosi vältimiseks soovitatav seada stendid piisavas ulatuses kattuma.
 - Stentidevahelise tühimiku vältimiseks tuleb teisena paigaldatava XIENCE PRO[®] stendi balloonimarkerribad enne ballooni täitmist paigutada esimesena paigaldatud stendi sisse.
 - Stenditud ala hindamiseks kontrollige stendi asukohta ja angiograafia tulemusi uuesti. Korrake täitmist, kuni stent on optimaalselt paigaldatud. Kui on vaja ka järellaiendada, veenduge, et stendi lõplik diameeter vastaks võrdlusveresoone diameetritele. Veenduge, et stendi sein puutuks kokku arteri seinaga.
- 15.7 Stendissegmentide paigaldusjärgne laiendamine**
- Tuleb võtta kõik meetmed stendi puuduliku laiendamise vältimiseks.
 - Kui paigaldatud stent on veresoone läbimõõduga võrreldes ikka veel liiga kitsas või kui stent ei puutu veresoone seinaga täies ulatuses kokku, võib stenti suurema ballooni abil täiendavalt laiendada. Stenti võib täiendavalt laiendada madala profiiliga kõrgsurvega jäiga balloonilaiduskateetri abil. Kui seda on vaja teha, siis läbige stenditud lõik äärmiselt ettevaatlikult langenu ottsaga juhttraadiga, et stenti mitte lahti lükata. Balloon peaks palknema stendi suhtes keskselt ega tohiks ulatuda väljapoole stenditud lõku.

ETTEVAATUST! Ärge laiendage stenti üle *jaotises* 15.5 „Paigaldusprotseduur“ märgitud piiride.

15.8 Patsiendi implantaadikaart

Arst või tervisekeskus täidab patsiendi implantaadikaardi järgmiselt.

- Märgige implantaadikaardile patsiendi identifitseerimisandmed (kaardi esiküljele), tervisekeskuse või arsti teave, aadress ja telefoninumber ning implantaadi kuupäev (kaardi tagaküljele).
- Kleepige kaardile toote etiketilt eemaldatavad kleeibesid.

Enne haiglast väljakirjutamist antakse patsiendile **kogu** patsiendi implantaadikaart.

16.0 KLIINILISTE UURINGUTE RÜHMAD SPIRIT JA XIENCE

XIENCE PRO™S EECSS (everollimust elueveri pargarteri stendisüsteem) põhineb varasematel süsteemidel XIENCE V™ EECSS, XIENCE PRIME™ EECSS, XIENCE Xpedition™ EECSS ja XIENCE Alpine™ EECSS.

XIENCE PRO[®] EECSS kasutab samast stendiplatvormi, samasugust ravimi kattekihi koostist, samasugust ravimikihti, samast kogu ravimi nimisilast ja samasuguseid stendiga kokkupuutuva ballooni materjale kui XIENCE PRIME EECSS, XIENCE Xpedition EECSS ja XIENCE Alpine EECSS.

XIENCE PRO[®] EECSS erineb XIENCE Alpine EECSS-ist stendi sisestussüsteemi poolest. XIENCE PRO[®] stendi sisestussüsteem põhineb samal tööpõhimõttel ja materjalidel nagu teised tootja Abbott kiirvahetus-stendisüsteemid ja pargarteri laienduskateetrid.

XIENCE V EECSS-i ja XIENCE PRIME EECSS-iga võrreldes on XIENCE PRO[®] EECSS-il samasugused stendi turvalisuse andmed, samasugune paigaldus balloonil balloonimarkerite vahel, samane otsa sisestamise profiil ja samane stendi aheneva osa pikkus kuni 28 mm stendi XIENCE PRO[®] korral. Kuna XIENCE PRO[®] stent sarnaneb stentidega XIENCE PRIME ja XIENCE V, võib eeldada, et XIENCE PRO[®] EECSS-i toimivusandmed sarnanevad stentide XIENCE V ja XIENCE PRIME andmetega. Seetõttu esitatakse selles *jaotises* stentide XIENCE V ja XIENCE PRIME kliiniliste tulemuste vastavalt ühe (1) aasta järel ja alates uusimast järelekontrollist.

16.1 Turustamiselsed kliinilised uuringud

Stendi XIENCE V olulised ohutus- ja toimivusandmed on välja selgitatud turustamiselsesets kliinilistes uuringutes. SPIRIT III RCT oli pöördeline randomeeritud kliiniline uuring (Randomized Clinical Trial, RCT), millega tõestati, et XIENCE V annab vähemalt võrdväärseid tulemusi stendiga TAXUS™ Express[®] (stent TAXUS). Uuring SPIRIT IV on prospektiivne randomeeritud kontrolliravimuga üksikpime mitmekeskuseline uuring, milles võrreldi stendi XIENCE V efektiivsust stendi TAXUS Express (stent TAXUS) efektiivsusega kuni kolme *de novo* ≤ 28 mm pikkuse kahjustuse raviks pargarterites, mille RVD on ≥ 2,5 mm kuni ≤ 4,25 mm. Uuring SPIRIT IV näitas, et stent XIENCE V annab paremaid tulemusi kui stent TAXUS Express. SPIRIT Small Vessel (SV) register on USA-s tehtud prospektiivne ühe ravirühmaga avatud mitmekeskuseline registruuring, milles hinnati 2,25 mm diameetriga stendi XIENCE V ohutus ja efektiivsus. SPIRIT PRIME on prospektiivne avatud mitmekeskuseline mitterrandomeeritud kliiniline uuring, mille kahe ravirühma kasutavad põhisuunega stendisüsteem XIENCE PRIME ja XIENCE PRIME LL ning mis näitab stentide XIENCE PRIME ja XIENCE PRIME LL ohutus ja efektiivsus. Tabelites 16.1-1 kuni 16.1-4 on esitatud uuringute kavad, angiograafilised tulemused (angiograafilist järelekontrolli hõlmanud uuringute puhul) ning olulised kliinilised tulemused vastavalt ühe (1) aasta järel ja alates uusimast järelekontrollist.

Tabel 16.1-1. XIENCE V kliiniliste uuringute rühma SPIRIT kavad (turustamiseelsed)						
	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	SPIRIT Small Vessel register	SPIRIT PRIME kliiniline uuring		
				Põhisuurse register	Ulatusliku kahjustuse register	
Uuringu tüüp/kava	- Mitmekeskuseline - Randomeeritud - Ühepoolse pimedetusega - Aktiivkontrolliga	- Mitmekeskuseline - Randomeeritud - Ühepoolse pimedetusega - Aktiivkontrolliga	- Mitmekeskuseline - Avatud - Ühe ravirühmaga	- Mitmekeskuseline - Avatud - Ühe ravirühmaga	- Mitmekeskuseline - Avatud - Ühe ravirühmaga	
Uuringusse kaasatud patsientide arv	Kokku: 1002 XIENCE V: 668 Stendi TAXUS Express kontrolli: 334	Kokku: 3690 XIENCE V: 2460 Stendi TAXUS Express kontrolli: 1230 ¹	Kokku: 150 2,25 mm XIENCE V	Kokku: 400 XIENCE PRIME	Kokku: 100 XIENCE PRIME	
Ravi	Kuni kaks <i>de novo</i> kahjustust erinevates epikardiaalsetes veresoontes	Kuni kolm <i>de novo</i> kahjustust, kuni kaks kahjustust igas epikardiaalsetes veresoones	Kuni kaks <i>de novo</i> kahjustust erinevates epikardiaalsetes veresoontes	Kuni kaks <i>de novo</i> kahjustust erinevates epikardiaalsetes veresoontes	Kuni kaks <i>de novo</i> kahjustust erinevates epikardiaalsetes veresoontes	
Kahjustuse suurus	RVD: ≥ 2,5 ≤ 3,75 mm Pikkus: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm ² Pikkus: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,25 < 2,50 mm Pikkus: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Pikkus: ≤ 22 mm	XIENCE PRIME CS: RVD: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Pikkus: ≤ 22 mm XIENCE PRIME LL: RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm Pikkus: > 22 mm kuni ≤ 32 mm	
Esmane tulemusnäitaja	Stenditüd lõigu ahenemine (in-segment late loss) 240 päevaga	Isheemia põhjustatud kahjustuse intsident 1 aasta jooksul (ilmnenud kardiaalsete surma, sihtveresoonega seotud MI või isheemiast tulenenud TLR-i (kahjustuse revaskularisatsiooni) kaudu)	TLF (vigastuskoha rike) 1 aasta jooksul	TLF (vigastuskoha rike) 1 aasta jooksul	TLF (vigastuskoha rike) 1 aasta jooksul	
Teine esmane tulemusnäitaja	TVF 270 päeva jooksul	Puudub	Puudub	Puudub	Puudub	
Kliiniline järelkontroll	30, 180, 240, 270 päeva, 1 kuni 5 aasta järel	30, 180, 270 päeva, 1 kuni 3 aasta järel	30, 240 päeva, 1 kuni 3 aasta järel	30, 180 päeva, 1 kuni 3 aasta järel	30, 180 päeva, 1 kuni 3 aasta järel	
Angiograafiline järelkontroll	240 päeva (N = 564)	Puudub	240 päeva (N = 69)	Puudub	Puudub	

¹ Stendi TAXUS uuringurühmas oli 1 patsient, kes sai ühe (1) stendi TAXUS[®] Liberté[®].
² RVD ≥ 2,5 mm kuni ≤ 3,75 mm ja stendi TAXUS suurused kuni 3,5 mm ja kuni 4,0 mm on müügil.

Tabel 16.1-3. Kliiniliste uuringute rühma SPIRIT peamised kliinilised tulemused pärast 1 aastat (turustamiseelsed)							
	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT Small Vessel	SPIRIT PRIME kliiniline uuring	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Põhisuurse register (N = 401)	Ulatusliku kahjustuse register (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)	Pole	Pole
Tõsine südameprobleem (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)
Kõik surmad	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)
Kardiaalne äkksurm	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)
Kardiaalne äkksurm või 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)
Isheemia põhjustatud 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)
Isheemia põhjustatud TVR, mitte sihtkahjustusel	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)
Stendi tromboos							
ARC (kindel/tõenäoline)	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 (kindel)	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)

Märkused.

– Kõik tabelis olevad arvud on patsientide arvud. Patsiente loendatakse igas perioodis toimunud iga intsidendi kohta üks kord.

– Kõigi uuringute puhul hõlmab 1-aastane periood järelkontrolli perioodi (365 + 28 päeva).

– TLF hõlmab kardiaalset äkksurma, sihtveresoonega seotud MI-d ja isheemia põhjustatud TLR-i. Uuringutes SPIRIT SV ja PRIME kasutati kliinilisel näidustatud TLR-i definitsiooni, mitte isheemia põhjustatud TLR-i.

– TVF hõlmab kardiaalset surma, MI-d, isheemia põhjustatud TLR-i ja TVR-i, mis ei olnud seotud vigastuskohaga. Uuringutes SPIRIT SV ja PRIME kasutati TLR-i ja TVR-i kliinilisel näidustatud definitsioone, mitte isheemia põhjustatud TLR-i ja TVR-i definitsioone, mida kasutati uuringutes SPIRIT II, SPIRIT III ja SPIRIT IV.

– MACE hõlmab kardiaalset äkksurma, südamelihaseinfarkti ja isheemia põhjustatud TLR-i.

Angiograafi tulemused	SPIRIT III RCT 240 päeva		SPIRIT Small Vessel 240 päeva
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	2,25 mm XIENCE V (N = 69) (M = 69)
Stendi ahenemine (mm)	0,16 ± 0,41 (342)	0,30 ± 0,53 (158)	0,20 ± 0,40 (52)
Segmendi ahenemine (mm)	0,14 ± 0,39 (343)	0,26 ± 0,46 (158)	0,16 ± 0,41 (52)
Stendi binaarne restenoo	2,3% (8/343)	5,7% (9/158)	3,8% (2/52)
Lõigu binaarne restenoo	4,7% (16/344)	8,9% (14/158)	9,6% (5/52)

Märkused.

– Andmed on keskvaartused (mm) ± SH või % (n/N).

– N tähistab patsientide koguarvu. M tähistab kahjustuste koguarvu.

– SPIRIT III ja SV 240 päeva järel sisaldavad järelkontrolli perioodi (240 + 28 päeva).

Tabel 16.1-4. Kliiniliste uuringute rühma SPIRIT peamised kliinilised tulemused uusima järelkontrolli põhjal (turustamiselsed)							
	SPIRIT IV 3 aastat		SPIRIT III RCT 5 aastat		SPIRIT Small Vessel 2 aastat	SPIRIT PRIME kliiniline uuring 1 aasta	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Põhisuurse register (N = 401)	Ulatusliku kahjustuse register (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)	Pole	Pole
Tõsine südameprobleem (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)
Kõik surmad	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)
Kardiaalne äkksurm	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)
Kardiaalne äkksurm või 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)
Isheemia põhjustatud 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)
Isheemia põhjustatud TVR, mitte sihtkahjustusel	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)
Stendi tromboos							
ARC (kindel/tõenäoline)	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 (kindel)	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)

- Märkused.**
- Kõik tabelis olevad arvud on patsientide arvud. Patsiente loendatakse igas perioodis toimunud iga intsidiendi kohta üks kord.
 - Kõigi uuringute puhul hõlmavad andmed järelkontrolli perioodi + 28 päeva.
 - TLF hõlmab kardiaalset äkksurma, sihtveresoonega seotud MI-d ja isheemia põhjustatud TLR-i. Uuringutes SPIRIT SV ja PRIME kasutati kliiniliselt näidustatud TLR-i definitsiooni, mitte isheemia põhjustatud TLR-i.
 - TVF hõlmab kardiaalset surma, MI-d, isheemia põhjustatud TLR-i ja TVR-i, mis ei olnud seotud vigastuskohaga.
 - MACE hõlmab kardiaalset äkksurma, MI-d ja isheemia põhjustatud TLR-i.

16.2 Turustamisjärgsed kliinilised uuringud

XIENCE V USA uuring on prospektiivne mitmekeskuseline USA toidu- ja ravimiameti (FDA) volitusega turustamisjärgne uuring, et hinnata EECSS-i XIENCE V jätkuvat ohutust ning efektiivsust reaalsetes tingimustes pärast selle turuletoomist USA-s, ja samuti toetada FDA kahekordse antiagregantravi (DAPT) algatust. Ühe ravirühmaga uuringu SPIRIT V Single Arm Study (SAS) eesmärk oli jätkata EECSS-i XIENCE V hindamist *de novo* pargarterite kahjustustega patsientide ravis. XIENCE V India on prospektiivne avatud mitmekeskuseline vaatluslik ühe ravirühmaga registriuuring, et hinnata EECSS-i XIENCE V jätkuvat ohutust ja tõhusust reaalsetes tingimustes pärast selle turuletoomist Indias. Tabelites 16.2-1 kuni 16.2-2 on toodud kliiniliste uuringute kavad ja peamised kliinilised tulemused vastavalt pärast üht aastat ning alates viimasest järelkontrollist.

Nende turustamisjärgsete kliiniliste uuringute tulemused näitavad EECSS-i XIENCE V ohutust ja efektiivsust reaalsetes tingimustes. Lisaks parandas EECSS XIENCE V pargarterite haigusega patsientide kirjeldatud ravitulemusi (sh parem elukvaliteet, väiksem stenokardia sagedus, stabilisem stenokardia ja vähem füüsilisi piiranguid) 6 kuud pärast protseduuri ning need tulemused säilisid ka 1 aasta pärast protseduuri.

Tabel 16.2-1. Kliiniliste uuringute rühmade SPIRIT ja XIENCE V kavad (turustamisjärgsed)					
	XIENCE V USA I faasi uuring, kohort	XIENCE V USA pikaajaline jätku-uuring, kohort	XIENCE V USA AV-DAPT-i uuring, kohort	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India
Uuringu tüüp/kava	- Mitmekeskuseline - Prospektiivne - Ühe ravirühmaga	- Mitmekeskuseline - Prospektiivne - Ühe ravirühmaga	- Mitmekeskuseline - Randomeeritud - Topeltpime - Platseebokontrolliga	- Mitmekeskuseline - Prospektiivne - Ühe ravirühmaga	- Mitmekeskuseline - Prospektiivne - Ühe ravirühmaga
Uuringusse kaasatud patsientide arv	8040	4663	868	2663	977
Ravi	Uuringukohas kasutatav standardravi	Uuringukohas kasutatav standardravi	Patsiendid juhuliskustati veel 18 kuuks tienopüridiin- või platseeboravi, koos aspiriiniiga saavatesse rühmadesse.	Kuni üks <i>de novo</i> tiatniivne sihtkahjustus ühe suure epikardiaalse veresoone või külgharu kohta (varem pole stente implanteeritud ega brahhüteraapiat tehtud), kuni 4 plaanilist everolimust elueerivat stenti.	Uuringukohas kasutatav standardravi
Kahjustuse suurus	Angiograafiaga seotud piiranguid ei ole			RVD = ≥ 2,25 ≤ 4,0 mm Pikkus visuaalse hinnangu kohaselt ≤ 28 mm	Angiograafiaga seotud piiranguid ei ole
Esmane tulemusnäitaja	ARC kindel ja tõenäoline stendi tromboos 1 aasta jooksul	ARC kindel ja tõenäoline stenditromboos 1. kuni 5. aastani	MACE (surmade, MI-de ja insultide kogumäär) 12–33 kuu jooksul	Kõigi surmade, MI-de, TVR-ide kogumäär 30 päeva jooksul	ARC ST (kindel/tõenäoline) TVR-ide kogumäär 1 aasta jooksul ja seejärel aastate kaupa kuni 3 aastani
Teine esmane tulemusnäitaja	Kardiaalne äkksurm või ükskõik milline MI 1 aasta jooksul	Kardiaalne äkksurm või ükskõik milline MI 1. kuni 5. aastal	ARC kindel ja tõenäoline ST 12–33 kuu jooksul	Puudub	Kardiaalne äkksurm ja ükskõik milline MI 1 aasta jooksul
Kliiniline järelkontroll	14, 30, 180 päeva järel ja 1 aasta järel	2, 3 ja 4 aasta järel	15, 24, 30 ja 33 kuu järel	30 päeva ning 1 ja 2 aasta järel	14, 30, 180 päeva ning 1, 2 ja 3 aasta järel
Angiograafilise järelkontroll	Puudub	Puudub	Puudub	Puudub	Puudub

	XIENCE V USA I faasi uuring 1 aasta	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V India	
	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)	Pole	Pole	Pole	Pole
Kõik surmad, MI (ARC) ja TVR	Pole	7,04% (185/2627)	10,34% (265/2562)	Pole	Pole
Kardiaalne äkksurm või MI (ARC)	7,2% (545/7522)	4,23% (111/2627)	5,74% (147/2562)	1,9% (19/986)	2,8% (26/942)
Kardiaalne äkksurm või MI	3,3% (249/7505)	Pole	Pole	Pole	Pole
TLR	4,6% (349/7522)	1,90% (50/2627)	3,04% (78/2562)	1,2% (12/986)	1,5% (14/942)
TVR, mitte TLR	2,3% (176/7522)	1,45% (38/2627)	2,26% (58/2562)	0,1% (1/986)	0,1% (1/942)
Kõik surmad	2,6% (194/7522)	1,71% (45/2627)	2,97% (76/2562)	0,9% (9/986)	1,7% (16/942)
Kardiaalne äkksurm	1,4% (108/7522)	1,10% (29/2627)	1,87% (48/2562)	0,9% (9/986)	1,7% (16/942)
Kõik MI-d (ARC)	6,3% (475/7522)	3,54% (93/2627)	4,45% (114/2562)	1,3% (13/986)	1,6% (15/942)
Kõik MI-d	2,2% (162/7505)	Pole	Pole	Pole	Pole
Stendi tromboos					
ARC (kindel/tõenäoline)	0,81% (60/7380)	0,65% (17/2607)	0,79% (20/2523)	0,51% (5/986)	0,53% (5/939)
ARC (kindel)	0,54% (40/7380)	Pole	Pole	0,41% (4/986)	0,43% (4/939)

- Märkused.**
- Kõik tabelis olevad arvud on patsientide arvud. Patsiente loendatakse iga perioodis toimunud iga intsidendi kohta üks kord.
 - XIENCE V USA 1 aasta andmed hõlmavad 42-päevast perioodi või randomeerimiskuupäeva, kui see toimus enne teise uuringusse registreerimise faasi 407. päeva. XIENCE V India 1 aasta andmed hõlmavad 47-päevast perioodi. SPIRIT V 1 aasta andmed hõlmavad 28-päevast perioodi.
 - SPIRIT V 2 aasta andmed hõlmavad 28-päevast perioodi. XIENCE V India 2 aasta andmed hõlmavad 47-päevast perioodi.
 - TLF (ARC) hõlmab kardiaalset äkksurma, sihtveresoonega seotud MI-d (ARC-i definitsiooni järgi) ja kliiniliselt näidustatud TLR-i. TLF hõlmab kardiaalset äkksurma, sihtveresoonega seotud MI-d (uuringukava definitsiooni järgi) ja kliiniliselt näidustatud TLR-i.

16.3 Ühekuuline (vähemalt 28 päeva) DAPT-i näidustus

Stendi XIENCE ohutus suure veritussrisikiga (HBR) patsientidel, keda raviti 1-kuulise (vähemalt 28 päeva) kaksikantiagregantivaga (DAPT) pärast PCI-d, tehti kindlaks uuringus XIENCE 28. XIENCE 28 on prospektiivne ühe ravirühmaga mitmekeskuseline avatud juhuslikustamata uuring, mille eesmärk on hinnata ühekuulise (vähemalt 28 päeva kestva) kaksikagregantivagi (DAPT) ohutust suure veritussrisikiga (HBR) patsientidel, kellele tehakse PCI stendiga XIENCE. Patsiendid sobisid osalejateks XIENCE 28 uuringusse, kui nad vastasid HBR-ile viitavatele kliinilistele kriteeriumidele ja kui neil suunava arsti hinnangul kaalus pikemast kui 1-kuulisest DAPT-st saadav kasu üles võimaliku antitrombotilise kõrvaltoime. Patsiendid, kellel on HBR, peavad vastama vähemalt ühele järgmistest kriteeriumidest: a) vanus ≥ 75 aastat; b) kroonilise antikoagulantravi kliiniline näidustus (vähemalt 6 kuud); c) anamneesis surm verejooks, mis vajab arstiabi 12 kuu jooksul pärast indoksprotsedüuri; d) insult anamneesis (kas isheemiline või hemorraagiline); e) neerupuudulikkus (kreatiniin ≥ 2,0 mg/dl) või neerude ülesõletamine (sõltuv dialüüsist); f) suurenenud veritussrisikiga seotud süsteemsed seisundid (nt hematoloogilised häired, sealhulgas anamneesis või praegu esinev trombotsütopoensia, mis on määratletud trombotsüütide arvuna) < 100 000 / mm³; või ükskõik millise teadaoleva hüübimishäirega seostatud suurenenud veritussrisiki); g) aneemia koos hemoglobiini- < 11 g/dl. Stent XIENCE paigaldati uuringukeskuse ravistandardi järgi. Kahjustuse ulatusel ei olnud angiograafilist piirangut, kuid pikim uuringus lubatud stent XIENCE oli 38 mm. Kliiniline järelkontroll toimub 1 kuu, 3 kuu, 6 kuu ja 12 kuu pärast.

Uuring XIENCE 28 hõlmas 58 keskust Ameerika Ühendriikides ja Kanadas (XIENCE 28 USA) ning 52 keskust väljaspool USA-d (XIENCE 28 Global hõlmas keskusi Euroopas ja Aasias). Kokku tehti 1605 HBR-patsiendil PCI stendiga XIENCE ja nad said DAPT-i (aspiriin + P2Y12 retseptori inhibiitor) esimese kuu jooksul (vähemalt 28 päeva) pärast indoksprotsedüuri. Patsiendid hinnati 1 sündmusevaba kuuga patsientideks ja neil oli õigus katkestada P2Y12 kasutamine pärast ühe kuu möödumist ning jätkata aspiriini üksikravini kuni uuringu lõpuni, kui neil ei esinenud esimese kuu jooksul pärast protsedüuri sündmusi (ei esinenud müokardinfarkti, korduvat pärgarteri revaskularisatsiooni, insulti või kindlat/tõenäolist stenditromboosi) ja nad järgisid DAPT-i raviskeemi (katkestusteta > 7 järjestikuse päeva jooksul).

Uuringu eesmärk oli näidata kõigi surmade või müokardiinfarktide (MI; modifitseeritud ARC) esmase tulemusnäitaja mittehahvemust 1 kuni 6 kuu jooksul pärast stendi XIENCE paigaldamist 1-kuulise DAPT-iga ravitud HBR-patsientidel võrreldes varasemate kontrollandmetega kuni 12-kuulise DAPT-iga pärast tõenäosusskooriga kihistamist. XIENCE 28 ja XIENCE V USA (XV USA) varasemate kontrollandmete adekvaatseks võrdluseks kasutati PS-kihistamismeetodit. XIENCE 28 ja XV USA patsiendid jaotati viide rühma, lähtudes nende algnäitajate põhjal arvutatud tõenäosusskoorist. Samase PS-iga patsientidele määrati sama kiht. Seejärel arvutati sündmusle määr iga khi jaoks. Teine peamine tulemusnäitaja oli 1-kuulise DAPT-i paremus suurte verejooksude korral (Bleeding Academic Research Consortium (BARC) tüüp 2–5) 1–6 kuud pärast stendi XIENCE paigaldamist HBR-iga patsientidele võrreldes XV USA varasemate kontrollandmetega pärast tõenäosusskooriga rühmitamist.

Patsiendi ja kahjustuse põhinaajad XIENCE 28 ühe sündmusevaba kuuga populatsiooni korral

1392-st ühe sündmusevaba kuuga patsiendist olid 32,5% naised keskmise vanusega 76 aastat. HBR-i kriteeriumide alusel oli 75-aastaseid või vanemaid 68,2%, 47,4% olid neerupuudulikkusega, 44,4% tarvitsid suukaudseid antikoagulanite, 10,4% oli varasem insult, 3,3% oli varem esinenud surm verejooksse, 14,5% esines aneemia ja 2,3% olid trombotsütopoensia. Suure levimusega riskifaktorid olid hüpertensioon (84,7%) ja diislipideemia (67,5%). Südame seisundist lähtuvalt esines 34,1% patsientidest äge koronaarsündroom (acute coronary syndrome, ACS) (müokardiinfarkt mitte-ST segmendil tõusuga [non-ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI]) või ebasabiinne stenokardia) ja 65,9%-i patsientidest oli krooniline koronaarsündroom. Enamikul patsientidel (80,3%) raviti ühte kahjustust ja stendi keskmine kogupikkus patsiendi kohta oli 27,2 ± 14,4 mm.

Esmase tulemusnäitaja analüüs

Esmase tulemusnäitaja saavutati, mis näitab, et stent XIENCE on ohutu HBR-iga patsientidel, keda on ravitud pärast PCI-d 1-kuulise (vähemalt 28 päeva) DAPT-iga. Iga rühma patsientide arvu ja tähteldatud määrade põhjal näitavad tulemused ebaolulist p-väärtust 0,0005, mis vastab eelnevalt kindlaksmääratud olulisuse tasemele 0,025. 1–6 kuu kõikide surmade / kõikide MI-de PS-rühmitatud keskmine määr 1 sündmusevaba kuuga patsientidel oli XIENCE 28 uuringus 3,5% ja 4,3% XV USA varasemates kontrollandmetes (tabel 16.3-1). See näitas, et 1–6 kuu kõigi surmade/MI-de liitesinemissagedus ühekuulise DAPT-i raviskeemi korral ei ole varasemates kontrollandmetes madalam kui soovitatav 12-kuulise DAPT-i raviskeemi korral.

Peamise sekundaarse tulemusnäitaja analüüs

PS-kihistamismeetodit kasutati ka XIENCE 28 uuringurühma võrdlemisel BARC 2–5 verejooksu tulemusnäitaja varasemate kontrollandmetega. Iga khi patsientide arvu ja tähteldatud määrade põhjal näitavad tulemused paremat p-väärtust 0,1888, mis ei vastanud eelnevalt kindlaksmääratud olulisuse tasemele 0,025. Kuigi olulisuse taset ei tähteldatud, oli 1–6 kuu eest kaetud 2–5 verejooksu PS-rühmitatud keskmine määr 1 sündmusevaba kuuga patsientidel varasemate kontrollandmetega võrreldes arvuliselt XIENCE 28 uuringus väiksem (4,9% vs. 5,9%; tabel 16.3-1).

Tabel 16.3-1. Esmaste ja võimendusega teistele tulemusnäitajate tulemused – kõik surmajuhumid/MI-d ja BARC taseme 2–5 verejooks 1–6 kuu jooksul 1 sündmusevaba kuuga patsientidel

	XIENCE 28 1 sündmusevaba kuuga patsiendid (N = 1392)	XIENCE V USA 1 sündmusevaba kuuga patsiendid (N = 1411)	p-väärtus
Kõik surmajuhumid või MI-d	3,5%	4,3%	0,0005*
BARC 2–5 verejooks	4,9%	5,9%	0,1888**

* Mittehahvemuse p-väärtus; mittehahvemuse piir ja ühepoolne oluline tase on vastavalt 2,5% ja 0,025.

** Parem p-väärtus; paremuse olulisuse tase on 0,025.

Teised sekundaarsed tulemusnäitajad

Muud teised tulemusnäitajad, mida analüüsiti uuringu XIENCE 28 raames, hõlmasid BARC 3–5 verejooksu ja stenditromboosi 1–6 kuu jooksul 1 sündmusevaba kuuga patsientidel. Ehkki seda ei ole eelnevalt kindlaks määratud, kasutati PS-kihistamismeetodit BARC 3–5 verejooksu esinemissageduse õiglaseks võrdlemiseks XIENCE 28 ja XV USA varasemate kontrollandmete vahel. Analüüs näitab 1-kuulise DAPT-i raviskeemi korral võrreldes 12-kuulise DAPT-i raviskeemiaga paremaid veritussrisiki tulemusi. 1–6 kuu BARC taseme 3–5 verejooksu PS-kihistatud keskmine määr oli 1 sündmusevaba kuuga patsientidel varasemate kontrollandmetega võrreldes arvuliselt XIENCE 28 uuringus väiksem (2,2% vs. 4,5%; tabel 16.3-2).

Tabel 16.3-2. PS-kihistusega analüüs BARC 3–5 verejooksu kohta 1–6 kuu jooksul 1 sündmusevaba kuuga patsientidel			
	XIENCE 28 1 sündmusevaba kuuga patsiendid (N = 1392)	XIENCE V USA 1 sündmusevaba kuuga patsiendid (N = 1411)	p-väärtus*
BARC 3–5 verejooks (PS-rühma keskmine esinemissagedus)	2,2%	4,5%	0,0156

* Parem p-väärtus; paremuse olulisuse tase on 0,025. Ad-hoc-analüüs.

1–6 kuu kindel/tõenäoline stendi tromboosi määr 1 sündmusevaba kuuga patsientidel oli nii uuringus XIENCE 28 kui ka varasemate kontrollrühmade andmete järgi 0,3% (tabel 16.3-3).

Tabel 16.3-3. 1–6 kuu stendi tromboos 1 sündmusevaba kuuga patsientidel (PS-kihistusega)		
	XIENCE 28 1 sündmusevaba kuuga patsiendid (N = 1392)	XIENCE V USA 1 sündmusevaba kuuga patsiendid (N = 1411)
ARC kindel/tõenäoline stendi tromboos	0,3%	0,3%

17.0 TARNIMINE

Steriline – seade on steriliseeritud gaasilise etüleenoksiidiga. Mittepurogeenne. Mitte kasutada, kui pakend on avatud või kahjustatud. Seda ühekordset seadet ei tohi teiste patsiendi uuesti kasutada ja pärast esmakasutust ei ole see mõeldud toimima esialgsel viisil. Muudatused mehaanilistes, füüsilistes ja/või keemilistes omadustes, mis tulenevad korduvast kasutamisest, puhastamisest ja/või uuesti steriliseerimisest, võivad kahjustada konstruktsiooni terviklikkust ja/või materjale, mis võib tuua kaasa saastumist kitsaste aukude ja/või pilude tõttu ning vähendada seadme ohutust ja/või toimivust. Originaalsildi puudumine võib põhjustada väärkasutust ja takistada jälgitavust. Originaalpakendi puudumine võib põhjustada seadme kahjustumise, sterilisuse kadumise ja tekitada patsiendi ja/või kasutaja vigastamise ohu. **Sisu** – üks (1) everooliumist elueeriva pärgarteri stendisüsteem XIENCE PRO™⁵. **Säilitamine** – hoida kuivas, pimedas ja jahedas kohas. Hoida valguse eest kaitslult. Mitte eemaldada karbist enne kasutamist. Hoida temperatuuril 25 °C (77 °F); temperatuuri kõrvalkaaldekad on lubatud vahemikus 15–30 °C (59–86 °F).

XIENCE PRO™ S

Everolimu izdaloša koronārā stenta sistēma
INFORMĀCIJA ĀRSTIEM

Satura rādītājs

- 1.0. IERĪCES APRAKSTS
- 1-1. tabula. Izstrādājuma nosaukums un izmēri
- 1-2. tabula. XIENCE PRO^S everolimu izdalošu koronāro stentu un to pārkļāpumu materiāls
- 1-3. tabula. *In vitro* ierīces specifikācijas
- 2.0. INDIKĀCIJAS
- 3.0. PAREDZĒTĀ LIETOŠANA
- 4.0. PAREDZĒTAIS LIETOTĀJS UN LIETOTĀJA APMĀCĪBA
- 5.0. PAREDZĒTAIS KLĪNISKAIS IEGUVUMS
- 6.0. KONTRINDIKĀCIJAS
- 7.0. IERĪCES PAREDZAMAIS KALPOŠANAS LAIKS
- 8.0. BRĪDINĀJUMI
- 9.0. IEROBEŽOJUMI
- 10.0. PIESARDZĪBAS PASĀKUMI
- 10.1. Darbības ar stentu
- 10.2. Stenta izvietošana
- 10.3. Izmantošana kopā ar citām procedūrām
- 10.4. Stenta/sistēmas izņemšana
- 10.5. Darbības pēc implantēšanas
- 10.6. Lietošana īpašām pacientu grupām
- 10.6.1. Grūtniecība
- 10.6.2. Zīdīšana
- 10.6.3. Lietošana pediatrijā
- 10.7. Zāļu mijiedarbība
- 10.7.1. Mijiedarbība ar zālēm vai citām vielām
- 10.7.2. Imūnsupresijas potenciāls
- 10.7.3. Lipīdu līmeņa paaugstināšanās potenciāls
- 10.7.4. Grūtniecība
- 10.7.5. Zīdīšana
- 10.8. Kancerogenitāte, genotoksicitāte un reproduktīvā toksicitāte
- 10.9. Ierobežotas vielas
- 10.10. Informācija par magnētiskās rezonanses attēlveidošanas (MRA) drošumu
- 11.0. IESPĒJAMĀS NEVĒLAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS
- 12.0. ZĪŅOŠANA PAR NEVĒLAMĀJĀM BLAKUSPARĀDĪBĀM
- 13.0. DRŌŠUMA UN KLĪNISKĀS VEIKTSPĒJAS KOPSAVILKUMS
- 14.0. PACIENTU ATLASĒ UN ĀRSTĒŠANA
- 14.1. Ārstēšanas individualizācija
- 15.0. INFORMĀCIJA PAR KLĪNISKO LIETOŠANU
- 15.1. Apskate pirms izmantošanas
- 15.2. Nepieciešamie materiāli
- 15.3. Sagatavošana
- 15.3.1. Iepakojuma noņemšana
- 15.3.2. Vadstīgas lūmena skalošana
- 15.3.3. Piegādes sistēmas sagatavošana
- 15.4. Piegādes procedūra
- 15.5. Izvēršanas procedūra
- 15.6. Izņemšanas procedūra
- 15.7. Stenta segmentu dilatācija pēc ievietošanas
- 15.8. Pacienta implanta kartīte
- 16.0. KLĪNISKAJOS PĒTĪJUMOS IEKLAUTĀ SPIRIT UN XIENCE SĒRIJA
- 16.1. Pirmsreģistrācijas klīniskie pētījumi
- 16.1.1. Apskate pirms izmantošanas (pirmsreģistrācijas)
- 16.1.2. tabula. SPIRIT sērijas klīnisko pētījumu angiogrāfijas rezultāti (pirmsreģistrācijas)
- 16.1-3. tabula. SPIRIT sērijas klīnisko pētījumu galvenie 1 gada klīniskie rezultāti (pirmsreģistrācijas)
- 16.1-4. tabula. SPIRIT sērijas klīnisko pētījumu galvenie klīniskie rezultāti saskaņā ar pēdējo apsekošanu (pirmsreģistrācijas)
- 16.2. Pēcregistrācijas klīniskie pētījumi
- 16.2-1. tabula. SPIRIT un XIENCE V sērijas klīnisko pētījumu plānojumi (pēcregistrācijas)
- 16.2-2. tabula. SPIRIT un XIENCE V sērijas klīnisko pētījumu galvenie klīniskie rezultāti (pēcregistrācijas)
- 16.3. Viena mēneša (28 dienu garumā) DAPT indikācija
- 16.3-1. tabula. Primārie un darbināmi sekundārie galarezultāti — visi nāves / visi MI un BARC 2–5. tipa asiņošanas gadījumi 1–6 mēnešu laikā 1 mēneša atbilstošiem pacientiem
- 16.3-2. tabula. PS stratificētā analīze BARC 3.–5. tipa asiņošanai 1–6 mēnešu laikā 1 mēneša atbilstošiem pacientiem
- 16.3-3. tabula. Stenta tromboze 1–6 mēnešu laikā 1 mēneša atbilstošiem pacientiem (ne-PS, stratificēts)
- 17.0. PIEGĀDES KOMPLEKTĀCIJA

1.0. IERĪCES APRAKSTS

XIENCE PRO™ S everolimu izdaloša koronārā stenta sistēma (EECSS) ir medicīniskā ierīce, kas ietver tālāk minētās daļas: Iepriekš uzstādīts L-605 kobalta un hroma (CoCr) sakausējuma XIENCE PRO^S stents, kas pārkļāts ar diviem slāņiem — grūntējuma slāni un zāļu saistvielas slāni. Grūntējuma slānis sastāv no poli(n-butilmetakrilāta) (PBMA), kas ir neaktīvs polimērs, lai uzlabotu adhēziju starp stentu un zāļu saistvielas slāni. Zāļu saistvielas slānis sastāv no kopolimēra polivinilidēna fluorīda koheksafluoropropilēna (PVDF-HFP), kas sajaukts ar antiproliferatīvajām zālēm everolimu.

Izstrādājumu sērija sastāv no:

1-1. tabula. Izstrādājuma nosaukums un izmēri			
Izstrādājuma nosaukums	Pamata UDI-DI	Stenta diametrs (mm)	Stenta garums (mm)
XIENCE PRO ^S	8717648DES0001TC	2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

L-605 kobalta un hroma (CoCr) sakausējuma stenta masa, pieejamā everolima deva un PVDF-HFP un PBMA saturs stentā atšķiras atkarībā no stenta izmēra, kā norādīts tālāk:

1-2. tabula. XIENCE PRO ^S everolimu izdalošu koronāro stentu un to pārkļāpumu materiāls					
Stenta diametrs (mm)	Stenta garums (mm)	L-605 kobalta un hroma sakausējuma stenta masa (mg)	Zāļu deva (µg)	PVDF-HFP (µg)	PBMA (µg)
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	8	7,8	39	189	42
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	12	11,4	58	286	64
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	15	13,8	72	350	79
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	18	16,2	85	415	93
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	23	21,0	111	543	122
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	28	24,6	131	640	144
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	33	29,4	157	769	173
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	38	33,0	177	866	194
3,5, 4,0	8	11,1	53	261	59
3,5, 4,0	12	15,4	72	351	79
3,5, 4,0	15	20,6	99	485	109
3,5, 4,0	18	24,0	117	575	129
3,5, 4,0	23	29,2	145	709	159
3,5, 4,0	28	36,2	181	888	199
3,5, 4,0	33	41,3	209	1023	230
3,5, 4,0	38	46,5	236	1157	260

- Divi rentgenkontrastējoši marķieri, kas atrodas zem balona, fluoroskopiski iezīmē balona darba garumu un paplašinātā stenta garumu.
- Divi proksimāli piegādes sistēmas ass marķieri (95 cm un 105 cm proksimāli pret distālo galu), kas norāda piegādes sistēmas relatīvo atrašanās vietu attiecībā pret vadītājkatetra galu plecā vai augšstilba artērijā. Katetra darba garums ir 145 cm.
- Ass krāsas maiņa iezīmē vadstīgas izejas ierobu.

1-3. tabula. <i>In vitro</i> ierīces specifikācijas							
Stenta diametrs (mm)	Stenta garums (mm)	* Minimālā vadītājkatetra saderība (ID)	** Stenta nominālais spiediens <i>in vitro</i>		Nominālais pārraušanas spiediens (NPS)		No stenta brīvā zona (%)
			(atm.)	kPa	(atm.)	kPa	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056 collas / 1,42 mm)	9	912	16	1621	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056 collas / 1,42 mm)	9	912	16	1621	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056 collas / 1,42 mm)	9	912	16	1621	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056 collas / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056 collas / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056 collas / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056 collas / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	84
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056 collas / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86

* Informāciju par (F) ekvivalentiem skatiet ražotāja atsevišķajās specifikācijās.

** Nodrošiniet, lai stents būtu pilnībā izvērsts (skatiet 15.5. sadaļu *Izvēršanas procedūra*). Izvēršanas spiedienam jāatbilst bojājuma raksturam.

2.0. INDIKĀCIJAS

XIENCE PRO™ S everolimu izdaloša koronārā stenta sistēma ir indicēta koronārās artērijas lūmena diametra palielināšanai tālāk norādītajos gadījumos:

- pacientiem ar simptomātisku sirds išēmisko slimību, kas radusies natīvo koronāro artēriju *de novo* bojājumu dēļ;
- lai atjaunotu asins plūsmu koronārās artērijās pacientiem ar akūtu miokarda infarktu, kuri ieradušies pie ārsta 12 stundu laikā pēc simptomu parādīšanās;
- lai ārstētu diabētā slimniekus ar akūtu koronāro sindromu, dubultu asinsvadu bojājumu (diviem bojājumiem divos dažādos epikarda asinsvados), bojājumiem mazajos koronārajos asinsvados; bojājumiem, kuru ārstēšana izlīdzs sānu zarus (bojājumi), kuru sānu zara diametrs ir < 2 mm vai arī ar atveres stenozi < 50 %); lai ārstētu gados vecākus pacientus (≥ 65 gadu) un lai ārstētu gan vīriešus, gan sievietes;
- lai ārstētu pacientus ar augstu asiņošanas risku (HBR) divu antitrombotisku terapijas (DAPT) pēc 28 dienām;
- lai ārstētu pacientus ar koronārās artērijas bojājuma vietā ievietota stenta restenozi; lai ārstētu hronisku artēriju pilnīgi slēdzošu bojājumu (definēts kā artēriju bojājums ar TIMI (trombolīze išēmijas gadījumā) = 0, kas ilgst vairāk nekā 3 mēnešus) un koronāro artēriju bifurkāciju bojājumu.

Katrā no šādiem gadījumiem ārstētā bojājuma garumam jābūt mazākam par stenta nominālo garumu (8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm, 33 mm vai 38 mm), bet atsaucēs asinsvada diametram jābūt ≥ 2,00 mm un ≤ 4,25 mm.

3.0. PAREDZĒTĀ LIETOŠANA

XIENCE PRO™ S everolimu izdaloša koronārā stenta sistēma ir paredzēta koronārās artērijas lūmena diametra palielināšanai.

4.0. PAREDZĒTAIS LIETOTĀJS UN LIETOTĀJA APMĀCĪBA

Šī ierīce ir paredzēta, lai to izmantotu invazīvais kardiologs/invazīvais radiologs/asinsvadu ķirurģs vai cits ārsts, kurš ir apmācīts pielietot kardiovaskulārās intervences metodes sirds katetrizācijas laboratorijā vai operāciju blokā ar attēlveidošanas iekārtu, izmantojot perkutānās metodes vai veicot ķirurģisku iegriezum, lai ārstētu aterosklerozes izraisītu sašaurināšanos koronārajos artērijās.

5.0. PAREDZĒTAIS KLĪNISKAIS IEGUVUMS

XIENCE PRO™ S everolimu izdaloša koronārā stenta sistēmas paredzētie klīniskie ieguvumi koronāro indikāciju gadījumā ir:

- uzlaboti revaskularizācijas rezultāti salīdzinājumā ar medicīniskās terapijas rezultātiem;
- jaunās paaudzes zāļu izdalošu stentu uzlaboti rezultāti salīdzinājumā ar citu perkutānās koronāras intervences (PCI) ierīču rezultātiem;
- īsāka DAPT HBR populācijā nepaliekina išēmijas risku un samazina smagas asiņošanas risku (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] 3–5).

6.0. KONTRINDIKĀCIJAS

XIENCE PRO™ S everolimu izdaloša koronārā stenta sistēma ir kontrindicēta:

- pacientiem, kuriem ir paaugstināta jutība pret everolimu vai strukturāli līdzīgiem savienojumiem vai kuriem tie ir kontrindicēti, kuriem ir zināma paaugstināta jutība pret stenta sastāvdaļām (kobaltu, hromu, niķeli, volframu, metakrilāta polimēru un fluoropolimēru) vai paaugstināta jutība pret kontrastvielām;

- pacientiem, kuriem ir nepanesība (alerģija) vai paaugstināta jutība) pret antikoagulāciju procedūras laikā vai prettrombocitu pasākumiem pēc procedūras.

7.0. IERĪCES PAREDZAMAIS KALPOŠANAS LAIKS

XIENCE PRO™S everolimu izdalošā koronārā stenta sistēma ir medicīniskā ierīce, kas tiek implantēta, lai paplašinātu koronārās artērijas lūmena diametru daļējā vai pilnībā slēdzos, sašaurinātu koronārā asinsvadu gadījumā (*de novo* bojājumiem vai restenozītiem asinsvadiem).

XIENCE PROS® everolimu izdalošā koronārā stenta sistēmas paredzamais kalpošanas laiks ir vismaz 10 gadi.

XIENCE PROS® everolimu izdaloši koronārie stenti pēc implantācijas netiek izņemti.

8.0. BRĪDINĀJUMI

- XIENCE PRO™S everolimu izdalošs koronārais stents un piegādes sistēma ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai. Nelietot, neapstrādāt vai nesterilizēt atkārtoti. Pļevrsiet uzmanību izstrādājuma "Izlietot līdz" datumam, kas norādīts uz iepakojuma. Atkārtota lietošana, apstrāde vai sterilizācija var izjaukt ierīces un/vai piegādes sistēmas struktūralo integritāti un/vai veicināt ierīces atceli, kas var izraisīt pacienta traumu, silimbū vai nāvi. Atkārtota lietošana, apstrāde vai sterilizācija var radīt arī ierīces piesārņojuma risku un/vai izraisīt pacienta infekciju vai krustenisku infekciju, tostarp, bet ne tikai, infekcijas slimības(-u) pārešanu no viena pacienta uz otru. Ierīces un/vai piegādes sistēmas piesārņojums var izraisīt pacienta traumu, silimbū vai nāvi.

- Pēc procedūras pacientam jāievada prettrombocitu līdzekļi (skatiet 14.1. sadaļu *Ārstēšanas individuālizācija*).
- Šo izstrādājumu nedrīkst lietot pacientiem, kas, visticamāk, neievēros prettrombocitu terapiju.
- Ir nepieciešama rūpīga pacientu atlase, jo šīs ierīces lietošana ir saistīta ar stenta trombozes, vaskulāru komplikāciju un/vai asiņošanas risku.
- Nav ieteicams ārstēt pacientus ar bojājumi, kas neļauj angioplastijas balona pilnīgu pievairošanu.
- XIENCE PROS® everolimu izdalošais koronārais stents ir pārkārts ar everolima un polimēra pārkārtjumu visā implanta stenta garumā.

Ierīces distāls un starposma daļas, gals un balona konusveida daļas ir pārkārtas ar HYDROCOAT™ hidrofilo pārkārtjumu.

Lai iegūtu papildu informāciju par to, kā sagatavot un lietot šo ierīci, lai nodrošinātu tās pareizu darbību, skatiet 15.3. sadaļu *Sagatavošana*. Šajā etiķetē norādīto brīdinājumu neievērošana var radīt ierīces pārkārtjuma bojājum, kas var veicināt ķirurģiskas ievaukšanās nepieciešamību vai radīt nopietnas nevēlamās blakusparādības.

9.0. IERĪCĒŽUJUMI

Stenta implantācija ir jāveic tikai atbilstīgi aprmācītiem speciālistiem.

10.0. PIESARDZĪBAS PASĀKUMI

10.1. Darbības ar stentu

- Stentu izvietošānu drīkst veikt tikai centros, kur iespējama ārkārtas koronārā šuntēšana (coronary artery bypass graft (CABG)).
- **Folijas maisiņš nav sterila barjera.** Iekšējais maisis (maisniņš) folijas maisiņā ir sterila barjera. **Tikai iekšējā maisiņa saturs ir uzskatāms par sterilu. Iekšējā maisiņa ārējā virsma NAV sterila.**
- Lai apstiprinātu, ka ir saglabāta sterilitāte, pirms lietošanas pārliecinieties, ka iekšējais sterilaīs iepakojums nav atvērts vai bojāts.
- Stenta piegādes, izvēršanas un balona izņemšanas laikā uzmanīgi kontrolējiet vadītājkatetra galu. Lai nepieļautu vadītājkatetra kustību asinsvadā un tam izlietošo artērijas bojājumu, pirms stenta piegādes sistēmas izņemšanas fluorskopijā vizuāli pārliecinieties, ka balons ir pilnībā iztukšots.
- Jārkojas īpaši piesardīgi, lai ar stentu neveiktu nekādas manipulācijas, kuru rezultātā var pārraut uz balona esošo stentu. Tas visvarīgāk ir tad, kad katērs tiek izņemts no iepakojuma, novietots virs vadstīgas un virzīts caur pagriežamā hemostatiskā vārsta adapteru un vadītājkatetra rumbū.
- **Neveiciet manipulācijas ar stentu, nepieskarieties tam vai neturiet to pirkstos,** jo tādējādi var sabojāt pārkārtjumu, piesārņot stentu vai nobīdīt to no piegādes balona.
- Neslaukiet ierīci ar sausu marli vai pārmērīgu spēku, jo tas var sabojāt ierīces pārkārtjumu.
- Izvairieties no spirta, antiseptisku šķīdumiem vai citu šķīdinātāju lietošanas, lai veiktu ierīces priekšapstrādi, jo tas var izraisīt neparedzamas pārkārtjuma izmaiņas, tādējādi negatīvi ietekmējot ierīces drošumu un veiktspēju.
- Nesamērcējiet XIENCE PRO™S everolimu izdalošo koronāro stentu. Skatiet norādījumus 15.3.2. sadaļā *Vadstīgas lūmena skalošana*.
- Balona piepildīšanai drīkst izmantot tikai ieteikto vielu. Balona uzpildīšanai neizmantojiet gaisu vai citu gāzveida vielu, jo tā var nevienmērīgi paplašināt balonu un apgrūtināt stenta izvēršanu. Ja tiek izmantota gāzveida kontrastviela un rodas balona plūsmas, tas var izraisīt gaisa emboliju un/vai asinsvadu traumu.
- Pēc lietošanas šī ierīce, tās piederumi un iepakojums attiecīgi jāklasificē likvidēšanai (piemēram, kā bioloģiski bīstami, asi, nebiestami atkritumi u. c.), un tie rūpīgi jālikvidē saskaņā ar iestādes procedūram un piemērojamiem normatīvajiem aktiem.

10.2. Stenta izvietošana

- Izmantojiet vadītājkatetrus, kuru lūmenu izmēri ir piemēroti stenta piegādes sistēmas izvietošanai.
- Piegādes sistēmu drīkst sagatavot un pirms stenta izvēršanas uzpildīt tikai atbilstoši norādījumiem. Izmantojiet balona satura izvaidīšanas metodi, kas aprakstīta 15.3.3. sadaļā *Piegādes sistēmas sagatavošana*.
- Veicot iepriekšēju dilatāciju, jāizmanto atbilstoša izmēra balons. Pretējā gadījumā tas var apgrūtināt stenta izvietošanu un izraisīt procedūras komplikācijas.
- Lūmums par bojājuma iepriekšēju dilatāciju ar atbilstoša izmēra balonu jāpieņem atkārtbā no pacienta un bojājuma parametriem. Pierādīts, ka tiešā stentēšana ne tik sarežģītu koronāro bojājumu gadījumā ar ekvivalentu ierīci ir tikpat efektīva un droša kā stentēšana ar iepriekšēju dilatāciju ierīci garumā līdz 28 mm faktiskajos apstākļos. Veicot iepriekšēju dilatāciju, ierobežojiet iepriekšējās dilatācijas ar PTCA balonu garumu, lai nebojātu asinsvadu ārpus implantētā stenta robežām.
- Ievadot piegādes sistēmu asinsvadā, neradiet tālā negatīvu spiedienu. Pretējā gadījumā balons var atdalīties no stenta.
- Negrieziet katetru vairāk par vienu (1) pilnu apgriezieni.

- Stenta implantācija var izraisīt tā asinsvada atslānošanos, kas atrodas distālī un/vai proksimālī stentam, un izraisīt pēkšņu asinsvada noslēgšanos/pilnīgu oklūziju, kam nepieciešama papildu ievaukšanās (CABG, tālāka dilatācija, papildu stentu ievietošana vai cita veida ievaukšanās).
- Nepaplašinātu stentu vadītājkatetrā var ievilkt tikai vienreiz. Kad nepaplašināts stents ir ievilkts vadītājkatetrā, to nedrīkst atkārtoti ievadīt artērijā. Tāliku kustību uz iekšusi un ārpusi caur vadītājkatetra distālo galu nedrīkst veikt, jo stentu var sabojāt vai pārvietot, kamēr to ievilk atpakaļ vadītājkatetrā.
- Ja kādā neizvērstā koronārā stenta sistēmas izņemšanas brīdī jūtama pretestība, skatiet 10.4. sadaļā *Stenta/sistēmas izņemšana* minētās darbības.
- Neizvērsiet stentu, ja tas nav pareizi novietots asinsvadā (skatiet 10.4. sadaļu *Stenta/ sistēmas izņemšana*).
- Stenta izvēršanai lietotā balona diametram pēc uzpildīšanas ir aptuveni jāatbilst asinsvada diametram. Pārāk izplešot stentu, var pārpļēst asinsvadu. Lai nodrošinātu stenta pilnīgu izvēršānu, balons ir jāuzpilda vismaz līdz nominālajam spiedienam.
- Nepārsniedziet nominālo pārraušanas spiedienu (NPS), kā norādīts izstrādājuma spiedienu, nekā norādīts uz izstrādājuma marķējuma, balons var plīst, iespējami asinsvada infimās iekšējā slāņa bojājumi un atslānošāns.
- Lai gan stenta piegādes sistēmas balons ir pietiekami izturīgs, lai izplestu stentu bez plūsuma, balona plūsmas apkārtmērā distālī pret stentu pirms pilnīgas stenta paplašināšanas var izraisīt balona piesiešanas stentam, līdz ar to būs jāveic balona ķirurģiska izņemšana. Ja balons saplīst, tas ir jāizņem un, ja nepieciešams, jānomaina pret jaunu dilatācijas katetru, to nomainot virs vadstīgas, lai pabeigtu stenta izplešanu.
- Nelietpīiet stentu ārpus 15.5. sadaļā *Izvēršanas procedūra* norādītajām robežvērtībām.
- Pēcdilatācijas veikšanas laikā jālieto augsts spiediens ar nesaderīgu balonu.
- Stenta nepietiekama paplašināšana var izraisīt stenta izkustēšanos, Jārkojas uzmanīgi, lai pareizi mainītu stenta izmēru, nodrošinot, ka stents balona iztukšošanas laikā pilnībā saskaras ar artērijas sienīnu. Ir jādara viss nepieciešamais, lai stents tiktu izplests pietiekami. Skatiet 15.0. sadaļu *Informācija par klīnisko lietošanu*.
- Stenta izvietošana var pasliktināt sānu ateroskleroza caurlaidību.
- Stentu izvēlšanas metodes (papildu stipru, cilpu un/vai knaibū izmantošana) var izraisīt papildu traumas koronārajos asinsvados un/vai asinsvadu piekļuves vietā. Komplikācijas var būt šādas: asiņošana, hematoma vai pseidoaneirisma.
- Ārstējot vairākus bojājumus vienā asinsvadā, stentu vispirms ievietojiet distālajā un tikai pēc tam proksimālajā bojājumā. Stentēšana šādā secībā ļauj izvairīties no nepieciešamības šķērsot proksimālo stentu, izvietojo tālsto stentu, un samazina proksimālā stenta bojāšanas vai izstumšanas iespējamību.
- Nodrošiniet, ka stentētā zona aptver visu bojājumu/disekcijas vietu un ka starp stentiem nav spraugu.
- Ja nepieciešams vairākā zāles izdaloši stenti, jāizmanto tikai stenta materiāli ar līdzīgu saturu (piemēram, XIENCE™ everolimu izdalošā koronārā stenta sistēmas ir identisku kobaļa un hroma stenta substrātu un identisku zāles izdalošu polimēra pārkārtjumu). Iespējamā mijdarbība ar citiem zāļu skalošanas stentiem vai pārkārtiem stentiem nav vērtēta, un to nedrīkst pieļaut. Dažādu metālu stentu saskare var palielināt korozijas iespēju *in vivo*, lai gan korozijas testos *in vitro* L-605 CoCr sakausējuma stentu izmantošana kombinācijā ar 316L nerūsējošā tērauda sakausējuma stentiem koroziju nepaātrina.
- Zāļu un polimēra iedarības pakāpe uz pacientu ir tiešā veidā atkarīga no implantēto stentu zāles pakā. Pacients var saņemt līdz pat četriem XIENCE PROS® stentiem vai citiem XIENCE stenta sērijās everolimu izdalošiem koronārajiem stentiem (piemēram, XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Xpedition™, XIENCE Alpine™, XIENCE Siera™ "un XIENCE Skypoint™") ar garumu <38 mm atkarībā no ārstējamā asinsvadu skaita un bojājumu garuma. Pacientiem, kuriem tiek veikta ārkārtas stentēšana, šīs implantēti papildu XIENCE sērijās stenti. Ja izmantojat vairākus XIENCE sērijās stentus, pacients saņems lielāku zāļu un polimēra devu.
- XIENCE PROS® stentu drošība un efektivitāte pacientiem ar iepriekš veiktu mērķa bojājuma brahiterapiju vai ar XIENCE PROS® stentiem ārstētas vietas restenozes gadījumā brahiterapijas izmantošana nav noteikta. Gan asinsvadu brahiterapija, gan implantētā XIENCE PROS® stenta sistēma maina artēriju remodelācijas pakāpi. Šo divu ārstēšanas veidu iespējamā apvienotā ietekme uz artēriju pārvēidošanos nav zināma.

10.3. Izmantošana kopā ar citām procedūram

- Lai gan asinsvada sagatavošana sarežģītos bojājumos var izmantot dažādas mehāniskas aterektomijas ierīces, XIENCE PROS® stentu izmantošanas drošums un efektivitāte klīniskajos pētījumos, izmantojot mehāniskās aterektomijas ierīces (vīrozšos aterektomijas katetrus, pagriežamos aterektomijas katetrus) vai lāzera angioplastijas katetrus, vēl nav noteikta.

10.4. Stenta/sistēmas izņemšana

• Stenta piegādes sistēmas izņemšana pirms stenta izvēršanas

Ja stenta sistēma ir jāizņem pirms izvēršanas, pārliecinieties, ka vadītājkatetrā ir izvietots koaksiālī attiecībā pret stenta piegādes sistēmu, un tad piesardīgi ievieciēt stenta piegādes sistēmu vadītājkatetrā. Ja, atvelkot stentu vadītājkatetrā, rodas neparasta pretestība, stenta piegādes sistēma un vadītājkatērs ir jāizvelk kopā. Tas jāveic ar tiešas vizualizācijas palīdzību, izmantojot fluorskopiju.

• Stenta piegādes sistēmas/pēcdilatācijas balona izņemšana no izvērstā stenta:

1. Iztukšojiet balonu, piepūšanos ierīci pakļaujot negatīvam spiedienam. Lielaū un garāku balonu iztukšošanai būs nepieciešams vairāk laika (līdz 30 sekundēm) nekā mazāku un īsāku balonu iztukšošanai. Balona iztukšošanu apstipriniet fluorskopiskī un uzgaizdēt vēl 10–15 sekundes.
2. Piepūšanos ierīci pārvietojiet "negatīva" vai "neitrāla" spiediena stāvoklī.
3. Stabilizējiet vadītājkatetra stāvokli un nofiksējiet nepieciešamajā vietā. Nepieciešamo vadstīgas stāvokli saglabāiet visa stenta segmenta garumā.
4. Uzmanīgi izņemiet stenta piegādes sistēmu/pēcdilatācijas balonu, izmantojot lēnu un vienmērīgu spiedienu.
5. Pievelciat pagriežamo hemostatisko vārstu.

Piezīmes.

- 1) Ja, katetru izņemot no izvērstā stenta, jūtāt pretestību, veiciat tālāk aprakstītās darbības, lai izlabotu atkārtoti balona ietilšanas procedūru:
 - o Atkārtoti piepūiet balonu līdz nominālajam spiedienam, iztukšojiet to un pēc tam nomainiet spiedienu uz neitrālu.
 - o Atkārtojiet iepriekš aprakstīto 1.–5. darbību.

- 2) Kad balons ir izņemts no izvērstā stenta, ja jebkāra brīdī, kad veicat stenta piegādes sistēmas vai pēcdilatācijas balona ievilkšanu vadītājkatetrā, jūtāt pretestību, izņemiet visu sistēmu kā vienuoti ierīci.
- Ja šīs darbības netiek veiktas un/vai piegādes sistēmai tiek pieiklts pārmērīgs spēks, potenciāli var rasties stenta un/vai piegādes sistēmas komponentu zudums vai bojājums.
- Ja nepareiza pozīcija ir jāsaglabā nākamajai piekļuvei artērijai/bojājumam, atstājiet vadstīgu iepriekšējā vietā un izvelciet visas citas sistēmas daļas.

10.5. Darbības pēc implantēšanas

- Ja tikko izvērsts stents jāsķērso ar vadstīgu, balonu, piegādes sistēmu vai attēlvēidošanas katetriem, rikojeties uzmanīgi, lai nesabojātu stenta struktūru.
- Sekojošas atkārtotas stenozes gadījumā artērijas segmentam, kurā ātrodas stents, var būt nepieciešama atkārtota dilatācija. Ilgtērmiņa rezultāts pēc stentu atkārtotas dilatācijas pašlaik nav zināms.
- Ja pacientam nepieciešama attēlvēidošana, skatiet 10.10. sadaļu *Informācija par magnētiskās rezonanses attēlvēidošanas (MRA) drošumu*.

10.6. Lietošana īpašam pacientu grupām

10.6.1. Grūtniecība

Grūtniecības C kategorija: skatiet 10.7.4. sadaļu *Grūtniecība*. Nav veikti atbilstoši pētījumi par everolima vai XIENCE PROS® stenta lietošanu sievietēm grūtniecības laikā. Ta ietekme uz augļa attīstību nav pētīta¹.

Šīs izstrādājums nav izmēģināts ne grūtniecēm, ne vīriešiem, kuri vēlas kļūt par tēviem.

XIENCE PROS® stents jālieto grūtniecēm vienīgi tad, ja potenciālie stenta lietošanas ieguvumi ir lielāki par iespējamām riskiem.

10.6.2. Zīdīšana

Skatiet 10.7.5. sadaļu *Zīdīšana*. Nav zināms, vai everolims izdalās cilvēka pienā. Jāpieņem lēmums par to, vai pirms stenta implantēšanas pārtraukt barošanu ar krūti, ņemot vērā, cik svarīgi ir izmantot stentu mātē.

10.6.3. Lietošana pediatrijā

XIENCE PROS® everolimu izdalošā koronārā stenta drošums un efektivitāte bērniem nav noteikti.

10.7. Zāļu mijdarbība

10.7.1. Mijiedarbība ar zālēm vai citām vielām

Everolimu aknās un noteiktā mērā zarnu sieniņās plaši metabolizē citohroms P4503A4 (CYP3A4), un tas ir P-glikoproteīna (Pgp) reversā transporta proteīna substrāts. Līdz ar to everolima absorbciju un tālāko elimināciju var ietekmēt zāles, kas iedarbojas arī uz CYP3A4 un Pgp ceļiem. Ir zināms, ka vairākas zāles ietekmē everolima metabolismu un var rasties arī mijiedarbība ar citām zālēm.

Formāli zāļu mijdarbības pētījumi ar XIENCE PROS® stentu nav veikti, jo no stenta izdalītā everolima iedarbība ir ierobežota. Tapec brīdī, kad tiek pieņemts lēmums par XIENCE PROS® stenta ievietošanu pacientam, kurš lieto zāles, par kurām zināms, ka tām raksturīga mijdarbība ar everolimu, vai par šādas medikamentozas ārstēšanas sāksanu pacientam, kuram nesen ieviestos XIENCE PROS® stents, pienācīgi jāapsver zāļu sistēmiskā un vietējā mijiedarbība asinsvadu sieniņās.

Ja everolims ir nozīmēts kā perorāls medikaments, tas var mijdarboties ar tālāk norādītajām zālēm un produktiem, ieskaitot šādas (bet ne tikai):

- CYP3A4/P-glikoproteīna izoenzīmu inhibitori:
 - o pretēnsīnu līdzekļi (piem., flukonazols, ketokonazols, itrakonazols, posakonazols, vorikonazols);
 - o makrolīdu antibiotikas (piem., eritromicīns, klaritromicīns, telitromicīns);
 - o kalcija kanālu blokatori (piem., verapamils, nikardipīns, diltiazēms);
 - o proteāžu inhibitori (piem., ritonavirs, atazanavirs, sakvinavirs, darunavirs, indinavirs, nefelnavirs, amprenavirs, fosamprenavirs);
 - o citi (piem., ciklosporīns, nefazodons, cisaprids, metoklopramids, bromokriptīns, cimetiēdāns, danazols, sildenafilis, terfenadīns, astemizols, gepirifritū/gepifritū sula, digoksīns).
- CYP3A4/P-glikoproteīna izoenzīmu inducētāji:
 - o antibiotikas (piem., rifampīns, rifabutīns, ciprofloksacīns, ofloksacīns);
 - o pretkrampju līdzekļi (piem., karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns);
 - o nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (piem., efavirenzs, nevirapīns);
 - o glikokortikoidi (piem., deksametazons, prednizons, prednizolons);
 - o HMGCoA reduktāzes inhibitori (piem., simvastatīns, lovastatīns);
 - o citi (piem., asinszāle).

Sīkāku informāciju par mijdarbību ar zālēm skatiet jaunākajā everolima zāļu etiķetē¹.

10.7.2. Imūnsupresijas potenciāls

Everolims — XIENCE PROS® stenta aktīvā sastāvdaļa — ir imūnsupresīva viela. Klīnisko pētījumu ar SPIRIT un XIENCE sērijās izstrādājumiem laikā imūnsupresīva netika novērota. Tomēr pacientiem, kuriem lietot implantē vairākus XIENCE PROS® stentus, var būt iespējama sistēmiska everolima koncentrācija, kas īsalaicīgi tuvojos imūnsupresīvam līmenim (īpaši pacientiem, kuriem ir arī aknu mazspēja vai kuri lieto zāles, kas inhībē CYP3A4 vai P-glikoproteīnu). Tapec jāvērtē pacienti, kuri lieto citus imūnsupresīvus līdzekļus vai kuriem ir imūnsupresijas risks.

10.7.3. Lipīdu līmeņa paaugstināšanas potenciāls

Perorālā everolima lietošana pacientiem, kuriem ir pārstādīta niere vai progresējoša nieru šūnu karcinoma, tika saistīta ar paaugstinātu holesterīna un triglicerīdu līmeņu sumām, kam dažos gadījumos bija nepieciešama ārstēšana. Ietekme tika novērota ilgstošas perorālās terapijas gan mazu, gan lielu devu laikā no divas atkārgā veidā. Lietojot atbilstoši lietošanas indikācijām, sagaidāms, ka iedarbība uz everolima sistēmisku koncentrāciju, ko izraisa XIENCE PROS® stents, kas ievērojami mazāka nekā iedarbības koncentrācija, kādai parasti pakļauti pacienti, kuriem veikta pārstādīšana. Klīnisko pētījumu ar SPIRIT un XIENCE sērijās izstrādājumiem laikā paaugstināts holesterīna un triglicerīdu līmenis sumā netika novērots. Everolima perorālā lietošana kombinācijā ar ciklosporīnu ir saistīta ar paaugstinātu holesterīna un triglicerīdu līmeņu sumām.

10.7.4. Grūtniecība

Grūtniecības C kategorija: Nav veikti atbilstoši pētījumi par everolima vai XIENCE PROS® stenta lietošanu sievietēm grūtniecības laikā.

¹ Certican® AK zāļu apraksts, Afinitor® AK zāļu apraksts, Votubia® AK zāļu apraksts, Afinitor® ASV etiķete un Zortress® ASV etiķete. Šo zāļu aprakstu/etiķšu jaunākās versijas skatiet vietnēs www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu and www.fda.gov.

Tā ietekme uz augļa attīstību nav pētīta¹. Udzīga stenta — XIENCE V — ietekme uz prenatalo un postnatalo attīstību žūrkām neatšķiras, salīdzinot ar kontrolgrupām (skatīt 10.8. sadaļu *Kancerogenitāte, genotoksicitāte un reproduktīvā toksicitāte*). Lietojot dzīvniekiem 0,1 mg/kg vai lielākas perorālās devas, everolīms uzrādīja reproduktīvo toksicitāti, tostarp embriotoksicitāti un fetotoksicitāti.

Pirms XIENCE PRO[®] stenta implantēšanas ieteicams sākt lietot efektīvu kontracepcijas līdzekli un turpināt to lietot vienu gadu pēc implantācijas. Lai gan kontrindikāciju nav, riski un ietekme uz reproduktīvo potenciālu šobrīd nav zināmi¹.

10.7.5. Zīdīšana

Nav zināms, vai everolīms izdalās cilvēka pienā. Everolīma farmakokinētika un drošuma profils zīdaiņiem nav noteikti. Tādēļ mātes ir jāinformē par iespējamām nopietnām nevēlamajām reakcijām zīdaiņiem, kurus baro ar krūti, saistībā ar everolīmu. Pirms XIENCE PRO[®] stenta implantēšanas jāpieņem lēmums par to, vai pārtraukt barošanu ar krūti vai veikt alternatīvu procedūru.

10.8. Kancerogenitāte, genotoksicitāte un reproduktīvā toksicitāte

XIENCE PRO[®] stenta kancerogenitāte, genotoksicitāte un reproduktīvā toksicitāte nav novērtēti, tomēr ilgtermiņa kancerogenitātes un teratoloģijas pētījumi tika veikti ar līdzīgu XIENCE V stentu. XIENCE V stenta testa rezultāti, kā aprakstīts tālāk, attiecas uz XIENCE PRO[®] everolīmu izdalāso koronārā stenta sistēmas stentu, pateicoties līdzīgai stenta konstrukcijai, piegādes sistēmai materiāliem un identiskai stenta pārkājamā tehnoloģijai.

Tika veikts 26 nedēļu kancerogenitātes pētījums, lai novērtētu XIENCE V stentu kancerogēno potenciālu pēc subkutānas implantācijas transgēnajām pelēm. Pētījuma gaitā netika konstatēti patoloģiski klīniski novērojumi, kas liecināja par testa grupas kancerogēno iedarbību (XIENCE V stentam). Salīdzinot ar negatīvās kontroles grupu, testa grupa neuzrādīja lielāku neoplastisko bojājumu sastopamību. Tomēr pozitīvā kontrole un eksperimentālās pozitīvās kontroles grupas uzrādīja ievērojamu neoplastisku bojājumu sastopamības palielināšanos salīdzinājumā ar testa vai negatīvās kontroles grupu. Pamatojoties uz šī pētījuma rezultātiem, XIENCE V stents nav kancerogēns, ja to uz 26 nedēļām implantē transgēnās pelēs.

Tika veikti genotoksicitātes pētījumi par XIENCE V stentu ziditāju šūnās un baktērijās. Šie pētījumi ietvēra gēnu mutācijas baktērijās (Eimsa tests), gēnu mutācijas ziditāju šūnās (hromosomu aberācija), klastogēniskos testu ziditāju šūnās un ziditāju eritrocītu mikrokodolu testu. Pamatojoties uz šo pētījumu rezultātiem, XIENCE V stents nav genotoksisks.

Turklāt reproduktīvās toksicitātes (teratoloģijas) pētījums tika veikts ar Sprague-Dawley žurku mātītēm. XIENCE V stents neietekmēja Sprague-Dawley žurku mātīšu auglību vai reproduktīvo spēju. Nebija statistiskas atšķirības starp testa paraugu (XIENCE V stentu) un kontroles sistēmu attiecībā uz kādu no vērtējamajiem parametriem. Testa paraugs neietekmēja mazulū skaita un *in utero* mirstības palielināšanos. Turklāt XIENCE V stents neizraisīja reproduktīvo toksicitāti pēcnācējiem šajā pētījumā.

10.9. Ierobežotās vienas

Viens vai vairākas šīs ierīces sastāvdaļas satur vielu, kas definēta kā CMR 1B ar koncentrāciju, kas pārsniedz 0,1 % svāra no masas:

kobalts; Chemical Abstracts Service (CAS) Nr. 7440-48-4; EK Nr. 231-158-0.

Pašreizējie zinātniskie pierādījumi apstiprina, ka medicīniskās ierīces, kas ražotas no kobalta sakausējumiem un nerūsējošā tērauda sakausējumiem, kas satur kobaltu, nerada paaugstinātu vēža vai nevēlamas reproduktīvās ietekmes risku.

10.10. Informācija par magnētiskās rezonanses attēlveidošanas (MRA) drošumu

Neklīniskie testi ir parādījuši, ka XIENCE PRO[®] stenti gan atsevišķā ievietojumā, gan savstarpēji pārkļājosā konfigurācijā ne vairāk kā 71 mm garumā ir saderīgi ar MR noteiktos apstākļos. Pacientu ar šo ierīci var droši skenēt ar MR sistēmu norādītajos apstākļos:

- statisks magnētiskais lauks ir 1,5 vai 3 teslas;
- maksimālais gradienta pagriešanas ātrums 200 T/m/s uz asi;
- maksimālais telpiskā lauka gradients ir 3000 gaus/cm (300 T/m);
- maksimālais MR sistēmas noteiktais vias ķermeņa specifiskais absorbcijas koeficients (Specific absorption rate (SAR)) ir 2,0 W/kg (normālas darbības režīmā).

Iepriekš norādītajos skenēšanas apstākļos paredzams, ka XIENCE PRO[®] stents 15 minūšu ilgas nepārtrauktas skenēšanas laikā izraisīs maksā nekā 4,5 °C temperatūras pieaugumu. XIENCE PRO[®] stenta testos konstatēts, ka ierīces radītais attēla artefakts sniedzas apmēram 6 mm no XIENCE PRO[®] stenta, veicot attēlveidošanu ar gradienta atbāss vai spina atbāss impulsu secību un 3 teslu MRA sistēmu.

Šādā MRI vidē XIENCE PRO[®] stentam nevajadzētu pārvietoties. Pirmsklīniskie pētījumi par 3 teslām stiprākā laukā, lai novērtētu stenta pārvietošanos vai sakāšānu, nav veikti. MRI 1,5 vai 3 teslu stiprā laukā var veikt uzreiz pēc XIENCE PRO[®] stenta implantēšanas.

11.0. IESPĒJAMAS NEVĒLAMĀS BLAKUSPARADĪBĀS

Nevēlamās blakusparādības, kas var būt saistītas ar PCI, ārstēšanas procedūrām un stenta izmantošanu dabiskajās koronārajās artērijās, ir šādas (bet ne tikai):

- alerģiska reakcija vai paaugstināta jutība pret lateksu, kontrastvielu, anestēziju, ierīces materiāliem (kobaltu, hromu, nikelī, volframu, metakrilāta polimēru un fluoropolimēru) un zāļu reakcija uz everolīmu, antikoagulāciju vai prettrombocītu zālēm;
- asinsvadu piekļuves komplikācijas, kurām var būt nepieciešama asins pāriešana vai asinsvada atjaunošana, tostarp tālāk norādītās:
 - o katetra vietas reakcijas;
 - o asiņošana (asins izplūdumi, izdalījumi, hematoma, asiņošana, retroperitoneāla asiņošana);
 - o arteriovenoza fistula, pseidoaneirisma, aneirisma, atslāpošanas, perforācija/plisums;
 - o embolizācija (gaisa, audu, plātnišu, trombotiskā materiāla vai ierīces);
 - o perifēra nerva trauma;
 - o perifēra išēmija;
- koronārās artērijas komplikācijas, kuru dēļ var būt nepieciešama papildu iejaukšanās, piemēram:
 - o pilnīga oklūzija vai pēkšņa noslēgšanās;
 - o arteriovenoza fistula, pseidoaneirisma, aneirisma, atslāpošanas, perforācija/plisums;
 - o audu prolaps/plātnišu izmaiņas;
 - o embolizācija (gaisa, audu, plātnišu, trombotiska materiāla vai ierīces);
 - o koronārā vai stenta tromboze (akūta, subakūta, vēlīna, ļoti vēlīna);
 - o stenoze vai restenoze;

- perikarda komplikācijas, kurām var būt nepieciešama papildu iejaukšanās:
 - o sirds tamponāde;
 - o perikarda izvīdums;
 - o perikardīts;
- sirds aritmijas (ieskaitot vadīšanas traucējumus, priekšskambanu un kambanu aritmijas);
- sirds išēmiskie apstākļi, tai skaitā:
 - o miokarda išēmija;
 - o miokarda infarkts (tostarp akūts);
 - o koronāras artērijas spazma;
 - o nestabila vai stabila stenokardija;
- insults/cerebrovaskulāri notikumi (cerebrovascular accident (CVA)) un pārejoša išēmiska lēkme (transient ischemic attack (TIA));
- sistēmas orgānu bojājumi:
 - o sirds un elpošanas apstāšanās;
 - o sirds mazspēja;
 - o kardiopulmonārā mazspēja (tostarp plaušu tūska);
 - o nieru nepietiekamība/mazspēja;
 - o šoks;

- asiņošana;
- asins šūnu bojājumi (tostarp heparīna inducētā trombocitopēnija (Heparin Induced Thrombocytopenia (HIT));
- hipotensija/hipertensija;
- infekcija;
- sliktā dūša un vemšana;
- sirdsklauves, reibonis un ģibonis;
- sāpes krūtīs;
- drudzis;
- sāpes;
- nāve.

Nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar everolīma perorālu lietošanu ikdienā devās no 1,5 mg līdz 10 mg, skatiet zāļu aprakstā (Summary of Product Characteristics (SmPC)) un zāļu etiķetēs¹. Tālāk aprakstītie riski ietver paredzamās nevēlamās blakusparādības, kas atbilst sirds populācijai, uz kuru attiecas atrodams everolīma etiķešu/zāļu aprakstu sadaļas par kontrindikācijām, brīdinājumiem un piesardzības pasākumiem, un/vai kas ar ≥ 10 % sastopamību ir novērotas klīniskajos pētījumos ar dažādām indikācijām perorālī lietojamu everolīmu. Skatiet zāļu aprakstos un etiķetēs¹ sīkāku informāciju un šādu nevēlamu blakusparādību ar mazāku sastopamību uzskaitījumu:

- vēdersāpes;
- anēmija;
- angioedēma (paaugstināts risks, vienlaikus lietojot AKE inhibitorus);
- arteriālā trombotiskā notikumi;
- asiņošana un koagulopātija (tostarp hemolītiskā urēmiskā sindroms (HUS), trombotiska trombocitopēniskā purpura (TTP) un trombotiska mikroangiopātija — paaugstināts risks, vienlaikus lietojot ciklosporīnu);
- vēdera aizcietējums;
- klepus;
- cukura diabēts;
- caureja;
- dispnoja;
- embriofetālā toksicitāte;
- eritēma;
- eritroderma;
- galvassāpes;
- aknu artērijas tromboze (hepatic artery thrombosis (HAT));
- aknu darbības traucējumi (tostarp hepatīts un dzelte);
- paaugstināta jutība pret everolīma aktīvo vielu, pret citiem papamčina atvasinājumiem;
- hipertensija;
- infekcija (baktēriju, sēnīšu, vīrusu vai protozoju infekcijas, tostarp infekcijas ar oportūnistiskiem patogēniem). Ir ziņots par ar poliomas vīrusu saistīto nepatēriju (polyoma virus-associated nophopathy (PVAN)), ar JC vīrusu saistītu progresīvu multifokālu encefalopātiju (multiple leukoencephalopathy (PML)), nāvējšo infekciju un sepsi pacientiem, kuri ārstēšanas laikā perorālī lietoja everolīmu;
- nieru artēriju un vēnu tromboze;
- laboratorisko analīžu vērtību novirzes (kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā, hipokaliēmija, hiperglikēmija, dislipidēmija, tostarp hipoholesterolemija un hipertigliceridēmija, patoloģisks aknu funkcionālās tests, hemoglobīna, limfocītu, notrofīlu un trombocītu līmeņu pazemināšanās);
- limfoma un ādas vēzis;
- vīriešu neauglība;
- menstruālā cikla traucējumi;
- sliktā dūša;
- nefrotoksicitāte (kombinācijā ar ciklosporīnu);
- Neinfekciozs pneimonīts (tostarp intersticiālā plaušu slimība)
- mutes čūlas;
- sāpes;
- pankreatīts;
- perikarda izvīdums;
- perifērā edēma;
- pleiras izvīdums;
- pneimonija;
- priekšji;
- izsitumi;
- nieru mazspēja;
- augšējo elpoļu infekcija;
- urīnceļu infekcija;
- venozā tromboembolija;
- vemšana;
- brūces dzīšanas komplikācijas (tostarp infekcijas brūcē un limfocēlē).

12.0. ZIŅOŠUMA PAR NEVĒLAMAJĀM BLAKUSPARADĪBĀM

Lietotājam un/vai pacientam ir jāziņo ražotājam un tās Eiropas Savienības dalībvalsts kompetentajai iestādei, kurā lietotājs un/vai pacients atrodas, par jebkādiem nopietniem incidentiem, kas notikuši saistībā ar XIENCE PRO[™]® everolīmu izdalāso koronārā stenta sistēmu.

13.0. DROŠUMA UN KLĪNISKĀS VEIKTSPEJĀS KOPSAVILKUMS

Drošuma un klīniskās veiktspejas kopsavilkums (Summary of the Safety and Clinical Performance, SSPC) šai ierīcei ir pieejams vietnē <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Meklējiet ierīci, izmantojot parameta UDI-DI, kas sniegts 1-1. tabulā. Šī ir SSPC atrašanās vieta pēc Eiropas Medicīnisko ierīču datubāzes (EUDAMED) palaišanas.

14.0. PACIENTU ATLAŠĒ UN ĀRSTĒŠANA

14.1. Ārstēšanas individualizācija

Pirms XIENCE[™] sērijas everolīmu izdalāso koronārā stenta sistēmas (EECSS) izmantošanas apsvērt iepriekš aprakstītos riskus un priekšrocības katram konkrētam pacientam. Novērtējamās pacientu atlašes faktors ir jāiekļauj vērtējumam par ārstēšanas risku ar prettrombocītu preparātiem. Īpaši jāvērtē pacientu, kam nesen bijis aktīvs gastrīts vai peptiskas čūlas slimība.

Prettrombocītu zāles jālieto kombinācijā ar XIENCE EECSS saskaņā ar Amerikas Kardioloģijas kolēģijas (American College of Cardiology), Amerikas Sirds asociācijas (American Heart Association), Kardiovaskulārās angiogrāfijas un intervences biedrības (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (ACC/AHA/SCAI)) un Eiropas Kardioloģijas biedrības (European Society of Cardiology (ESC)) vadlīnijām. Lai pacientiem vispārējā praksē noteiktu specifisku prettrombocītu/antikoagulācijas režīmu, ārstiem jāizmanto plašie klīniskie pierādījumi par XIENCE stentiem kopā ar jaunāko informāciju par zāles izdalāsojot stentiem, jaunākajām vadlīnijām un informāciju par katra pacienta specifiskajām vajadzībām.

Ir jāievēro pašlaik aktuālās (un ieteiktās) vadlīnijas duālās prettrombocītu terapijas (DAPT) atceļšanai. Lēmums par DAPT pārtraukšanu vai atceļšanu jāpieņem ārstējošajam ārstam, ņemot vērā konkrētā pacienta veselības stāvokli. Ja vienu mēnesi pēc XIENCE koronārā stenta implantēšanas ir nepieciešama neplānota DAPT pārtraukšana vai atceļšana, XIENCE koronārā ierīču klīniskā pētījumu dati, kas tika iegūti divu gadu laikā, liecina, ka stentu trombozes līmenis ir zems un stenta trombozes risks nepalielinās. Turklāt XIENCE stentu sērijai ir novērots zems stenta trombozes līmenis 1–6 mēnešu laikā HBR pacientiem ar 1 mēnesi (28 dienu garumā) DAPT līmeni pēc PCI.

Ir ļoti svarīgi, lai pacients ievērotu ieteikumus par prettrombocītu pasākumiem pēc procedūras. Ja nozīmēto prettrombocītu zāļu lietošana tiek pārtraukta priekšlaicīgi, var palielināties trombozes, miokarda infarkta un nāves risks. Pirms PCI, ja ir paredzēta ķirurģiska vai zobārstniecības procedūra, kad ir nepieciešama agrīna prettrombocītu terapijas pārtraukšana, ieviešamjam kardiologam un pacientam ir rūpīgi jāpārsp, vai zāles izdalāso stents un ar to saistītā ieteicamā prettrombocītu terapija ir piemērota PCI izvēlei. Pēc PCI, ja ir ieteikts veikt ķirurģisku vai zobārstniecības procedūru, procedūras riski un ieguvumi ir jāsalīdzina ar iespējamajiem riskiem un ieguvumiem, ko radīs priekšlaicīga prettrombocītu terapijas pārtraukšana.

Pacienti, kuriem pēc ievērojamas aktīvas asiņošanas priekšlaikus jāpārtrauc terapija ar prettrombocītu zālēm, uzmanīgi jānovēro attiecībā uz kārdiālām blakusparādībām, un pēc stabilizācijas viņiem iespējami drīz jāatsāk prettrombocītu terapija pēc ārstējošo ārstu ieskatiem.

15.0. INFORMĀCIJA PAR KLĪNISKO LIETOŠANU

15.1. Apskate pirms izmantošanas

1. Pirms atvērsanas rūpīgi pārbaudiet sterili iepakojumu un pārbaudiet, vai sterila barjera ir bojājumi. Neizmantoj, ja ir bojāta sterila iepakojuma integritāte.
2. Neļietot pēc datuma "izlietot līdz".
3. Atveriet folijas maisiņu un izņemiet iekšējo maisiņu.
4. Pirms XIENCE PRO[™] S EECSS lietošanas uzmanīgi izņemiet to no iesaņojuma un pārbaudiet, vai tai nav iespaidumu, meglu un citu bojājumu. Pārbaudiet, vai stents neizvirzās ārpus balona rentgenkontrastējošiem marķieriem. Neļietot, ja konstatēti defekti. Tomēr neveiciet manipulācijas ar stentu, nepieskarieties tam vai neturiet to pirkstos, jo tas var sabojāt pārkājamu, piesāņot stentu vai nobīdīt to no piegādes balona.

Piezīme. Ja iebūvē XIENCE PRO[®] EECSS lietošanas laikā nerūsējošā tērauda proksimālā endā ir saliekta vai samezgļota, pārtrauciet lietot katetru.

15.2. Nepieciešamie materiāli

- Piemērots katetrs apvāks.
- Piemērots(-i) vadītājkatetrs(-i).
- 2–3 šļircēs (10–20 cc).
- 1000 u/500 cc heparinizēta fizioloģiskā šķiduma (HePNS).
- Pagriežamais hemostatiskais vārsts ar (2,44 mm [0,096 collu]) minimālo iekšējo diametru.
- Vadstīga — 0,36 mm (0,014 collas) x 175 cm (minimālais garums).
- Pievilkšanas ierīce
- Vadstīgas ievadītājs
- Ar fizioloģisko šķidumu attiecībā 1:1 atšķaidīta kontrastviela
- Piepūšanas ierīce
- Atbilstoša izmēra iepriekšējas dilatācijas angioplastijas balon
- Atbilstoša izmēra pēdilatācijas nesaderīgs angioplastijas balons
- Trisvirzienu slēgvārsts
- Atbilstoši antikoagulanti un prettrombocītu zāles

15.3. Sagatavošana

15.3.1 Iepakojuma noņemšana

Piezīme. Folijas maisiņš nav sterila barjera. Iekšējais maisis (maisnijs) folijas maisiņā ir sterila barjera. Tikai iekšējā maisiņa saturs ir uzskatāms par sterilu. Iekšējā maisiņa ārējā virsma NAV sterila.

1. Lai piegādes sistēmu sagatavotu darbam, vispirms to uzmanīgi izvelciet no aizsargcaurulītes. Izmantojot ātras apmaiņas (RX) sistēmu, izvilkšanas laikā nedrīkst saliekt vai savīt hipocaurulīti.
2. Izņemiet izstrādājuma serdeni un noņemiet stenta aizsargapvalku, satverot katetru tieši proksimālī stentam (pie proksimālā balona savienojuma), bet ar otu roku satveriet stenta aizsargu un saudzīgi noņemiet distāli. Ja serdenis izņemšanas un stenta apvalka noņemšanas laikā rodas neparasta pretestība, neļietojiet šo izstrādājumu un noņemiet to no līci. Rīkojieties saskaņā ar izstrādājuma atgriešanas kārtību, lai atgrieztu neļietotu ierīci.

¹ Certican[®] AK zāļu apraksts, Afinitor[®] AK zāļu apraksts, Votubia[®] AK zāļu apraksts, Afinitor[®] ASV etiķete un Zortress[®] ASV etiķete. Šo zāļu aprakstu/etiķešu jaunākās versijas skatiet vietnēs www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu un www.fda.gov.

15.3.2. Vadtstigas lūmena skalošana

1. Vadtstigas lūmenu skalojiet ar HepuNS, līdz šķidrums izplūst pa vadtstigas izejas ierobu.

Piezīme. Neveiciet manipulācijas ar stenta vadtstigas lūmena skalošanas laikā, jo tas var mainīt stenta stāvokli uz balona.

15.3.3. Piegādes sistēmas sagatavošana

1. Sagatavojiet piepūšanas ierīci/šļirci ar atšķaidītu kontrastvielu.
2. Piepūšanas ierīci/šļirci pievienojiet slēgvārstam, tad pievienojiet izstrādājuma piepūšanas portam. Pievienojot piepūšanas ierīci/šļirci, nesalieciet izstrādājuma hipocaurulī.
3. Pagrieziet piegādes sistēmu vertikāli ar galu uz leju.
4. Atveriet slēgvārstu uz piegādes sistēmu, 30 sekundes uzturiet negatīvu spiedienu un atļaidiet neitrālā stāvoklī kontrastvielas uzplūdi.
5. Aizveriet slēgvārstu uz piegādes sistēmu; izvadiet visu gaisu no piepūšanas ierīces / šļircēs.
6. Atkārtojiet 3.–5. darbību, līdz viss gaiss ir izvadīts. Ja vēl aizvien ir redzami burbuļi, nelietojiet izstrādājumu.
7. Ja izmantota šļirce, sagatavoto piepūšanas ierīci pievienojiet slēgvārstam.
8. Atveriet slēgvārstu uz piegādes sistēmu.
9. Atstājiet neitrālā stāvoklī.

Piezīme. Ievadot piegādes sistēmu asinsvadā, neradiet piegādes sistēmā negatīvu spiedienu. Pretējā gadījumā balons var atdalīties no stenta.

Piezīme. Ja asi redzams gaiss, atkārtojiet 15.3.3. sadaļas Piegādes sistēmas sagatavošana 3.–5. darbību, lai novērstu nevienmērīgu stenta izplešanu.

15.4. Piegādes procedūra

1. Asinsvadu pieejas vietu sagatavojiet saskaņā ar standarta prakses metodēm.
2. Lēmums par bojājuma iepriekšēju dilatāciju ar atbilstošu izmēra balonu jāpieņem atkarībā no pacienta un bojājuma parametriem. **Veicot iepriekšējo izplešanu**, ierobežojiet iepriekšējās izplešanas ar PTCA balonu garumu, lai nebojātu asinsvadu ārpus XIENCE PRO® stenta robežām.
3. Gariem bojājumiem stenta izmērs ir jāsamēro ar asinsvada tālāko daļu.

Piezīme. Lemjot, kuru no diviem stentiem ar atšķirīgu diametru izvēlēties šauriem bojājumiem, izvēlieties stentu ar mazāko diametru un izpīlet to. Lai noskaidrotu faktus par stenta sadarbību, skatiet informāciju par izstrādājumu.

4. Piegādes sistēmā pievienoto piepūšanas ierīci pakļaujiet neitrālam spiedienam. Pēc iespējas plašāk atveriet pagriežamo hemostatisko vārstu.
5. Piegādes sistēmu novietojiet atpakaļ uz vadtstigas proksimālās daļas, vienlaikus saglabājot vadtstigas pozīciju mērķa bojājumā.
6. Piegādes sistēmu rūpīgi virziet uz priekšu vadītājkatetrā, pāri vadtstigai, virzienā uz mērķa bojājumu. Izmantojot ātrās apmaiņas (rapid exchange (RX)) sistēmu, turiet hipocaurulī taisni. Pirms stenta sistēmas ievirzīšanas koronārajā artērijā, nodrošiniet vadītājkatetra stabilitāti.

Piezīme. Ja pirms stenta izvīrzišanās no vadītājkatetra rodas nepareiza pretestība, nemēģiniet izmantot spēku. Pretestība liecina par problēmu, un pārīgma spēka lietošana var izraisīt stenta bojājumu vai to izkustināt. Saglabājot vadtstigas stāvokli bojājumā, izvelciet piegādes sistēmu un vadītājkatetu kā vienu vesulumu.

7. Virziet piegādes sistēmu pāri vadtstigai mērķa bojājumā, izmantojot tiešu fluoroskopisku vizualizāciju. Lai novietotu stentu pāri balonam, izmantojiet balona kontrastvielas marķierus. Lai apstiprinātu stenta stāvokli, veiciet angiogrāfiju. Ja stenta stāvoklis nav optimāls, tas rūpīgi jāpārvieta vai jāizvelk (skatiet 15.6. sadaļu *Izņemšanas procedūra*). Balona marķieri norāda gan stenta malas, gan balona plecus. Stentu nedrīkst izpīst, ja tas mērķa bojājumā nav ievietots pareizi.

Piezīme. Ja stenta sistēma ir jāņem pirms izvēršanas, pārliecinieties, ka vadītājkatets ir izvietots koaksiāli attiecībā pret stenta piegādes sistēmu, un tad piesardzīgi ievieciat stenta piegādes sistēmu vadītājkatetrā. Ja, atvelkot stentu vadītājkatetra virzienā, rodas nepareiza pretestība, stenta piegādes sistēma un vadītājkatets ir jāizvelk abi kopā. Tas jāveic ar tiešas vizualizācijas palīdzību, izmantojot fluoroskopiju.

8. Pievelciet pagriežamo hemostatisko vārstu. Tagad stents ir gatavs izvēršanai.

15.5. Izvēršanas procedūra

UZMANĪBU! Skatiet 1-3. tabulu *In vitro* ierīces specifikācijas, lai uzzinātu informāciju par stenta diametru, nominālo spiedienu un NPS.

1. Pirms izvēršanas, izmantojot balona kontrastvielas marķierus, pārliecinieties, vai stents atrodas pareizā stāvoklī attiecībā pret mērķa bojājumu.
2. Izvērsiet stentu, lēnām palielinot spiedienu piegādes sistēmā par 2 atm. ik pēc 5 sekundēm, līdz stents ir paplašināts. Paplašiniet stentu, uzpīlot balonu vismaz līdz minimālajam spiedienam. Pienemtājā praksē parasti tiek izvēlēts tāds sākotnējais izvēršanas spiediens, kas ļauj stenta iekšējo diametru palielināt par 1,1 reizi attiecībā pret atsaucē asinsvada diametru.
3. Ja asinsvada bojājums ir garš, stenta diametrs jāpielāgo asinsvada tālākās daļas diametram un jāpaplašina vismaz līdz minimālajam nominālajam spiedienam. Uzturiet spiedienu 30 sekundes. Ja nepieciešams, piegādes sistēmas spiedienu var atjaunot vai turpināt palielināt, lai panāktu, ka stents cieši piegulst artērijas sienā.
4. Uzturiet spiedienu 30 sekundes, līdz stents ir izpīlēts. Stenta izplešanās laikā ir jāizmanto fluoroskopiska vizualizācija, lai pareizi novērtētu optimālo stenta diametru, salīdzinot ar natīvās koronārās artērijas proksimālo un distālo diametru (atsauces asinsvada diametru). Lai stents pareizi izpīlētos un piegulētu, tam jābūt ciešā saskarē ar artērijas sieniju.

Piezīme. Skatiet 15.6. sadaļu *Izņemšanas procedūra*, lai iepazītos ar norādījumiem stenta piegādes sistēmas izvilksnā.

5. Ja nepieciešams, piegādes sistēmas spiedienu var atjaunot vai turpināt palielināt, lai panāktu, ka stents cieši piegulst artērijas sienā.

Piezīme. Nepārsniedziet uz etiķetes minēto NPS, kas atbilst 16 atm. (1621 kPa).

6. Visu bojājumu un ar balonu apstrādāto vīrsmu (ieskaitot atslāpošanos) nokļāiet ar XIENCE PRO® stentu tā, lai stents pietiekami nokārtu veselos audus proksimālā un distālā bojājumam.
7. Iztukšojiet balonu, 30 sekundes uzturot negatīvu spiedienu piepūšanas ierīcē. Pirms mēģinājuma pārvietot piegādes sistēmu, pārliecinieties, ka balons ir iztukšots. Stenta piegādes sistēmas izvilksnā laikā sāļūtat nepareizu pretestību, īpašu uzmanību pievēršiet vadītājkatetra atrašanās vietai.

Piezīme. Skatiet 15.6. sadaļu *Izņemšanas procedūra*, lai iepazītos ar norādījumiem stenta piegādes sistēmas izvilksnā.

8. Pārbaudiet stenta novietojumu un izvērsmu, izmantojot standarta angiogrāfijas metodes. Lai rezultāti būtu optimāli, ar stentu ir jānosedz viss sašaurinātais artērijas segments. Stenta paplašināšanās laikā ir jāizmanto fluoroskopiska vizualizācija, lai

pareizi novērtētu optimālo paplašinātā stenta diametru, salīdzinot ar natīvās koronārās artērijas proksimālo un distālo diametru. Lai stents izplestos optimāli, nepieciešama tā pilnīga saskare ar artērijas sieniju. Stenta saskare ar sieniju ir jāapstiprina, veicot parastu angiogrāfiju, intravaskulāru ultraskaņas (IVUS) izmeklējumu vai optisko koherento tomogrāfiju (optical coherence tomography (OCT)).

9. Ja ievietota stenta izmērs joprojām neatbilst atsaucē asinsvada diametram, stenta tālākā paplašināšana var izmantot lielāku balonu. Ja sākotnējā angiogrāfiskā aina ir suboptimāla, stentu var paplašināt vēl vairāk, izmantojot zema profila, augsta spiediena, nesaderīgu balona dilatācijas katetu. Ja nepieciešams, segments ar stentu atkal piesardzīgi jāšķērso ar izkūrtu vadstīgu, lai nepieļautu stenta struktūras izlaukšanu. Izvērstos stentus nedrīkst atstāt nepilnīgi izplestus.

UZMANĪBU! Neizpīletiet stentu ārpus tālāk norādītajām robežvīrtībām.

Nominālais stenta diametrs	Dilatācijas robežvīrtības
2,0–3,25 mm	3,75 mm
3,5–4,0 mm	5,5 mm

10. Ja bojājuma un ar balonu apstrādātās vīrsmas noseģšanai ir nepieciešams vairāk nekā viens XIENCE PRO® stents, stentiem ir jāadekvāti jāpārklāj viensam otru, lai novērstu iespējamu spraugu restenozi. Lai nodrošinātu, ka starp stentiem nav spraugu, otra XIENCE PRO® stenta balona marķējošajām joslām pirms paplašināšanas ir jāatrodas izvērstajā stentā.

11. Vēlreiz pārliecinieties par stenta atrašanās vietu un iepazīstieties ar angiogrāfijas rezultātiem. Atkārtojiet uzpīlāšanu, līdz ir sasniegts stenta optimālais izvērsmus.

15.6. Izņemšanas procedūra

Stenta piegādes katetra izvilksnā no izvērsta stenta

1. Iztukšojiet balonu, piepūšanas ierīci pakļaujot negatīvam spiedienam. Lielāku un garāku balonu iztukšošanai būs nepieciešams vairāk laika (līdz 30 sekundēm) nekā mazāku un īsāku balonu iztukšošanai. Balona iztukšošanu apstipriniet fluoroskopiski un nogaidiet vēl 10–15 sekundes.
2. Piepūšanas ierīci pārvietojiet "negatīva" vai "neitrāla" spiediena stāvoklī.
3. Vadītājkatetra stāvoklī stabilizējiet tieši ārpus koronārās atveres un fiksējiet nepieciešamajā virētā. Nepieciešamo vadtstigas stāvokli saglabājiet visa stenta segmenta garumā.
4. Sautzīgi izvelciet stenta piegādes sistēmu, izmantojot lēnu un vienmērīgu spiedienu.
5. Pievelciet pagriežamo hemostatisko vārstu.

Ja stenta piegādes katetra izvilksnā laikā rodas pretestība, izmantojiet tālāk norādītās darbības, lai labāk atjaunotu balona locījumu.

- No jauna uzpīlādiet balonu līdz nominālajam spiedienam.
- Atkārtojiet iepriekš aprakstīto 1.–5. darbību.

Sistēmas izvilksnā pēc stenta piegādes; stenta izvēršanas apstiprināšana:

1. Pārbaudiet stenta novietojumu un izvērsmu, izmantojot standarta angiogrāfijas metodes. Lai rezultāti būtu optimāli, ar stentu ir jānosedz viss sašaurinātais artērijas segments. Stenta paplašināšanās laikā ir jāizmanto fluoroskopiska vizualizācija, lai pareizi novērtētu optimālo paplašinātā stenta diametru, salīdzinot ar natīvās koronārās artērijas proksimālo un distālo diametru. Lai stents izplestos optimāli, nepieciešama tā pilnīga saskare ar artērijas sieniju. Stenta saskare ar sieniju ir jāapstiprina, veicot parastu angiogrāfiju, intravaskulāru ultraskaņas (IVUS) izmeklējumu vai optisko koherento tomogrāfiju (optical coherence tomography (OCT)).
2. Ja bojājuma un ar balonu apstrādātās vīrsmas noseģšanai ir nepieciešams vairāk nekā viens XIENCE PRO® stents, stentiem ir jāadekvāti jāpārklāj viensam otru, lai novērstu iespējamu spraugu restenozi.
3. Lai nodrošinātu, ka starp stentiem nav spraugu, otra XIENCE PRO® stenta balona marķējošajām joslām pirms paplašināšanas ir jāatrodas izvērstajā stentā.
4. Lai novērtētu stentēto zonu, vēlreiz jāpārbauda stenta pozīcija un angiogrāfijas rezultāti. Atkārtojiet uzpīlāšanu, līdz ir sasniegts stenta optimālais izvērsmus. Ja pēc izvēršanas jāveic izplešana, vispirms jāpārliecinās, vai galīgais stenta diametrs atbilst atsaucē asinsvada diametram. Jāpārliecinās, vai stenta sienija saskaras ar artērijas sieniju.

15.7. Stenta segmentu dilatācija pēc ievietošanas

1. Ir jādarā viss nepieciešamais, lai stents tiktu izplests pietiekami.
2. Ja izvērstā stenta izmērs vēl aizvien neatbilst asinsvada diametram vai arī nav sasniegta pilnīga saskare ar asinsvada sieniju, lai vēl vairāk paplašinātu stentu, var izmantot lielāku balonu. Stentu var paplašināt vēl vairāk, izmantojot zema profila, augsta spiediena, nesaderīgu balona katetu. Lai nepieļautu stenta izkustēšanos, ja nepieciešams, stentētais segments atkal piesardzīgi jāšķērso ar noslīdējušo vadstīgu. Balonam ir jāatrodas stenta centrā, un tas nedrīkst izpīlēties tālāk par stentēto zonu.

UZMANĪBU! Neizpīletiet stentu ārpus 15.5. sadaļā *Izvēršanas procedūra norādītajām robežvīrtībām*.

15.8. Pacienta implanta karīte

Ārsts vai veselības aprūpes centrs uz pacienta implanta karītes veic šādas darbības:

- ieraksta pacienta identifikatora datus (karītes priekšpusē), veselības aprūpes centra vai ārsta informāciju, adresi un kontaktāmkodus un implantācijas datumu implanta karītē (karītes aizmugurē);
- uzliek uz karītes noņemamās uzlīmes no izstrādājuma etiķetes.

Pirms izrakstīšanas pacientam izsniedz visu pacienta implanta karīti.

16.0. KLINISKAJOS PĒTĪJUMOS IEKĻAUTĀ SPIRIT UN XIENCE SĒRIJA

XIENCE PRO™ S EECSS veidota pēc Ierīču XIENCE V™ EECSS, XIENCE PRIME™ EECSS, XIENCE Xpedition™ EECSS un XIENCE Alpine™ EECSS parauga, kurām tā ir ekvivalenta.

XIENCE PRO® EECSS sistēmā tiek izmantota XIENCE PRIME EECSS, XIENCE Xpedition EECSS un XIENCE Alpine EECSS līdzīga stenta platforma, identiska zāļu pārkājuma formulējums, identisks zāļu gruntējums, līdzīgs nominālais kopējais zāļu saturs un identisks stenta saskares materiāls ar balonu.

XIENCE PRO® EECSS no XIENCE Alpine EECSS atšķiras ar stenta piegādes sistēmu. XIENCE PRO® stenta piegādes sistēmā ir izmantots tāds pats darbības princips un materiāli kā citās Abbott RX stentu sistēmās un koronārajos dilatācijas katetros.

Salīdzinot ar XIENCE V EECSS un XIENCE PRIME EECSS sistēmām, XIENCE PRO® EECSS ir tāda pati stenta drošuma specifikācija, tāds pats stenta izvietoņums uz balona starp balonu marķieriem, līdzīgs gala ievades profils un līdzīgs konusveida garums XIENCE PRO® stenta izmēriem līdz 28 mm garumam. Ņemot vērā to, ka XIENCE PRO® stenta uzbūve ir līdzīga XIENCE PRIME un XIENCE V stentu uzbūvei, paredzams, ka XIENCE PRO® EECSS veikspēja ir līdzīga XIENCE V un XIENCE PRIME veikspējai. Tādēļ šajā sadaļā ir apkopoti XIENCE V un XIENCE PRIME stentu klinisko pētījumu dati.

16.1. Pirmsreģistrācijas kliniskie pētījumi

XIENCE V stenta pamata drošums un efektivitāte ir apstiprināta pirms reģistrācijas veikta klinisko pētījumu sērijā. SPIRIT III RCT bija galvenais, randomizēts kliniskais pētījums (RCT), kas apstiprināja, ka XIENCE V stents ir līdzvērtīgs TAXUS® Express® stentam (TAXUS stents). SPIRIT IV pētījums ir XIENCE V prospektīvs, randomizēts, aktīvi kontrolēts, vienkārši maskēts, daudzcentru salīdzinājums ar TAXUS Express stentu (TAXUS stents), ārstējot līdz trim de novo bojājumiem ≤ 28 mm garumā natīvās koronārās artērijas ar atsaucē asinsvada diametru (RVD) no ≥ 2,5 mm līdz ≤ 4,25 mm. SPIRIT IV pētījuma tika noteikts XIENCE V stenta pārākums salīdzinājumā ar TAXUS Express stentu. SPIRIT Small Vessel (SV) reģistrs (SPIRIT mazo asinsvadu reģistrs) ir prospektīvs, vienas grupas, atklāts, ASV daudzcentru reģistra pētījums, un tajā tika apstiprināts XIENCE V 2,25 mm diametra stenta drošums un efektivitāte. SPIRIT PRIME ir prospektīvs, atklāts, daudzcentru nerandomizēts kliniskais pētījums ar divām pētījuma grupām, izmantojot XIENCE PRIME un XIENCE PRIME LL stentu sistēmu, un tajā tika apstiprināts XIENCE PRIME un XIENCE PRIME LL stentu drošums un efektivitāte. No 16.1.-1. līdz 16.1.-4. tabulai ir parādīti pētījumu rezultāti, angiogrāfijas rezultāti (no pētījumiem, kuros bija nepieciešama angiogrāfiska apsekošana) un galvenie kliniskie rezultāti attiecīgi pēc viena (1) gada un pēcēja apsekošanas reizē.

16.1-1. tabula. XIENCE V SPIRIT sērijas klīnisko pētījumu plānojumi (pirmsreģistrācijas)					
	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	SPIRIT Small Vessel reģistrs	SPIRIT PRIME klīniskais pētījums	
				Pamata izmēru reģistrs	Garo bojājumu reģistrs
Pētījuma veids/plānojums	• Daudzcentru • Randomizēts • Vienkārsi maskēts • Aktīvi kontrolēts	• Daudzcentru • Randomizēts • Vienkārsi maskēts • Aktīvi kontrolēts	• Daudzcentru • Atklāts • Vienas grupas	• Daudzcentru • Atklāts • Vienas grupas	• Daudzcentru • Atklāts • Vienas grupas
Iesaistīto pacientu skaits	Kopā: 1002 XIENCE V: 668 TAXUS Express kontrolgrupa: 334	Kopā: 3690 XIENCE V: 2460 TAXUS Express kontrolgrupa: 1230 ¹	Kopā: 150 2,25 mm XIENCE V	Kopā: 400 XIENCE PRIME	Kopā: 100 XIENCE PRIME
Ārstēšana	Līdz diviem <i>de novo</i> bojājumiem dažādos epikarda asinsvados	Līdz trim <i>de novo</i> bojājumiem, ne vairāk par diviem bojājumiem epikarda asinsvadā	Līdz diviem <i>de novo</i> bojājumiem dažādos epikarda asinsvados	Līdz diviem <i>de novo</i> bojājumiem dažādos epikarda asinsvados	Līdz diviem <i>de novo</i> bojājumiem dažādos epikarda asinsvados
Bojājuma izmērs	RVD: ≥ 2,5 ≤ 3,75 mm Garums: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm ² Garums: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,25 < 2,50 mm Garums: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Garums: ≤ 22 mm	XIENCE PRIME CS: RVD: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Garums: ≤ 22 mm XIENCE PRIME LL: RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm Garums: > 22 mm un ≤ 32 mm
Primārais galauzstādījums	Segmenta vēlna sašaurināšanās līdz 240. dienai	Išēmiyas ierosināta mērķa bojājuma atteice 1. gadā (ietver kardiālu nāvi, mērķa asinsvadu izraisītu MI vai išēmiyas ierosinātu TLR)	TLF (mērķa bojājuma atteice) 1. gadā	TLF (mērķa bojājuma atteice) 1. gadā	TLF (mērķa bojājuma atteice) 1. gadā
Otrs primārais galauzstādījums	TVF līdz 270. dienai	Nav	Nav	Nav	Nav
Klīniskā apsekošana	30, 180, 240, 270 dienas, no 1 līdz 5 gadiem	30, 180, 270 dienas, no 1 līdz 3 gadiem	30, 240 dienas, no 1 līdz 3 gadiem	30, 180 dienas, no 1 līdz 3 gadiem	30, 180 dienas, no 1 līdz 3 gadiem
Angiogrāfiska apsekošana	240 dienas (N = 564)	Nav	240 dienas (N = 69)	Nav	Nav

¹ TAXUS stenta grupā 1 pacients saņēma 1 TAXUS[®] Liberté[®] stentu.
² RVD ≥ 2,5 mm līdz ≤ 3,75 mm un stenta izmēri no 3,5 mm līdz 4,0 mm TAXUS ir komerciāli pieejami.

Angiogrāfijas rezultāti	SPIRIT III RCT 240 dienas		SPIRIT Small Vessel 240 dienas
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	2,25 mm XIENCE V (N = 69) (M = 69)
Stenta vēlna sašaurināšanās (mm)	0,16 ± 0,41 (342)	0,30 ± 0,53 (158)	0,20 ± 0,40 (52)
Segmenta vēlna sašaurināšanās (mm)	0,14 ± 0,39 (343)	0,26 ± 0,46 (158)	0,16 ± 0,41 (52)
Stenta bināra restenoze	2,3 % (8/343)	5,7 % (9/158)	3,8 % (2/52)
Segmenta bināra restenoze	4,7 % (16/344)	8,9 % (14/158)	9,6 % (5/52)

Piezīmes.
– Dati attiecas uz vidējo (mm) ± SN vai % (n/N).
– N ir pacientu kopējais skaits. M ir bojājumu kopējais skaits.
– SPIRIT III un 240 dienu SV ietver apsekošanas logu (240 + 28 dienas).

16.1-3. tabula. SPIRIT sērijas klīnisko pētījumu galvenie 1 gada klīniskie rezultāti (pirmsreģistrācijas)							
	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT Small Vessel	SPIRIT PRIME klīniskais pētījums	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Pamata izmēru reģistrs (N = 401)	Garo bojājumu reģistrs (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)
Visi nāves gadījumi	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)
Kardiāla nāve	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)
Kardiāla nāve vai 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)
Išēmiyas izraisīta 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)
Išēmiyas ierosināta TVR, ārpus 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)
Stenta tromboze							
ARC (noteikts/iespējams)	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 (noteikts)	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)

Piezīmes.
– Visi šajā tabulā iekļautie uzskaitījumi ir pacientu uzskaitījumi. Pacienti ir uzskaitīti tikai vienu reizi katram notikumam katrā laika periodā.
– 1 gads ietver apsekošanas logu (365 + 28 dienas) visiem pētījumiem.
– TLF ietver kardiālu nāvi, mērķa asinsvada MI un išēmiyas ierosinātu TLR. SPIRIT SV un PRIME aprēķinos tika izmantota klīniski norādīta TLR definīcija, nevis išēmiyas ierosināta TLR.
– TVF ietver kardiālu nāvi, MI, išēmiyas ierosinātu TLR un TVR, citu bojājumu. SPIRIT SV un PRIME aprēķinos tika izmantota klīniski norādītas TLR un TVR definīcija, nevis išēmiyas ierosinātas TLR un TVR definīcija, kas tika izmantota SPIRIT II, SPIRIT III un SPIRIT IV.
– MACE ietver kardiālu nāvi, MI un išēmiyas ierosinātu TLR.

16.1-4. tabula. SPIRIT sērijas klīnisko pētījumu galvenie klīniskie rezultāti saskaņā ar pēdējo apsekošanu (pirmsreģistrācijas)							
	SPIRIT IV 3 gadi		SPIRIT III RCT 5 gadi		SPIRIT Small Vessel 2 gadi	SPIRIT PRIME klīniskais pētījums 1 gads	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Pamata izmēru reģistrs (N = 401)	Garā bojājumu reģistrs (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)
Visi nāves gadījumi	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)
Kardiāla nāve	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)
Kardiāla nāve vai 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)
Išēmijas izraisīta 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)
Išēmijas ierosināta TVR, ārpus 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)
Stenta tromboze							
ARC (noteikts/iespējams)	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 (noteikts)	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)

Piezīmes.

– Visi šajā tabulā iekļautie uzskaitījumi ir pacientu uzskaitījumi. Pacienti ir uzskaitīti tikai vienu reizi katram notikumam katrā laika periodā.

– Dati ietver apsekošanas logu + 28 dienas visiem pētījumiem.

– TLF ietver kardiālu nāvi, mērķa asinsvada MI un išēmijas ierosinātu TLR. SPIRIT SV un PRIME aprēķinos tika izmantota klīniski norādīta TLR definīcija, nevis išēmijas ierosināta TLR.

– TVF ietver kardiālu nāvi, MI, išēmijas ierosinātu TLR un TVR, citu bojājumu.

– MACE ietver kardiālu nāvi, MI un išēmijas ierosinātu TLR.

16.2. Pēcreģistrācijas klīniskie pētījumi

XIENCE V USA pētījums ir prospektīvs, daudzcentru, ASV Pārtikas un zāļu pārvaldes (U. S. Food and Drug Administration – FDA) pilnvarots pētījums pēc medikamenta ieviešanas tirgū, lai novērtētu XIENCE V EECSS pastāvīgo drošumu un efektivitāti reālos apstākļos pēc tam, kad tas tika ieviests pārdošanā ASV tirgū, un atbilstītu FDA divkārtšās prettrombocītu terapijas (Dual Antiplatelet Therapy (DAPT)) iniciatīvu. SPIRIT V Single Arm Study (SAS) mērķis bija turpināt XIENCE V EECSS rezultātu vērtēšanu, ārstējot pacientus ar *de novo* koronārās artērijas bojājumiem. XIENCE V India ir prospektīvs, atklāts, daudzcentru novērošanas, vienas grupas reģistrs, lai novērtētu XIENCE V EECSS ilglaicīgu drošumu un efektivitāti komerciālās lietošanas laikā reālos apstākļos Indijā. 16.2-1. un 16.2-2. tabulā ir parādīti klīnisko pētījumu plānojumi, galvenie klīniskie rezultāti attiecīgi pēc 1 gada un pēdējā apsekošanas reizē.

Šo pēcreģistrācijas klīnisko pētījumu rezultāti apliecina XIENCE V EECSS drošumu un efektivitāti reālos apstākļos. Papildus tam XIENCE V EECSS uzlaboja pacientu ziņotos rezultātus (tostarp uzlaboja dzīves kvalitāti, samazināja stenokardijas biežumu, mazināja stenokardijas stabilitāti un samazināja fiziskos ierobežojumus) 6 mēnešu laikā, un uzlabojumi cilvēkiem ar koronāro artēriju slimību saglabājās 1 gadu.

16.2-1. tabula. SPIRIT un XIENCE V sērijas klīnisko pētījumu plānojumi (pēcreģistrācijas)					
	XIENCE V USA I fāzes kohorta	XIENCE V USA ilgtermiņa apsekošanas kohorta	XIENCE V USA AV-DAPT kohorta	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India
Pētījuma veids/ plānojums	- Daudzcentru - Prospektīvs - Vienas grupas	- Daudzcentru - Prospektīvs - Vienas grupas	- Daudzcentru - Randomizēts - Dubultmaskēts - Placebo kontrole	- Daudzcentru - Prospektīvs - Vienas grupas	- Daudzcentru - Prospektīvs - Vienas grupas
Iesaistīto pacientu skaits	8040	4663	868	2663	977
Ārstēšana	Standarta aprūpe attiecīgajā centrā	Standarta aprūpe attiecīgajā centrā	Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu tienopiridīnu, vai placebo vēl 18 mēnešus kopā ar aspirīnu	Maksimāli viens <i>de novo</i> natīvs mērķa bojājums vienā no lielajiem epikarda asinsvadiem vai sānu zariem (bez iepriekš ievietota implanta vai iepriekš veiktas brahiterapijas) ne vairāk par 4 plānotiem EES	Standarta aprūpe attiecīgajā centrā
Bojājuma izmērs	Bez angiogrāfiskiem ierobežojumiem			RVD = ≥ 2,25 ≤ 4,0 mm Garums ≤ 28 mm, novērtējot vizuāli	Bez angiogrāfiskiem ierobežojumiem
Primārais galuzstādījums	ARC noteikta un iespējama stenta tromboze līdz 1 gadam	ARC noteikta un iespējama stenta tromboze 1–5 gadus	MACE (visu nāves gadījumu, MI un insulta kombinācija) 12–33 mēnešu laikā	Visu nāves gadījumu, MI un TVR kombinācija 30 dienu laikā	ARC ST (noteikts/iespējams) 1 gada laikā un katru gadu 3 gadu laikā
Otrs primārais galuzstādījums	Kardiāla nāve vai jebkāds MI 1 gada laikā	Kardiāla nāve vai jebkāds MI 1–5. gadā	ARC noteiktais un iespējamais ST 12–33 mēnešu laikā	Nav	Kardiāla nāve un jebkāds MI 1 gada laikā
Klīniskā apsekošana	14, 30, 180 dienas un 1 gads	2, 3 un 4 gadi	15, 24, 30 un 33 mēneši	30 dienas, 1 gads un 2 gadi	14, 30, 180 dienas un 1, 2 un 3 gadi
Angiogrāfiska apsekošana	Nav	Nav	Nav	Nav	Nav

16.2-2. tabula. SPIRIT un XIENCE V sērijas klīnisko pētījumu galvenie klīniskie rezultāti (pēcregistrācijas)					
	XIENCE V USA I fāze 1 gads	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V India	
		1 gads	2 gadi	1 gads	2 gadi
	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
Visi nāves gadījumi, MI (ARC) un TVR	N/A	7,04 % (185/2627)	10,34 % (265/2562)	N/A	N/A
Kardiāla nāve vai MI (ARC)	7,2 % (545/7522)	4,23 % (111/2627)	5,74 % (147/2562)	1,9 % (19/986)	2,8 % (26/942)
Kardiāla nāve vai 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, ne TLR	2,3 % (176/7522)	1,45 % (38/2627)	2,26 % (58/2562)	0,1 % (1/986)	0,1 % (1/942)
Visi nāves gadījumi	2,6 % (194/7522)	1,71 % (45/2627)	2,97 % (76/2562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Kardiāla nāve	1,4 % (108/7522)	1,10 % (29/2627)	1,87 % (48/2562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Visi MI (ARC)	6,3 % (475/7522)	3,54 % (93/2627)	4,45 % (114/2562)	1,3 % (13/986)	1,6 % (15/942)
Visi MI	2,2 % (162/7505)	N/A	N/A	N/A	N/A
Stenta tromboze					
ARC (noteikts/iespējams)	0,81 % (60/7380)	0,65 % (17/2607)	0,79 % (20/2523)	0,51 % (5/986)	0,53 % (5/939)
ARC (noteikts)	0,54 % (40/7380)	N/A	N/A	0,41 % (4/986)	0,43 % (4/939)

Piezīmes.

- Visi šajā tabulā iekļautie uzskaitījumi ir pacientu uzskaitījumi. Pacienti ir uzskaitīti tikai vienu reizi katram notikumam katrā laika periodā.
- XIENCE V USA 1 gada dati ietver 42 dienu logu vai rūpīgas randomizācijas datumu, ja tā notika agrāk par 407 dienām pirms otrās iesaistīšanās fāzes. XIENCE V India 1 gada dati ietver 47 dienu logu. SPIRIT V 1 gada dati ietver 28 dienu logu.
- SPIRIT V 2 gadu dati ietver 28 dienu logu. XIENCE V India 2 gadu dati ietver 47 dienu logu.
- TLF (ARC) ietver kardiālu nāvi, mērķa asinsvada MI (atbilstoši ARC definīcijai) un klīniski noteiktu TLR. TLF ietver kardiālu nāvi, mērķa asinsvada MI (atbilstoši protokola definīcijai) un klīniski noteiktu TLR.

16.3. Viena mēneša (28 dienu garumā) DAPT indikācija

XIENCE stenta lietošanas drošība augsta asiņošanas riskā (HBR) pacientiem, kuri tika ārstēti ar 1 mēneša (28 dienu garumā) dubultu antitrombotisku terapiju (DAPT) pēc PCI, tika noteikta XIENCE 28 pētījumā.

XIENCE 28 pētījumi ir prospektīvs, vienas grupas, daudzcentru, atklāts, nerandomizēts pētījums, lai novērtētu 1 mēneša (28 dienu garumā) dubultās antitrombotisku terapijas (DAPT) drošību augsta asiņošanas riskā (HBR) pacientiem, kuriem tiek veikta PCI ar XIENCE stentu. Pacienti bija piemēroti iekļaušanai XIENCE 28, ja tie atbilda klīniskajiem kritērijiem, kas ietvēra 1 mēneša DAPT pārsniegta antitrombotiskā ieguvumu. Lai pacientus varētu uzskaitīt par HBR pacientiem, bija jāatbilst vismaz vienam no šādiem kritērijiem: a) vecums $\geq$ 75 gadi; b) klīniskā indikācija hroniskai (vismaz 6 mēneši) antikoagulācijas terapijai; c) smagas asiņošanas vēsture, kurai nepieciešama medicīniskā palīdzība 12 mēnešu laikā pēc indeksa procedūras; d) insulta vēsture (išēmiska vai hemorāģiska); e) nieru mazspēja (kreatīnīns $\geq$ 2,0 mg/dl) vai mazspēja (dialīzes atkarīgs); f) sistēmiski traucējumi, kas saistīti ar paaugstinātu asiņošanas risku (piemēram, hematoloģiski traucējumi, ieskaitot trombocitopēniju anamnēzē vai pašreizējo trombocitopēniju, kas definēta kā trombocītu skaits $<$ 100 000/mm³, vai jebkādi zināmi asinsreces traucējumi, kas saistīti ar paaugstinātu asiņošanas risku); g) anēmija ar hemoglobīnu $<$ 11 g/dl. XIENCE stentu implantējamā atbilstoši aprīpes standartam. Bojājuma garuma angiogrāfiskie ierobežojumi netika konstatēti, bet garākais XIENCE stents, kas atļauts pētījumā, bija 38 mm. Klīniskā apsekošana tika veikta 1. mēnesī, 3. mēnesī, 6. mēnesī un 12. mēnesī.

XIENCE 28 izmēģinājumu veidoja 58 centri Amerikas Savienotajās Valstīs un Kanādā (XIENCE 28 USA) un 52 centri ārpus ASV (XIENCE 28 Global iekļauti centri Eiropā un Āzijā). Kopumā 1605 HBR pacientiem tika veikta PKI ar XIENCE stentu un pirmo mēnesi (28 dienu garumā) pēc indeksa procedūras tika ārstēti DAPT (aspirīns + P2Y12 receptoru inhibitori). Pacienti tika novērtēti kā "1 mēneša atbilstoši", un tiem bija tiesības pārraukt P2Y12 lietošanu pēc 1 mēneša un turpināt aspirīna monoterapiju līdz pētījuma beigām, ja tie bija bez notikumiem (bez miokarda infarkta, atkārtotas koronārās revaskularizācijas, insulta vai noteiktas/iespējamās stenta trombozes) un DAPT atbilstoši (definēts kā pārraukums $>$ 7 dienas pēc kārtas) pirmā mēneša laikā pēc procedūras.

Pētījuma mērķis bija pierādīt, ka primārais beigu kritērijs (MI; modificēts ARC) 1 līdz 6 mēnešus pēc XIENCE stenta implantācijas HBR pacientiem, kuri ārstēti ar 1 mēnesi DAPT, salīdzinot ar vēsturisku kontroli, kas tika ārstēti ar DAPT līdz 12 mēnešiem pēc tieksmes rezultātu (PS) stratifikācijas. PS stratifikācijas metode tika izmantota, lai nodrošinātu taisnīgu salīdzinājumu starp XIENCE 28 un XIENCE V USA (XV USA) vēsturisko kontroli. Pacienti no XIENCE 28 un XV USA tika sadalīti piecos slāņos, pamatojoties uz PS, kas aprēķināts pēc to sākotnējiem raksturlielumiem. Pacientiem ar līdzīgu PS tika piešķirts viens un tas pats slānis. Pēc tam tika aprēķināti notikumu rādītāji katram slānim. Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija 1 mēneša DAPT pārākums lielas asiņošanas gadījumā (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] 2–5. tips) no 1 līdz 6 mēnešiem pēc XIENCE stenta implantācijas HBR pacientiem, salīdzinot ar XV USA vēsturisko kontroli pēc PS stratifikācijas.

Sākotnējais pacientu un bojājumu raksturojums XIENCE 28 1 mēneša atbilstošā populācijā

No 1392 1 mēneša atbilstošiem pacientiem 32,5 % bija sievietes un vidējais vecums bija 76 gadi. HBR kritēriju ziņā 68,2 % bija 75 gadi vai vecāki, 47,4 % bija nieru mazspēja, 44,4 % lietoja perorālos antikoagulantus, 10,4 % bija insulta anamnēzē, 3,3 % bija smaga asiņošana, 14,5 % bija anēmija un 2,3 % — trombocitopēnija. Riska faktori ar augstu izplatību bija hipertensija (84,7 %) un dislipidēmija (67,5 %). Sirds stāvokļa ziņā 34,1 % pacientu ar akūtu koronāro sindromu (ACS) (miokarda infarkts bez ST segmenta pacelšuma [NSTEMI] vai nestabila stenokardija) un 65,9 % bija hronisks koronārais sindroms. Lielākajai daļai pacientu (80,3 %) tika ārstēti viens bojājums, un vidējais kopējais stenta garums vienam pacientam bija 27,2 $\pm$ 14,4 mm.

Primārā galauztādājuma analīze

Primārais galauztādājums tika sasniegts, pierādot, ka XIENCE stents ir drošs HBR pacientiem, kuri tika ārstēti ar 1 mēnesi (28 dienu garumā) DAPT pēc PCI. Pamatojoties uz pacientu skaitu un novēroto rādītāju katrā slānī, rezultāti liecina par nemazvērtības p-vērtību 0,0005, kas atbilst iepriekš norādītajam nozīmīguma līmenim 0,025. 1–6 mēnešu PS stratificētais vidējais saslimšanas biežums visiem nāves gadījumiem/visu MI 1 mēnesī atbilstošiem pacientiem bija 3,5 % XIENCE 28, salīdzinot ar 4,3 % XV USA vēsturiskajā kontrolē (16.3-1. tabula). Tas parādīja, ka 1–6 mēnešu kombinētais visu veidu mirstības/visu MI biežums 1 mēneša DAPT ārstēšanas gadījumā nav mazāks par ieteikto 12 mēnešu DAPT ārstēšanas shēmu vēsturiskajā kontrolgrupā.

Galveno sekundāro galauztādājumu analīze

PS stratifikācijas metodi izmantoja arī, lai salīdzinātu XIENCE 28 izmēģinājuma grupu ar vēsturisko kontroli attiecībā uz BARC 2–5. tipa asiņošanu. Pamatojoties uz pacientu skaitu un novēroto rādītāju katrā apakšgrupā, rezultāti uzrāda pārākuma p-vērtību 0,1888, kas neapbilst iepriekš noteiktajam nozīmīguma koeficientam 0,025. Lai gan nozīmīguma līmenis netika izpildīts, 1–6 mēnešu PS stratificētais vidējais BARC ātrums 2–5. tipa asiņošanā 1 mēnesī atbilstošiem pacientiem XIENCE 28 grupā bija statistiski mazāka, salīdzinot ar vēsturisko kontroli (4,9 % pret 5,9 %; 16.3-1. tabula).

16.3-1. tabula. Primārie un darbināmi sekundārie galarezultāti — visi nāves / visi MI un BARC 2–5. tipa asiņošanas gadījumi 1–6 mēnešu laikā 1 mēneša atbilstošiem pacientiem

	XIENCE 28 1 mēneša laikā atbilstoši pacienti (N = 1392)	XIENCE V USA 1 mēneša laikā atbilstoši pacienti (N = 1411)	p-vērtība
Visi nāves gadījumi / visi MI	3,5 %	4,3 %	0,0005*
BARC 2–5. tipa asiņošana	4,9 %	5,9 %	0,1888**

* Nemazvērtības p-vērtība; nemazvērtības rezerve un vienpusējs nozīmīgs līmenis ir attiecīgi 2,5 % un 0,025.
** Pārākuma p-vērtība; pārākuma nozīmīguma līmenis ir 0,025.

Citi sekundārie galauztādājumi

Citi XIENCE 28 analizētie sekundārie galauztādājumi iekļāva BARC 3–5. tipa asiņošanu un stenta trombozi 1–6 mēnešu laikā 1 mēneša atbilstošiem pacientiem. Lai gan tas nebija iepriekš noteikts, PS stratifikācijas metodika tika izmantota, lai nodrošinātu godīgu BARC 3–5. tipa asiņošanas biežuma salīdzinājumu starp XIENCE 28 un XV USA vēsturisko kontroli. Šī analīze liecina labākus asiņošanas rezultātus, kas saistīti ar 1 mēneša DAPT, salīdzinot ar 12 mēnešiem DAPT. Lai gan nozīmīguma līmenis netika izpildīts, 1–6 mēnešu PS stratificētais vidējais BARC ātrums 3–5. tipa asiņošanā 1 mēnesī atbilstošiem pacientiem XIENCE 28 grupā bija statistiski mazāka, salīdzinot ar vēsturisko kontroli (2,2 % pret 4,5 %; 16.3-2. tabula).

16.3-2. tabula. PS stratificētā analīze BARC 3–5. tipa asiņošanas gadījumiem 1–6 mēnešu laikā 1 mēneša atbilstošiem pacientiem

	XIENCE 28 1 mēneša laikā atbilstoši pacienti (N = 1392)	XIENCE V USA 1 mēneša laikā atbilstoši pacienti (N = 1411)	p-vērtība*
BARC 3–5. tipa asiņošana (PS stratificētais vidējais rādītājs)	2,2 %	4,5 %	0,0156

* Pārākuma p-vērtība; pārākuma nozīmīguma koeficients ir 0,025. Ad hoc analīze.
Ne-PS stratificēta noteikta/iespējamā stenta trombozes ātrums no 1 līdz 6 mēnešiem 1 mēneša atbilstošiem pacientiem bija 0,3 % gan XIENCE 28, gan vēsturiskajās kontroles grupās (16.3-3. tabula).

16.3-3. tabula. Stenta tromboze 1–6 mēnešu laikā 1 mēneša atbilstošiem pacientiem (ne-PS, stratificēts)

	XIENCE 28 1 mēneša laikā atbilstoši pacienti (N = 1392)	XIENCE V USA 1 mēneša laikā atbilstoši pacienti (N = 1411)
ARC noteikta/iespējama stenta tromboze	0,3 %	0,3 %

17.0. PIEGĀDES KOMPLEKTĀCIJA

Sterila — Šī ierīce ir sterilizēta ar etilēnoksidu gāzi. Nepirogēna. Nelietot, ja iepakojums ir atvērts vai bojāts.

Šo vienreizējai lietošanai paredzēto ierīci nedrīkst atkārtoti izmantot citam pacientam, jo šī ierīce ir ieviesta tā, lai pēc pirmās izmantošanas reizes tā vairs nefunkcionētu, kā paredzēts. Mehānisko, fizisko un/vai ķīmisko īpašību izmaiņas, kas radušās ierīces atkārtotas izmantošanas, tīrīšanas un/vai atkārtotas sterilizācijas dēļ, var negatīvi ietekmēt ierīces konstrukcijas un/vai materiālu veselumu, šāuro spraugu un/vai atstarpi dēļ izraisot piesārņojumu, kā arī ierīces drošuma un/vai veiktspējas mazināšanos. Ja nav oriģinālā marķējuma, procedūras veicējs ar ierīci var rīkoties nepareizi un tās darbību būs grūti kontrolēt. Ja nav oriģinālā iesaļojuma, var rasties ierīces bojājumi, zust sterilitāte un pacients un/vai procedūras veicējs var gūt traumas.

Saturs — viena (1) XIENCE PRO™S everolīmu izdaloša koronārā stenta sistēma.
Glabāšana — uzglabāt sausā, tumšā, vēsā vietā. Aizsargāt no gaismas. Neizmēģināt no kastītes, līdz tas ir gatavs lietošanai. Uzglabāt 25 °C (77 °F) temperatūrā; pieļaujamās novirzes 15–30 °C (59–86 °F).

XIENCE PRO™ S

Everolimą išskiriančio vainikinės arterijos stento sistema

INFORMACIJA GYDYTOJAMS

- Turiny**
- 1.0 PRIETAISO APRAŠAS
- 1-1 lentelė. Gaminių pavadinimas ir dydžiai
- 1-2 lentelė. „XIENCE PRO^S“ everolimą išskiriančių vainikinių arterijų stentų ir jų dangos sudėtis
- 1-3 lentelė. *In vitro* prietaiso specifikacijos
- 2.0 INDIKACIJOS
- 3.0 PASKIRTIS
- 4.0 NUMATYTASIS NAUDOTOJAS IR NAUDOTOJO MOKYMAS
- 5.0 NUMATYTOJI KLINIKINĖ NAUDA
- 6.0 KONTRAINDIKACIJOS
- 7.0 NUMATOMA PRIETAISO NAUDOJIMO TRUKMĖ
- 8.0 ĮSPĖJIMAI
- 9.0 APRIBOJIMAI
- 10.0 ATSAARGUMO PRIEMONĖS
- 10.1 Stento tvarkymas
- 10.2 Stento implantavimas
- 10.3 Naudojimas kartu atliekant kitas procedūras
- 10.4 Stento / sistemos pašalinimas
- 10.5 Po implantacijos naudojama priemonė
- 10.6 Naudojimas specialiose populiacijose grupėse
- 10.6.1 Nėštumas
- 10.6.2 Laktacija
- 10.6.3 Naudojimas vaikams
- 10.7 Vaistų tarpusavio sąveika
- 10.7.1 Sąveika su vaistais arba kitomis medžiagomis
- 10.7.2 Galimas imuninę sistemą slopinantis poveikis
- 10.7.3 Galimas lipidų kiekį didinantis poveikis
- 10.7.4 Nėštumas
- 10.7.5 Laktacija
- 10.8 Kancerogeniškumas, genotoksiškumas ir toksinis poveikis reprodukcijai
- 10.9 Ribojamos medžiagos
- 10.10 Informacija apie magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) saugumą
- 11.0 GALIMI NEPAĞEIDAUJAMI REIŠINIAI
- 12.0 PRANEŠIMAS APIE NEPAĞEIDAUJAMUS REIŠINIUS
- 13.0 SAUGUMO IR KLINIKINIŲ CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA
- 14.0 PACIENTŲ ATRANKA IR GYDYMAS
- 14.1 Gydomo individualizavimas
- 15.0 KLINIKINIO NAUDOJIMO INFORMACIJA
- 15.1 Prieš naudojant atliekama apžiūra
- 15.2 Reikiamos medžiagos
- 15.3 Paruošimas
- 15.3.1 Išėmimas iš pakuotės
- 15.3.2 Vėlinio kreipiklio spindžių plovimas
- 15.3.3 Įvedimo sistemos paruošimas
- 15.4 Įvedimo procedūra
- 15.5 Išskleidimo procedūra
- 15.6 Pašalinimo procedūra
- 15.7 Stento segmentų išplėtimas po išskleidimo procedūros
- 15.8 Paciento implanto kortelė
- 16.0 „SPIRIT“ IR „XIENCE“ GRUPĖS KLINIKINIAI TYRIMAI
- 16.1 Klinikiniai tyrimai prieš pateikiant į rinką
- 16.1-1 lentelė. „SPIRIT“ grupės „XIENCE V“ klinikinio tyrimo modeliai (prieš pateikiant į rinką)
- 16.1-2 lentelė. „SPIRIT“ grupės klinikinį tyrimų angiografijos rezultatai (prieš pateikiant į rinką)
- 16.1-3 lentelė. „SPIRIT“ grupės klinikinį tyrimų pagrindiniai klinikiniai rezultatai po 1 metų (prieš pateikiant į rinką)
- 16.1-4 lentelė. „SPIRIT“ grupės klinikinį tyrimų pagrindiniai klinikiniai rezultatai po paskutinio stebėjimo laikotarpio (prieš pateikiant į rinką)
- 16.2 Klinikiniai tyrimai pateikūs į rinką
- 16.2-1 lentelė. „SPIRIT“ ir „XIENCE V“ grupės klinikinį tyrimų modeliai (pateikūs į rinką)
- 16.2-2 lentelė. „SPIRIT“ ir „XIENCE V“ grupės klinikinį tyrimų pagrindiniai klinikiniai rezultatai (pateikūs į rinką)
- 16.3 Vieno mėnesio (bent 28 dienų) DAPT indikacija
- 16.3-1 lentelė. Pirminių ir antrinių vertinimo kriterijų rezultatai – visų mirčių / visų MI atvejų rodiklis ir BARC 2–5 kraujavimas 1–6 mėnesius pacientams, kuriems 1 mėnesį nebuvo nepageidaujamų reiškinių
- 16.3-2 lentelė. PS stratifikuota BARC 3–5 kraujavimo 1–6 mėnesių analizė pacientams, kuriems 1 mėnesį nebuvo nepageidaujamų reiškinių
- 16.3-3 lentelė. Stento trombozė 1–6 mėnesius pacientams, kuriems 1 mėnesį nebuvo nepageidaujamų reiškinių (PS nestratifikuota)
- 17.0 PAKUOTĖ

1.0 PRIETAISO APRAŠAS

„XIENCE PRO™ S“ everolimą išskiriančio vainikinės arterijos stento sistema (EECSS) yra medicinos prietaisas, kurį sudaro:

Iš anksto sumontuotas L-605 kobalto ir chromo (CoCr) lydinio „XIENCE PRO^S“ stentas, padengtas dviem sluoksniais – grunto sluoksniu ir vaisto matricos sluoksniu. Grunto sluoksnį sudaro poli-n-butilmetakrilatas (PBMA), kuris yra neaktyvus polimeras, gerinantis stento ir vaisto matricos sluoksnio sukibimą. Vaisto matricos sluoksnį sudaro kopolimero polivinilideno fluorido koheksafluoropropenas (PVDF-HFP), sumaišytas su antiproliferaciniais vaistu everolimu.

Gaminį grupę sudaro:

1-1 lentelė. Gaminių pavadinimas ir dydžiai			
Gaminio pavadinimas	BazinisUDI-DI	Stento skersmuo (mm)	Stento ilgis (mm)
„XIENCE PRO ^S “	8717648DES0001TC	2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

L-605 kobalto ir chromo (CoCr) lydinio stento masė, everolimo dozė, PVDF-HFP ir PBMA kiekis ant stento, priklausantis nuo dydžio:

1-2 lentelė. „XIENCE PRO ^S “ everolimą išskiriančių vainikinių arterijų stentų ir jų dangos sudėtis					
Stento skersmuo (mm)	Stento ilgis (mm)	L-605 kobalto ir chromo lydinio stento masė (mg)	Vaisto dozė (µg)	PVDF-HFP (µg)	PBMA (µg)
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	8	7,8	39	189	42
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	12	11,4	58	286	64
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	15	13,8	72	350	79
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	18	16,2	85	415	93
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	23	21,0	111	543	122
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	28	24,6	131	640	144
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	33	29,4	157	769	173
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	38	33,0	177	866	194
3,5, 4,0	8	11,1	53	261	59
3,5, 4,0	12	15,4	72	351	79
3,5, 4,0	15	20,6	99	485	109
3,5, 4,0	18	24,0	117	575	129
3,5, 4,0	23	29,2	145	709	159
3,5, 4,0	28	36,2	181	888	199
3,5, 4,0	33	41,3	209	1 023	230
3,5, 4,0	38	46,5	236	1 157	260

- Po balionėlių esantys du rentgenkontrastiniai žymekliai fluoroskopiškai žymi balionėlio darbinį ilgį ir išplėsto stento ilgį.
- Du proksimaliniai įvedimo sistemos instrumento žymekliai (95 ir 105 cm atstumu proksimaliai nuo distalinio angalo) žymi santykinę įvedimo sistemos padėtį atsižvelgiant į žasto ar šlaunies kreipiamojo kateterio galą. Darbinis kateterio ilgis – 145 cm.
- Instrumento spalvos pakitimas nurodo vėlinio kreipiklio išvado įrantą.

1-3 lentelė. <i>In vitro</i> prietaiso specifikacijos							
Stento skersmuo (mm)	Stento ilgis (mm)	* Mažiausias kreipiamąjo kateterio suderinamumas (ID)	**Nominalusis stento slėgis <i>in vitro</i>		Vardinis sprogdimo slėgis (RBP)		Plotas be stento (%)
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056 col. / 1,42 mm)	9	912	16	1 621	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056 col. / 1,42 mm)	9	912	16	1 621	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056 col. / 1,42 mm)	9	912	16	1 621	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056 col. / 1,42 mm)	12	1 216	16	1 621	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056 col. / 1,42 mm)	12	1 216	16	1 621	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056 col. / 1,42 mm)	12	1 216	16	1 621	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056 col. / 1,42 mm)	12	1 216	16	1 621	84
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056 col. / 1,42 mm)	12	1 216	16	1 621	86

* (F) ekvivalentą rasite atskirose gamintojo specifikacijose.

** Būtina visiškai išskleisti stentą (žr. 15.5 skyių „Išskleidimo procedūra“). Išskleidimo slėgis turi būti parinktas atsižvelgiant į pažaidos ypatumus.

2.0 INDIKACIJOS

„XIENCE PRO™ S“ everolimą išskiriančio vainikinės arterijos stento sistema skirta vainikinės arterijos spindžio skersmeniui padidinti:

- pacientams, sergantiems simptomine išemine širdies liga, kuriems rasta pavienių *de novo* natūralių vainikinės arterijos pažeidų;
- kai reikia atkurti vainikinės arterijos kraujotaką pacientams, patyrusiems ūminį miokardo infarktą per 12 valandų nuo simptomų pasireiškimo pradžios;
- pacientams, kuriems taip pat nustatytas diabetas, ūminis vainikinių arterijų sindromas, dviguba kraujagyslių pažeida (dvi dviejų skirtingų epikardinių kraujagyslių pažeidos); smulkių vainikinių kraujagyslių pažeidos; pažeidos, kurias gydant užsikimšusi šoninės šakos (pažeidų šoninėje šakoje skersmuo <2 mm arba aortos angos stenozė <50 %); senyvo amžiaus pacientams (≥65 metų amžiaus), tiek vyrams, tiek moterims;
- pacientams, turintiems didelę kraujavimo riziką (HBR), taikant dvigubą antitrombotinę terapiją (DAPT) bent 28 dienas;
- pacientams, kuriems nustatyta pakartotinė dvi pažeidų stentuotos vainikinės arterijos stenozė; visiškos lėtinės vainikinės arterijos okliuzijos (apibrėžiamos kaip ilgiau nei 3 mėnesius esančios vainikinės arterijos pažeidos, kai TIMI (thrombolysis in myocardial infarction) rizikos balas lygus 0) ir vainikinės arterijos išsišakojimo pažeidos.

Visais atvejais gydymo pažeidos ilgis turi būti mažesnis nei nominalusis stento ilgis (8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm, 33 mm ar 38 mm), kai etaloninės kraujagyslės skersmuo yra ≥2,00 mm ir ≤4,25 mm.

3.0 PASKIRTIS

„XIENCE PRO™ S“ everolimą išskiriančio vainikinės arterijos stento sistema skirta vainikinės arterijos spindžio skersmeniui padidinti.

4.0 NUMATYTASIS NAUDOTOJAS IR NAUDOTOJO MOKYMAS

Šis prietaisas skirtas naudoti intervencinės kardiologijos gydytojui / intervencinės radiologijos gydytojui / kraujagyslių chirurgui ar kitam gydytojui, kuris yra išmokytas širdies ir kraujagyslių intervencinių metodų širdies kateterizavimo laboratorijoje ar chirurginiame komplekse, naudojant vaizdo įrangą, perkutanes metodikas arba chirurginį pjūvimą ateroskleroziniams susiaurėjimui vainikinėse arterijose gydyti.

5.0 NUMATYTOJI KLINIKINĖ NAUDA

Toliau pateikiama numatytoji klinikinė „XIENCE PRO™ S“ everolimą išskiriančio vainikinės arterijos stento sistemos nauda, esant vainikinių arterijų indikacijoms:

- Pagerėję revaskularizacijos rezultatai, palyginti su medikamentiniu gydymu.
- Pagerėję rezultatai naudojant naujos kartos vaistus išskiriančius stentus, palyginti su kitais perkutaniais vainikinių arterijų intervenciniais (PCI) prietaisais.
- Nedidėja išeminė rizika ir sumažėja didelio kraujavimo rizika („Bleeding Academic Research Consortium“ [BARC] 3–5) naudojant trumpesnę DAPT HBR populiaciją.

6.0 KONTRAINDIKACIJOS

„XIENCE PRO™ S“ everolimą išskiriančio vainikinės arterijos stento sistemos negalima naudoti:

- pacientams, kuriems nustatytas padidėjęs kraujimas arba yra kontraindikacijų everolimui ar struktūriškai susijusiems junginiams, taip pat kuriems diagnozuotas padidėjęs jautrumas stento komponentams (kobaltui, chromui, nikelii, volframui, metakoli polimerui ir fluoro polimerui) arba kontrastinei medžiagai;

- pacientams, kurie po procedūros negali toleruoti gydymo krešėjimą mažinančiais vaistais, įskaitant atšlegią ar padidėjusį jautrumą.

7.0 NUMATOMA PRIETAISO NAUDOJIMO TRUKMĖ

„XIENCE PRO™“ everolimą išskiriančio vainikinės arterijos stento sistema yra medicinos prietaisas, implantuojamas vainikinės arterijos spindžio skersmeniui pagerinti iš dalies arba visiškai užsikimšusiose stenozuotose vainikinėse kraujagyslėse (*de novo* pažeidose ar restenozuotose kraujagyslėse).

Numatomas „XIENCE PRO“[®] everolimą išskiriančio vainikinės arterijos stento sistemos naudojimo laikas yra mažiausiai 10 metų.

„XIENCE PRO“[®] everolimą išskiriantys vainikinės arterijos stentai neskirti pašalinti po implantacijos.

8.0 ĮSPĖJIMAI

- „XIENCE PRO™“[®] everolimą išskiriantis vainikinės arterijos stentas ir įvedimo sistema yra skirti naudoti tik vieną kartą. Nenaudoti pakartotinai, neperdirbti, nesterilizuoti. Žr. gaminto tinkamumo datą, nurodytą ant pakuotės. Pakartotinis naudojimas, perdirbimas ar pakartotinis sterilizavimas gali pakenkti prietaisui ir (arba) įvedimo sistemos konstrukciniam vientisumui ir (arba) sukelti prietaiso gedimą, o tai gali sukelti paciento sužalojimą, ligą ar mirtį. Pakartotinis naudojimas, perdirbimas ar pakartotinis sterilizavimas taip pat gali sukelti prietaiso užteršimo riziką ir (arba) sukelti paciento infekciją ar kryžminę infekciją, įskaitant, be kita ko, infekcinių ligų pereinimą iš vieno paciento į kitą. Užteršus prietaisą ir (arba) įvedimo sistemą, kyla pavojus sužaloti pacientą, jis gali susirgti ar mirti.
- Po procedūros reikia skirti gydymą antitromboticiniais vaistais (žr. *14.1 skyių „Gydymo individualizavimas“*).
- Šio gaminio nerekomenduojama naudoti gydant pacientus, kurie gali nesilaikyti rekomenduojamo gydymo antitromboticiniais vaistais.
- Kadangi naudojant šį prietaisą kyla stento trombozės, kraujagyslių komplikacijų ir (arba) kraujavimo rizika, būtina atsaikingai nuspręsti, kokiems pacientams jis tinkamas.
- Nerekomenduojama gydyti pacientų, kurių pažeida neleidžia iki galo pripūsti angioplastikos balionėlio.
- „XIENCE PRO“[®] everolimą išskiriantis vainikinės arterijos stentas yra padengtas everolimo ir polimero danga per visą implanto stento ilgį.
- Distalinė ir tarpinė prietaiso dalys, balionėlio antgalis ir smailės yra padengtos „HYDROCOAT™“ hidrofiline danga.

Norėdami gauti daugiau informacijos, kaip paruošti ir naudoti šį prietaisą, kad jis veiktų taip, kaip numatyta, žiūrėkite *15.3 skyių „Paruošimas“*. Nesilaikant šioje etiketėje pateiktų įspėjimų, prietaiso dangą gali būti pažeista, todėl gali tecti imtis papildomų veiksmų arba gali įvykti nepageidaujamy reišinių.

9.0 APRIBOJIMAI

Stentą implantuoti gali tik tinkamai įpareigoti gydytojai.

10.0 ATSGARGUMO PRIEMONĖS

10.1 Stento tvarkymas

- Stentą galima implantuoti tik tose ligoninėse, kuriose įmanoma atlikti skubiąvairininių arterijų šuntavimo (CABG) operaciją.
- **Folijos maišelis nėra sterilumo barjeras.** Folijos maišelyje esantis vidinis dėklas (maišelis) yra sterilumo barjeras. **Tik vidinio maišelio turinys turi būti laikomas steriliu. Išorinis vidinio maišelio paviršius NERA sterilus.**
- Kad užtikrintumėte sterilumą, įsitikinkite, jog prieš naudojant nebuvo atidarytas ar pažeistas sterilus vidinės pakuotės barjeras.
- Pasirūpinkite, kad įstumiant, išskleidžiant stentą ir ištraukiant balionėlį būtų valdomas kraujagyslės kateterio galukas. Prieš ištraukdami stento įvedimo sistemą, naudodami fluorskopiją vizualiai įsitikinkite, jog iš balionėlio išlėistas visas oras, kad būtų išvengta kateterio kateterio pasislinkimo į kraujagyslių ir paskesnės arterijos pažeidos.
- Stenkitės neliesti ar kitaip nedeformuoti stento ant balionėlio. Tai ypač svarbu išimant kateterį iš pakuotės, stumiant ant vielinio kreipiklio ir stumiant per besisukantį hemostatinio vožtuvo adapterį ir kreipiamojo kateterio įvorę.
- **Stento nejudinkite, nelieskite ir nelaikykite pirštais**, nes gali būti pažeista stento danga, jis gali būti užterštas arba numostamas nuo įvedimo balionėlio.
- Venkite prietaisą šluostyti sausa marle arba šluostyti per daug, nes taip galite pažeisti prietaiso dangą.
- Prietaiso pirminiam adporojimui nenaudokite alkoholio, antiseptinių tirpalų ar kitų tirpiklių, nes jie gali sukelti nenuspėjamų dangos pokyčių ir turėti įtakos prietaiso eksploataciniams savybėms.
- Nemerkite „XIENCE PRO™“[®] everolimą išskiriančio vainikinės arterijos stento. Žr. instrukcijas *15.3.2 skyriuje „Vielinio kreipiklio spindžių plovimas“*.
- Kad ir atliekamas išankstinis plėtimas, reikia naudoti tinkamo dydžio balionėlį. Antraip stentą įkišti gali būti sunkiau ir gali pasireikšti procedūros komplikacijų.
- Sprendimas iš anksto išplėsti pažeidus vietą naudojant tinkamo dydžio balionėlį turėtų būti priimamas atsivėligiant į paciento ir pažeidus vietos ypatumus. Įrodyta, kad realiomis sąlygomis tiesioginis mažiau suėdintų vainikinės arterijos pažeidų stentavimas toks pat veiksmingas ir saugus, kaip stentavimas iš anksto išplėčiamu iki 28 mm ilgio prietaisu. Jeigu atliktas išankstinis išplėtimas, ribokite išplėtimo PTCA balionėlio ilgį, kad nepažeistumėte kraujagyslės už implantuoto stento ribų.
- Į kraujagyslę stumiamos įvedimo sistemos negalima veikti neigiamu slėgiu. Antraip stentas gali būti numostamas nuo balionėlio.
- Nesukite kateterio daugiau kaip vieną (1) sukį.

- Stento implantavimas gali sukelti kraujagyslės atsiluoksniavimą distaliau ir (arba) proksimaliau stento ir ūminį ir (arba) visišką kraujagyslės užsikimšimą; tokiu atveju gali prireikti papildomos intervencijos (CABG operacijos, tolesnio plėtimo, papildomų stentų implantavimo ar kitokių procedūrų).
- Neišplėstą stentą į kreipiamąjį kateterį galima įtraukti tik vieną kartą. Neišplėsto stento, jeigu jis buvo įtrauktas į kreipiamąjį kateterį, iš naujo įstumti į arteriją negalima. Vėliau stento per kreipiamojo kateterio distalįjį galą įkišti ir traukti negalima, nes traukiant į kreipiamąjį kateterį kyla pavojus pažeisti arba numusti stentą.
- Jeigu ištraukiant neišskleistą vainikinės arterijos stento sistemą bet kurioiu metu pajutimas pasipriešinimas, žr. veiksmus, aprašytus *10.4 skyriuje „Stento / sistemos pašalinimas“*.
- Stento nepleskite, jeigu jis nėra tinkamai įdėtas į kraujagyslę (žr. *10.4 skyrių „Stento / sistemos pašalinimas“*).
- Sistemos, kuri naudojama stentui išskleisti, pripūsto balionėlio skersmuo turi atitikti kraujagyslės skersmenį. Naudojant per didelo skersmens stentą gali plyšti kraujagyslė. Kad stentas visškai išsiplestų, balionėlis turi būti pripūstas iki žemiausios nominaliojo slėgio ribos.
- Neviršykite vardinio sprogimo slėgio (RBP), nurodyto gaminto etiketėje. Pūsdamai stebėkite balionėlio slėgį. Jei slėgis bus didesnis, nei nurodyta gaminto etiketėje, balionėlis gali plyšti ir pažeisti arba įplėsti intimą.
- Nors stento įvedimo sistemos balionėlis yra pakankamai stiprus, kad išplėstų stentą nepažeidamas, žiedinis balionėlio plyšimas distaliau stento ir prieš visaišką į išplėčiant gali lemti balionėlio prisitvirtinimą prie stento, todėl į reikės pašalinti chirurgiškai. Jei plyšta, balionėlį reikia ištraukti ir prireikus per vielinį kreipiklį pakeisti nauju plėtimo kateteriu, kad stentas išsiplestų.
- Stento nepleskite viršydami ribas, nurodytas *15.5 skyriuje „Išskleidimo procedūra“*.
- Kartotinį plėtimą reikia atlikti standžiųjų balionėlių, į veikiant dideliu slėgiu.
- Nevisiškai išplėstas stentas gali pajudėti. Reikia pasirūpinti, kad stento dydis būtų tinkamas, kad išleisus iš balionėlio orą stentas visaišką liestųsi su arterijos sienele. Reikėtų stengtis, kad stentas neliktų nepakankamai išskleistas. Žr. *15.0 skyių „Klinikinio naudojimo informacija“*.
- Implantavus stentą, gali sumažėti šoninės šakos praeinamumas.
- Taikant stento ištraukimo metodus (naudojant papildomus kreipiklius ir (arba) žnyplės) kyla pavojus sukelti papildomą vainikinių kraujagyslių ir (arba) kraujagyslių priegios vietos traumą. Galimos įvairios komplikacijos, pvz., kraujavimas, hematoma arba pseudoaneurizma.
- Jei gydote kelias tos pačios kraujagyslės pažeidas, iš pradžių stentuokite distalinę, o tik tada proksimalinę pažeidą. Stentuojant tokia tvarka galima išvengti poreikio prasiskverbti per proksimalųjį stentą implantuojant distalųjį stentą ir sumažinti proksimaliojo stento numostymo riziką.
- Įsitikinkite, kad stentuota sritis apima visą pažeidos / prapjovimo vietą ir kad tarp stentų nėra tarpų.
- Kai reikia kelių vaistų išskiriantį stentą, reikia naudoti panašios identiškus stentus (pvz., „XIENCE™“ everolimą išskiriančio vainikinio stento sistemas su suidentisku kobalto ir chromo stento substratu ir identiška vaistą išskiriančia polimerine danga). Operacija su keliais vaistais išskiriančiais stentaais arba vaistu padengtais stentaais neverfinta, todėl jos reikia vengti. Implantuojant iš skirtingų metalų pagamintus stentus taip, kad jie galėtų liestis, gali suintensyveti korozija *in vivo*, nors *in vitro* korozijos bandymai rodo, kad naudojant L-605 kobalto ir chromo lydinio stentus kartu su 316L nerūdijančiojo plieno lydinio stentaais korozija neintensyvesnė.
- Vaisto ir polimero poveikio pacientui dydis tiesiogiai susijęs su implantuotų stentų skaičiumi. Pacientui galima implantuoti iki keturių „XIENCE PRO“[®] everolimą išskiriantį vainikinės arterijos stentų ar kitų everolimą išskiriantį vainikinės arterijos stentų iš „XIENCE“ grupės (t. y. „XIENCE V™“, „XIENCE PRIME™“, „XIENCE Xpedition™“, „XIENCE Alpine™“, „XIENCE Sierra™“ ir „XIENCE Skypoint™“) ≤38 mm, atsivėligiant į gydymą kraujagyslių skaičių ir pažeidų ilgį. Pacientams, kuriems stentavimas atliekamas teikiant skubiąją pagalbą, bus implantuota papildomų „XIENCE“ grupės stentų. Naudojant kelis „XIENCE“ grupės stentus, pacientas gaus didesį vaisto ir polimero kiekį.
- „XIENCE PRO“[®] stentų naudojimo pacientams, kuriems prieš tai buvo atliktos brachiterapijos procedūros siekiant ištaisyti tikslinę pažeidą arba taikytą brachiterapiją gydant restenozę „XIENCE PRO“[®] stentaais, saugumas ir efektyvumas nenustatytas. Kraujagyslių brachiterapija ir implantuotas „XIENCE PRO“[®] stentas keičia arterinę remoduliaciją. Galimas suėdėtis abiejų šių gydymo formų poveikis arterinei remoduliacijai nežinomas.

10.3 Naudojimas kartu atliekant kitas procedūras

- Nors kraujagyslei paruošti esant suėdėtoms pažeidoms gali prireikti įvairių mechaninių aterektomijos prietaisų, „XIENCE PRO“[®] stentų saugumas ir veiksmingumas klinikiuose tyrimuose oficialiai nenustatytas naudojant aterektomijos prietaisus (krypinčius aterektomijos kateterius, rotacinius aterektomijos kateterius) arba lazerinius angioplastikos kateterius.

10.4 Stento / sistemos pašalinimas

Stento įvedimo sistemos išėmimas prieš išskleidžiant stentą

- Jei prieš išskleidžiant reikia išimti stento įvedimo sistemą, įsitikinkite, kad kreipiamasis kateteris yra tuo pačioje ašyje, kaip ir stento įvedimo sistema, ir atsargai įtraukite stento įvedimo sistemą į kreipiamąjį kateterį. Jeigu traukiant stentą į kreipiamąjį kateterį kurio nors metu pajutamas neįprastas pasipriešinimas, stento įvedimo sistemą ir kreipiamąjį kateterį reikia ištraukti kaip vieną prietaisą. Tai darykite tiesiogiai stebėdami fluorskopu.
- **Stento įvedimo sistemos / išplėsto balionėlio ištraukimas iš išskleisto stento**
 1. Pripūtimo prietaisu sudarę neigiamą slėgį, išleiskite iš balionėlio orą. Didesniam ir ilgesniam balionėliui subliūksiti gali prireikti daugiau laiko (iki 30 sekundžių) nei mažesniam ar trumpesniam balionėliui. Stebėdami fluorskopu įsitikinkite, kad balionėlis subliūškęs, ir palaikute dar 10–15 sekundžių.
 2. Pripūtimo prietaise nustatykite neigiamą arba neutralų slėgį.
 3. Stabilizuokite kreipiamojo kateterio padėtį ir jį pritvirtinkite. Vielinį kreipiklį stumkite per stento segmentą.
 4. Atsargiai, iš lėto ir naudodami tolygią jėgą ištraukite stento įvedimo sistemą / išplėstą balionėlį.
 5. Uždarykite besisukantį hemostatinį vožtuvą.

Pastabos.

- 1) Jeigu iš išplėsto stento ištraukdami kateterį pajuntate pasipriešinimą, balionėlio įtraukimui pagerinti atlikite tokius veiksmus:
 - o Vėl pripūskite į balionėlį oro iki nominaliojo slėgio, išleiskite orą ir pakeiskite slėgį neutraliu.
 - o Pakartokite 1–5 punktuose nurodytus veiksmus.
- 2) Iš išskleisto stento sėkmingai ištraukę balionėlį ir kurio nors metu pajutę kokiį nors pasipriešinimą traukiant stento įvedimo sistemą arba išplėstą balionėlį į kreipiamąjį kateterį, ištraukite visą sistemą kaip vieną prietaisą.
- Nesilaikant šių nurodymų ir (arba) kišant į traukiant įvedimo sistemą jėga, stentas ir (arba) įvedimo sistemos komponentai gali atitrūkti arba sugesti.
- Jeigu būtina išlaikyti vielinio kreipiklio padėtį, kad arteriją / pažeidą būtų galima pasiekti vėliau, vielinį kreipiklį palikite, o visus kitus sistemos komponentus ištraukite.

10.5 Po implantacijos naudojama priemonė

- Jeigu per naujai išskleistą stentą reikia įstumti vielinį kreipiklį, balionėlį, įvedimo sistemą arba vaizdinio tyrimo kateterį, būkite ypač atsargūs, kad nedeformuotumėte stento geometrijos.
- Dėl pakartotinės stenozės gali prireikti vėl plėsti arterijos segmentą, kuriame yra stentas. Ilgalaikiai įdėjus pakartotinai išplėtus stentus šiuo metu nežinomi.
- Jei pacientui reikia atlikti vaizdų gavimą, žr. *10.10 skyių „Informacija apie magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) saugumą“*.

10.6 Naudojimas specialiose populiacijos grupėse

10.6.1 Nėštumas

C nėštumo rizikos kategorija: žr. *10.7.4 skyių „Nėštumas“*. Tinkamų everolimo ar „XIENCE PRO“[®] stentų tyrimų nėščiosioms neatlikta. Poveikis besivystančiam vaisiui neįtirtas¹. Nėščioms moterims ar apvaisinti moterį ketinančioms vyrams šis gaminytis neturėtų. „XIENCE PRO“[®] stentą nėščiosioms galima naudoti tik tuo atveju, jeigu galima stento nauda didesnė už galimą riziką.

10.6.2 Laktacija

Žr. *10.7.5 skyių „Laktacija“*. Nežinoma, ar everolimas išsiskiria į motinos pieną. Ar nutraukti žindymą prieš implantuojant stentą, reikia nuspręsti atsivėligiant į stento svarbą motinai.

10.6.3 Naudojimas vaikams

„XIENCE PRO“[®] everolimą išskiriančio vainikinių arterijų stentų saugumas ir veiksmingumas vaikams nebuvo nustatytas.

10.7 Vaistų tarpusavio sąveika

10.7.1 Sąveika su vaistais arba kitomis medžiagomis

Everolimas intensyviai metabolizuojamas citochromo P4503A4 (CYP3A4) žarnyno sienelėje bei kepenyse ir yra nešliko P glikoproteino (Pgp) substratas. Todėl everolimo absorbcijai ir vėlesniam šalimui įtakos gali turėti vaistai, kurie veikia CYP3A4 ir Pgp mechanizmus. Žinoma, kad keletas vaistų veikia everolimo metabolizmą, tačiau gali pasireikšti ir sąveika su kitais vaistais.

Oficialių vaistų sąveikos tyrimų su „XIENCE PRO“[®] stentu neatlikta, nes iš stento išskiriamu everolimo poveikis yra ribotas. Todėl priimant sprendimą dėl „XIENCE PRO“[®] stento implantavimo pacientui, vartojančiam vaistą, kurio sąveika su everolimu žinoma, arba nusprendus tokiu vaistu pradėti gydymą pacientui, kuriam neseniai implantuotas „XIENCE PRO“[®] stentas, reikia deramai įvertinti galimą sisteming ir vietinę vaistų sąveiką kraujagyslės sienelėje.

Geriamasis everolimas, be kita ko, gali sąveikauti su tokiais vaistais ar maisto produktais kaip:

- CYP3A4 / P glikoproteino izofermento inhibitoriai
 - o vaistais nuo grybelio (pvz., flukonazoliu, ketokonazoliu, itraconazoliu, pozakonazoliu, vorikonazoliu);
 - o makrolidų grupės antibiotikais (pvz., eritromicinu, klaritromicinu, telitromicinu);
 - o kalcio kanalų blokatoriais (pvz., verapamilu, nikardipinu, diltiazemu);
 - o proteazės inhibitoriais (pvz., ritonaviru, atazanaviru, sakvinaviru, darunaviru, indinaviru, neflavinu, amprenaviru, fosamprenaviru);
 - o kitais (pvz., ciklosporinu, nefazodonu, cisapridu, metoklopramidu, bromokriptinu, cimetidinu, danazoliu, sildenafilu, terfenadinu, astemizoliu, greifritu / greifritu / sultrimis, digoksinu).
- CYP3A4 / P glikoproteino izofermento induktoriai
 - o antibiotikais (pvz., rifampicinu, rifabutinu, ciprofloksacinu, ofloksacinu);
 - o vaistais nuo traukulių (pvz., karbamazepinu, fenobarbitaliu, fentoinu);
 - o nenukeudžiniams atvirktinės transkriptazės inhibitoriais (pvz., efavirenzu, nevirapinu);
 - o gliukokortikoidais (pvz., deksametazonu, prednizonu, prednizolonu);
 - o HMGoCo reduktazės inhibitoriais (pvz., simvastatinu, lovastatinu);
 - o kitais (pvz., paprastųjų joniųjų preparatais).

Daugiau informacijos apie vaistų sąveiką ieškokite naujasiame everolimo vaisto lapelyje¹.

10.7.2 Galimas imuninę sistemą slopinantis poveikis

Everolimas, „XIENCE PRO“[®] stento veikioji medžiaga, sukelia imuninę sistemą slopinantį poveikį. „SPIRIT“ ir „XIENCE“ grupės klinikiuose tyrimuose imuninės sistemos slopinimo atvejų neužregistruota. Tačiau pacientams, kuriems vieno metu implantuoti keli „XIENCE PRO“[®] stentai, everolimo sisteminė koncentracija trumpam laikui gali pasiekti imuninę sistemą slopinantį lygį, ypač pacientams, kuriems diagnozuotas kepenų nepakankamumas arba kurie vartoja vaistus, slopinančius CYP3A4 arba P glikoproteiną. Todėl reikia deramai apsarstyti dėl paciento, kurio vartoja kitus imunosupresantus arba kuriems kyla imuninės sistemos slopinimo rizika.

10.7.3 Galimas lipidų kiekį didinantis poveikis

Geriamojo everolimo vartojimas pacientams, kuriems implantuotas inkstų transplantatas ir yra pažengusi inksto ląstelių karcinoma, siejamas su padidėjusiu cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujo serume, kad kuriais atvejais dėl to prireikė gydymo. Toks su doze susijęs poveikis buvo pastebėtas ilgą laiką skiriant tiek mažą, tiek didelę dozę. Tikėtina, kad naudojant pagal naudojimo indikacijas sisteminis everolimo, išskiriamas „XIENCE PRO“[®] stento, koncentracijos poveikis bus reikšmingai mažesnis už įprastai pasireiškiantį pacientams, kuriems atlikta transplantacija. Padidėjusios cholesterolio ir trigliceridų koncentracijos serume nebuvo pastebėtos klinikiuose „SPIRIT“

¹ „Certican“ JK SmPC, „Afinitor“ JK SmPC, „Votubia“ JK SmPC, „Afinitor“ JAV Ženklinimas ir „Zorress“ JAV Ženklinimas. Naujaisiu šių preparatų charakteristikų santraukų (angl. „summary of product characteristics“, SmPC) ir etkečių ieškokite svetainėse www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu ir www.fda.gov.

„XIENCE“ grupės tyrimuose. Geriamojo everolimo vartojimas kartu su ciklosporinu buvo siejamas su padidėjusia cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje serume.

10.7.4 Nėštumas

C nėštumo rizikos kategorija: tinkamų everolimo ar „XIENCE PROS“ stento tyrimų nėra, todėl nėštumas laikomas neįvertintu.

Poveikis besivystančiam vaisiui neįvertintas. Panašaus stento „XIENCE V“ poveikis prenataliniam ir postnataliniam žiurkų vystymuisi nesiskyrė nuo kontrolinių (žr. 10.8 skyrį „Kancerogeniškumas, genotoksiškumas ir toksinis poveikis reprodukcijai“). Gyvūnams šeriant 0,1 mg/kg ar didesnes geriamojo preparato dozes, everolimas sukėlė toksinį poveikį reprodukcijai, įskaitant embriotoksiinį ir toksinį poveikį vaisiui.

Veiksmingą kontracepciją rekomenduojama pradėti prieš implantuojant „XIENCE PROS“ stentą ir tęsti visus metus po implantacijos. Nors gaminyje nėra kontraindikuočių, šiuo metu rizika ir poveikis reprodukcijai nežinomi.

10.7.5 Laktacija

Nežinoma, ar everolimas išsiskiria į motinos pieną. Everolimo farmakokinetikos ir saugumo rodikliai kūdikiams nenustatyti. Dėl šios priežasties motinos turi būti informuojamos apie galimas rimtas nepageidaujamas everolimo reakcijas žindomiems kūdikiams. Prieš implantuojant „XIENCE PROS“ stentą reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar atlikti alternatyviąją procedūrą.

10.8 Kancerogeniškumas, genotoksiškumas ir toksinis poveikis reprodukcijai

„XIENCE PROS“ stento kancerogeniškumas, genotoksiškumas ir toksinis poveikis reprodukcijai buvo įvertintas; tačiau ilgalaikiai kancerogeniškumo ir teratologijos tyrimai buvo atlikti su panašiu „XIENCE V“ stentu. Toliau aprašyti „XIENCE V“ stento tyrimo rezultatai yra tokie, kad „XIENCE PROS“, everolimą išskiriančio vainikinių arterijų stento sistemos, stentui dėl panašaus stento dizaino, tiekimo sistemos medžiagų ir identiškos stento dengimo technologijos.

Buvo atliktas 26 savaičių kancerogeniškumo tyrimas siekiant įvertinti galimą kancerogeninį „XIENCE V“ stentų, implantuotų po ad transgeninėms pelėms, poveikį. Per tyrimą nepastebėta jokių nenormalių klinikinių reiškinių, kurie tiriamojamei grupėje rodytų kancerogeninį poveikį („XIENCE V“ stentas). Tiriamojamei grupėje padidėjusio neoplastinių pažeidimų dažnio, palyginti su neigiamos kontrolės grupe, nepastebėta. Tačiau teigiamos kontrolės ir eksperimentinės teigiamos kontrolės grupės užregistruotas pastebimas neoplastinių pažeidimų dažnio padidėjimas, palyginti su tiriamąja ar neigiamos kontrolės grupe. Remiantis šio tyrimo rezultatais, nepanašu, kad „XIENCE V“ stentas būtų kancerogeniškas, kai implantuojamas transgeninėms pelėms 26 savaitėms.

Genotoksiškumo tyrimai buvo atlikti naudojant „XIENCE V“ stentą žinduolių ląstelėse ir bakterijose. Šiuose tyrimuose tirtos genų mutacijos bakterijose („Ames“ testas), genų mutacijos žinduolių ląstelėse (chromosomų aberacija), atliktas klastogeniškumo testas žinduolių ląstelėse ir žinduolių eritrocitų mikrobranduolių tyrimas. Remiantis šių tyrimų rezultatais, „XIENCE V“ stentas nėra genotoksiškas.

Be to, buvo atliktas toksiškumo reprodukcijai (teratologinis) tyrimas su Sprague-Dawley žiurkių patelėmis. „XIENCE V“ stentas neturėjo įtakos Sprague-Dawley žiurkių patelių vaisiungimui ar reprodukciniams pajėgumams. Statistinio skiriasi tarp tiriamojamo (XIENCE V) stento) ir kontrolinės sistemos nebūvo vertinant pagal bet kurį iš įvertintų parametrų. Tiriamausi gaminyje neturėjo įtakos vados dydžiui ir nepapildino negimuso vaisiaus (in utero) mirtingumo. Be to, šiame tyrime „XIENCE V“ stentas jauniškiams nesukėlė jokio toksinio poveikio reprodukcijai.

10.9 Ribojamos medžiagos

Šio prietaiso vieno ar kelių komponentų sudėtyje yra šių medžiagų, kurios apibūdinamos kaip CMR 1B klasės, kai jų koncentracija yra didesnė nei 0,1 % masės:

kobalto, „Chemical Abstracts Service“ (CAS) Nr. 7440-48-4, EB Nr. 231-158-0.

Turimi moksliniai duomenys rodo, kad medicinos prietaisai, pagaminti iš kobalto ir nerūdijančio plieno lydinio, kurių sudėtyje yra kobalto, nepaדיdina vėžio ar nepageidaujamo poveikio reprodukcijai rizikos.

10.10 Informacija apie magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) saugumą

Iš klinikinių tyrimų parodė, kad pavienio „XIENCE PROS“ stento ar persidengiančių stentų iki 71 mm ilgio naudojimas MR aplinkoje yra santykinai saugus (MRT sąlyginis). Pacienta, kuriam implantuotas šis prietaisas, galima skenuoti MR sistemoje šiomis sąlygomis:

- 1,5 ar 3 teslų statinis magnetinis laukas
- Maksimalus gradiento kitimo lygis yra 200 T/m/s ašiai
- Didžiausias erdvinis gradiento laukas yra 3 000 g/cm (30 T/m)
- MRT sistemos parodyta didžiausia viso kūno vidutinė savitosios sugerties sparta (angl. „specific absorption rate“, SAR) – 2,0 W/kg (įprastu darbinio režimu)

Laikantis pirmiau nurodytų skenavimo sąlygų „XIENCE PROS“ stento maksimalus temperatūros padidėjimas po nepertraukiamo 15 minučių trukmės skenavimo turėtų būti mažesnis nei 4,5 °C.

Iš klinikiniuose tyrimuose pastebėta, kad vaizde matomas prietaiso sukeltas artefaktas didžiausias maždaug 6 mm nuo „XIENCE PROS“ stento, kai naudojama gradiento aidas arba sunkinio aidas impulsų seka ir 3 teslų MRT sistema.

Šioje MRT aplinkoje „XIENCE PROS“ stentas neturėtų judėti. Ikiklinikinių tyrimų, skirtų stento vietos patikrui ar išilimo galimybei esant stipresniam nei 1,3 teslų laukui įvertinti, neatlaika. MRT, kai magnetinio lauko stipris yra 1,5 arba 3 teslos, gali būti atliktas iš karto po „XIENCE PROS“ stento implantacijos.

11.0 GALIMI NEPAGEIDAUJAMI REIŠKINIAI

Nepageidaujami reiškiniai, kurie gali būti susiję su PCI gydymosiomis procedūromis ir stento naudojimui natūraliose vainikinėse arterijose, nurodyti toliau (sąrašas negalutinis):

- Alerginė reakcija ar padidėjęs jautrumas lateksui, kontrastinei medžiagai, anestetikai, prietaiso medžiagoms (kobaltui, chromui, nikelui, volframui, metakrilo ir fluoro polimerui) ir reakcija į vaistus (everolimą, antikoagulantus ar antitrombotinius vaistus)
- Prieigos prie kraujagyslių komplikacijos, dėl kurių gali prireikti perpylimo arba kraujagyslių gydymo, tarp jų:
 - o kateterio vietos reakcijos;
 - o kraujavimo komplikacijos (ekchimozę, šlaپیavimas, hematoma, hemoragija, retroperitoninis kraujavimas);
 - o arterioveninė fistulė, pseudoaneurizma, aneurizma, praplovimas, pradūrimas / plyšimas;
 - o embolija (oro, audinio, plokštelės, trombozinės medžiagos ar prietaiso);

- o periferinių nervų sužalojimas;
- o periferinė išemija.
- Vainikinių arterijų komplikacijos, dėl kurių gali prireikti papildomos intervencijos, tarp jų:
 - o visiškas arterijos užkimsimas arba staigus užsivėrimas;
 - o arterioveninė fistulė, pseudoaneurizma, aneurizma, praplovimas, pradūrimas / plyšimas;
 - o audinio prolapsas / plokštelės paslinkimas;
 - o embolija (oro, audinio, aprašų, trombozinės medžiagos ar prietaiso);
 - o vainikinės arterijos ar stento trombozė (ūminė, poūmė, vėlyva, labai vėlyva);
 - o stenozė arba pakartotinė stenozė.
- Perikardinės komplikacijos, dėl kurių gali prireikti papildomos intervencijos, tarp jų:
 - o širdies tamponada
 - o perikardo eksudacija
 - o perikarditas
- Širdies aritmijos (įskaitant nespecifinius širdies laidumo sutrikimus, prieširdžių ir skilvelių aritmijas)
- Širdies išemijos būklės, tarp jų:
 - o miokardo išemija;
 - o miokardo infarktas (įskaitant ūminį);
 - o vainikinių arterijų spazmas;
 - o nestabili arba stabili krūtinės angina.
- Insultas / ūmus smegenų kraujotakos sutrikimas (CVA) arba praeinantį smegenų išemijos priepuolį (TIA)
- Sisteminiai organų sutrikimai:
 - o širdies ir kvėpavimo sustojimas;
 - o širdies sutrikimas;
 - o širdies ir plaučių sutrikimas (įskaitant plaučių edemą);
 - o inkstų veiklos sutrikimas / nepakankamumas;
 - o šokas.
- Kraujavimas
- Kraujo ląstelių sutrikimai (įskaitant heparino sukeltą tromboticopeniją (angl. „heparin induced thrombocytopenia“ (HIT))
- Hipertenzija / hipertenzija
- Infekcija
- Pykinimas ir vėmimas
- Smarkus širdies plakimas, svaigulys, apalpinimas
- Krūtinės skausmas
- Karščiavimas
- Skausmas
- Mirtis

Su kasdieniu everolimo vartojimu nuo 1,5 mg iki 10 mg dozėmis susiję nepageidaujami reiškiniai

aprašyti preparato charakteristikų santraukoje ir vaisto registracijos sąlygų dokumente¹. Toliau apibūdinta rizika apima numatomus nepageidaujamus reiškinis, svarbius širdies ligomis sergantiems pacientams, išvardytus everolimo etikečių ir preparato charakteristikų santraukose pateiktose kontraindikacijų, išėjimų ir atsargumo priemonių punktuose ir (arba) nustatytus ≥10 % dažnių per klinikinius tyrimus, kai geriamasis everolimas vartojamas pagal įvairias indikacijas. Išsamesnės informacijos ir ne tokių dažnų nepageidaujamų reiškinii išeikokite vaistinio preparato charakteristikų santraukose (SmPC) ir etikečių¹.

• Pilvo skausmas

• Anemija

• Angioedema (rizika didėja vartojant vienu metu su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais)

• Arterijų trombozės reiškiniai

• Kraujavimas ir koagulopatija (įskaitant hemolizinį ureminį sindromą (HUS), trombine tromboticopeniję purpurą (TTP) ir trombinę mikroangiopatiją; rizika didėja kartu vartojant ciklosporiną)

• Vidurių užkietėjimas

• Kosulys

• Cukrinis diabetas

• Viduriavimas

• Dispnėja

• Toksinis poveikis embrionui arba vaisiui

• Eritema

• Eritroderma

• Galvos skausmas

• Kepenų arterijos trombozė (angl. „hepatic artery thrombosis“, HAT)

• Kepenų sutrikimai (įskaitant hepatitą ir gelta)

• Padidėjęs jautrumas everolimo aktyviajai medžiagai ar kitiems rapamicino derivatams

• Hipertenzija

• Infekcija (bakterinė, grybelinė, virusinė ar pirmuonių, įskaitant oportunistinių sukėlėjų sukeltas infekcijas). Su polimos virusu susijusi neinfekcinė (PVLN), su JC virusu susijusi progresinė daugininė leukoencefalopatija (PML), mirtinos infekcijos ir sepsis, užkūsti pacientams, gydytiems geriamuoju everolimu.

• Inkstų sutrikimai ir vėny trombozė

• Laboratorinių tyrimų rezultatų pokyčiai (padidėjęs kreatinino serume kiekis, proteinurija, hipokalemija, hiperkalemija, hiperglikemija, dislipidemija, įskaitant hipercholesterolemiją ir hipertrigliceridemiją, nenormalūs kepenų funkcinių testų rezultatai, sumažėjęs hemoglobino, limfocitų, neutrofilų ir trombocitų kiekis)

• Limfoma ir odos vėžys

• Vyrų nevaisingumas

• Nereguliarūs menstruacijos

• Pykinimas

• Nefrotoksinis poveikis (kartu su ciklosporinu)

• Ne infekcinis pneumonitas (įskaitant intersticinę plaučių ligą)

• Burnos išopėjimas

• Skausmas

• Pankreatitas

• Perikardo eksudacija

• Periferinė edema

• Pleuros eksudacija

• Pneumonija

• Pireksija

• Bėrimas

• Inkstų nepakankamumas

• Viršutinių kvėpavimo takų infekcija

• Šlapimo takų infekcija

• Venų tromboembolija

• Vėmimas

• Žaizdų gijimo komplikacijos (įskaitant žaizdos infekciją ir limfocelę)

12.0 PRANEŠIMAS APIE NEPAGEIDAUJAMUS REIŠKINIS

Naudotojas ir (arba) pacientas turėtų pranešti gamintojui ir Europos valstybės narės, kurioje yra naudojotas ir (arba) pacientas, kompetentingoms institucijoms apie visus rimtus įvykius, susijusius su „XIENCE PRO“[™] everolimą išskiriančio vainikinės arterijos stento sistema.

13.0 SAUGUMO IR KLINIKINIŲ CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Šio prietaiso saugumo ir klinikinių charakteristikų (SSCP) santrauką galima rasti adresu <https://ec.europa.eu/tools/edumed>; leidusios leidėms prietaisą naudoti, „bazin UI-DI-DF“, pateiktą 1-1 lentelėje. Čia galima rasti SSCP dokumentą, pateiktą, kai buvo paleista Europos medicinos priemonių duomenų bazė (EUDAMED).

14.0 PACIENTŲ ATRAUKA IR GYDYMAS

14.1 Gydymo individualizavimas

Prieš naudojant „XIENCE“[™] EECSS grupės prietaisą, reikia apsvairstyti riziką ir naudą kiekvienam pacientui. Sprendžiant, ar pacientą galima gydyti naudojant šią sistemą, reikia atsižvelgti į g gydymo antitromboticinius vaistus riziką. Ypač atsaingai reikia apsvairstyti tokio gydymo laikymą pacientams, kurie pastaruoju metu sirgo ūminiu gastritu arba pepsine opalige.

Antitrombotiniai vaistai turėtų būti vartojami kartu su „XIENCE“ EECSS, vadovaujantis „American College of Cardiology“, „American Heart Association“ ir „Society for Cardiovascular Angiography and Interventions“ (ACC / AHA / SCAI), taip pat „European Society of Cardiology“ (ESC) galėrimis. Spėsdami, ar skirti pacientams specifinį gydymą antitromboticinius vaistais / antikoagulantais, bendrosios praktikos gydytojai turi atsižvelgti į informaciją apie „XIENCE“ stentų naudojimo klinikinę patirtį, naujausią literatūrą apie vaistus išskiriančius stentus, suolaikines rekomendacijas ir individualius paciento poreikius.

Rekomenduojama laikytis galiojančių dvigubos antitrombotinės terapijos (DAPT) nutraukimo gairių. Sprendimą pertraukti ar nutraukti DAPT prima gydantis gydytojas, įvertinęs individualią paciento būklę. Dveju metu trukmės „XIENCE“ vainikinių arterijų prietaisai klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad po vieno mėnesio nuo „XIENCE“ vainikinės arterijos stento implantavimo dienos netikėtai pertraukus arba nutraukus DAPT stento trombozės atvejų skaičius išlieka nedidelis, tačiau stento trombozės rizika nepadidėja. Be to, naudojant „XIENCE“ stentų grupę nustatyti maž stento trombozės dažniai per 1–6 mėnesius HBR sergantiems pacientams, kuriems DAPT taikoma 1 mėnesį (bent 28 dienas) po PCI.

Labai svarbu, kad pacientas laikytųsi rekomendacijų dėl po procedūros taikytino gydymo antitromboticinius vaistais. Per anksti nutraukus skirtą antitrombotinių vaistų vartojimą gali padidėti trombozės, miokardo infarkto arba mirties rizika. Jeigu planuojamas chirurginės arba odontologinės procedūros, dėl kurių reikia kuo anksčiau nutraukti antitrombotinių vaistų vartojimą, prieš atliekant perkutantinę vainikinių arterijų intervenciją (PCI) gydytojas ir pacientas turi atidžiai apsvairstyti, ar PCI atvejį vaistus išskiriančio stento implantavimas ir su tuo susijęs rekomenduojamas gydymas antitromboticinius vaistais yra tinkamas pasirinkimas. Atlikus PCI rekomenduojamas chirurginės arba odontologinės procedūros rizika ir nauda turi būti vertinamos atsižvelgiant į galimą riziką, susijusią su pirmalaikiu gydymo antitromboticinius vaistais nutraukimu.

Pacientus, kuriems reikia anksčiau nutraukti gydymą antitromboticinius vaistais dėl reikšmingo aktyvaus kraujavimo, būtina atidžiai stebėti dėl širdies veiklos sutrikimų ir padėčiai stabilizavusis vėl kuo greičiau gydytojo sprendimu tęsti gydymą antitromboticinius vaistais.

15.0 KLINIKINIO NAUDOJIMO INFORMACIJA

15.1 Prieš naudojant atliekama apžiūra

1. Prieš atidarydami atidžiai patikrinkite sterilų pakuotę ir patikrinkite, ar nepažeistas sterilumo barjeras. Nenaudokite, jei pažeistas sterilios pakuotės vientisumas.
2. Nenaudokite praėjus tinkamumo datai.
3. Atplėskite folijos maišelį ir išimkite vidinį maišelį.

Pastaba. Išorinis vidinio maišelio paviršius NĖRA sterilus. Atidarykite vidinį maišelį ir padėkite arba nuleiskite gaminį į sterilų lauką, naudodami aseptinę techniką.

Prieš naudodami „XIENCE PRO“[™] EECSS, atsargiai išimkite sistemą iš pakuotės ir patikrinkite, ar ji nesulinkusi, nelenkta ar kitaip nesugadinta. Patikrinkite, ar stentas neišlenkia už rentgenokontrastinių balionėlių žymeklių. Jei pastebėsite defektų, nenaudokite. Stento nejudinkite, nelieskite ir nelaikykite pirštais, nes gali būti pažeista stento dangą, jis gali būti užterštas arba nustumtas nuo įstūtimo balionėlio.

Pastaba. Jei kurio nors metu naudojant „XIENCE PROS“ EECSS sulenkimas ar įlenkimas proksimalinis nerūdijančio plieno instrumentas, kateterio nebenaudokite.

15.2 Reikiamos medžiagos

- Tinkama arterijos mova.
- Tinkamas (-) kreipiamasis (-ieji) kateteris (-iai)
- 2 ar 3 švirkštai (10–20 cc)
- 1 000 u/500 cc heparinuozito fiziologinio tirpalo (HepNS)
- Tinkamo mažo laukinio skersmens besisukantis hemostatinis vožtuvas (0,096 colio [2,44 mm])
- 0,36 mm (0,014 in) x 175 cm (mažiausias ilgis) vielinis kreipiklis
- Sukimo prietaisas
- Vėlinio kreipiklio įvediklis
- Kontrastinis tirpalas, atskiestas fiziologiniu tirpalu santykiu 1:1
- Pripūtimo prietaisas
- Tinkamo dydžio iš anksto išplečiamas angioplastikos balionėlis
- Tinkamo dydžio standus išplėstas angioplastikos balionėlis
- Trikyptis čiupas
- Tinkami antikoagulantai ir antitrombotiniai vaistai

15.3 Paruošimas

15.3.1 Išėmimas iš pakuotės

Pastaba. Folijos maišelis nėra sterilumo barjeras. Folijos maišelyje esantis vidinis dėklas (maišelis) yra sterilumo barjeras. Tik vidinio maišelio turinys turi būti laikomas sterilu. Išorinis vidinio maišelio paviršius NĖRA sterilus.

1. Atsargiai išimkite įvedimo sistemą iš apsauginio vamzdelio, kad galėtumėte ją paruošti. Kai naudojate greitojo keitimo (angl. „rapid exchange“, RE) sistemą, išėmimo metu nusenkite arba nelieskite hipovamzdelio.

2. Nuimkite gaminio spaudiklį ir apsauginę stento movą suėmę kateterį tiesiog proksimaliai prie stento (ties proksimaline balionėlio sukimo vieta), o kita ranka suminkite stento apsaugą ir distaliai į atsargiai išimkite. Jei išimant gaminio įtvarą ir stento movą juntamas neprastas pasipriešinimas, nebenaudojate šio gaminio ir pakeiskite jį kitu. Laikykitės nepanaudojto gaminio grąžinimo tvarkos.

15.3.2 Vėlinio kreipiklio spindžių plovimas

1. Vėlinio kreipiklio spindį plaukite HepNS, kol skystis ims tekėti iš vėlinio kreipiklio įrantos.

Pastaba. Plaudami vėlinio kreipiklio spindį nejudinkite stento, nes stentas gali nusimauti nuo balionėlio.

15.3.3 Įvedimo sistemos paruošimas

- Paruoškite pripūtimo prietaisą / švirkštą su praskiesta kontraste terpe.
- Pripūtimo prietaisą / švirkštą prijunkite prie čiaupo; čiaupą prijunkite prie prietaiso pripūtimo angos. Nelenkystikite gaminio hipovamzdelio, prijungiamo prie pripūtimo prietaiso / švirkšto.
- Įvedimo sistemą laikykite vertikaliai galiuku žemyn.
- Atsukite įvedimo sistemos čiaupą; 30 sekundžių traukite, kol susidarys neįėjamas slėgis, pasukli ateiskite ir palaukite, kol slėgis taps neutralus. Tada pripilkite kontrastinio tirpalo.
- Užsukite įvedimo sistemos čiaupą; iš pripūtimo prietaiso / švirkšto visiškai pašalinkite orą.
- Kartokite 3–5 veiksmus, kol visiškai pašalinsite orą. Jeigu yra burbuliuku, gaminio nenaudokite.
- Jeigu naudojote švirkštą, prie čiaupo prijunkite paruoštą pripūtimo prietaisą.
- Atsukite įvedimo sistemos čiaupą.
- Palikite neutralioje padėtyje.

Pastaba. Į kraujagyslę stumiamas įvedimo sistemos neturi veikti neįėjamas slėgis. Antraip stentas gali būti nustumtas nuo balionėlio.

Pastaba. Jei instrumente pastebite orą, pakartokite 15.3.3 skyriuje „Įvedimo sistemos paruošimas“ nurodytus 3–5 veiksmus, kad stentą pavytų išplėsti tolygiai.

15.4 Įvedimo procedūra

- Pagal standartinę praktiką paruoškite kraujagyslės prieigos vietą.
- Sprendimas išplėsti pažaidos vietą naudojant tinkamo dydžio balionėlį turėtų būti priimamas remiantis paciento ir pažaidos vietos ypatumais. **Jeigu atitiktas išankstinis išplėtimas**, ribokite išplėtimo PTCA balionėlio ilgį, kad nepažeistumėte kraujagyslės už „XIENCE PROS“ stento ribų.
- Jei pažaidos ilgis, pritaikykite stento dydį pagal labiausiai distalinės kraujagyslės dalies skersmenį.

Pastaba. Jei renkatės vieną iš dviejų stento skersmens verčių sunkioms pažaidoms gydyti, pasirinkite ir išplėskite mažesnio skersmens stentą. Atlikite informaciją rašide gaminio etiketėje.

- Prietaise, prijungtame prie įvedimo sistemos, išlaikykite neutralų slėgį. Kuo plačiau atverkite besisukančią hemostatinį vožtuvą.
- Įvedimo sistemą užmaukite ant proksimalinės vėlinio kreipiklio dalies, vėlinio kreipiklio padėį išlaikydami tikslinės pažaidos vietoje.
- Įvedimo sistemą atsargiai stumkite į kreipiamąjį kateterį per vielinį kreipiklį prie tikslinės pažaidos vietos. Naudodami greitojo keltimo (RX) sistemą įstikinkite, kad vamzdelis yra tiesus. Prieš įstumdami stento sistemą į vainikinę arteriją užtikrinkite kreipiamąjo kateterio stabilumą.

Pastaba. Jeigu prieš stentui įsėinant iš kreipiamąjo kateterio pajuntamas neprastas pasipriešinimas, nestumkite jėgą. Pasipriešinimas gali reikšti, kad yra problema, tad naudojant jėgą stentas gali sugesti arba nuslinkti. Išlaikykite vėlinio kreipiklio padėį pažaidos vietoje ir ištraukite įvedimo sistemą į kreipiamąjį kateterį kaip vieną prietaisą.

- Įvedimo sistemą, užmautą ant vėlinio kreipiklio, iškite iki tikslinės pažaidos vietos, tiesiogiai stebėdami fluoroskopu. Stento padėį pažaidos vietoje nustatykite pagal rentgenokontrastinius balionėlio žymeklius. Stento padėį patvirtinkite angiografijos tyrimu. Jei stento padėtis nėra optimali, jį reikėtų atsargiai pastumti arba pašalinti (žr. 15.6 skyrių „Pašalinimo procedūra“). Balionėlio žymekliai rudo ir stento kraštuš, ir balionėlio briaunais. Jei stentas tikslinės pažaidos vietoje įstatytas netinkamai, jo nereikėtų išplėsti.

Pastaba. Jei prieš išskleidžiant reikia išimti stento įvedimo sistemą, įstikinkite, kad kreipiamasis kateteris yra toje pačioje ašyje, kaip ir stento įvedimo sistema, ir atsargiai ištraukite stento įvedimo sistemą į kreipiamąjį kateterį. Jeigu traukiant stentą į kreipiamąjį kateterį kurio nors metu pajuntamas neprastas pasipriešinimas, stento įvedimo sistemą ir kreipiamąjį kateterį reikia ištraukti kaip vieną prietaisą. Tai darykite tiesiogiai stebėdami fluoroskopu.

- Uždarykite besisukančią hemostatinį vožtuvą. Dabar stentas paruoštas išskleisti.

15.5 Išskleidimo procedūra

DĖMESIO. Žiūrėkite 1-3 lentelę „In vitro prietaiso specifikacijos“, kurioje pateikiama informacijos apie stento skersmenį, nominalųjį slėgį ir RBP.

- Prieš išskleidami pagal rentgenokontrastinius balionėlio žymeklius pakartotina patikrinkite stento padėį pagal tikslinės pažaidos vietą.
- Stentą skleiskite lėtai, kas 5 sekundes įvedimo sistemoje 2 atm didindami slėgį, kol stentas visiškai išplėsis. Visiškai išplėskite stentą, t. y. pripūskite bent jau iki nominaliojo slėgio. Atsivėlgiant į nusistovėjusią praktiką paprastai naudojamas toks pradinis išskleidimo slėgis, kad stento vidinio skersmens ir standartinės kraujagyslės skersmens santykis būtų 1,1.
- Jei pažaidos ilgis, pritaikykite stento dydį pagal labiausiai distalinės kraujagyslės dalies skersmenį ir stentą išplėskite bent jau iki nominaliojo slėgio. Išlaikykite slėgį 30 sekundžių. Jeigu reikia, įvedimo sistemoje galima pakartotinai padidinti slėgį arba jį didinti toliau, kad stentas visiškai priglustų prie arterijos sienelės.
- Kad stentas visiškai išplėstų, išlaikykite slėgį 30 sekundžių. Išplėčiant stentą reikėtų naudoti fluoroskopinę vizualizaciją – tai padės tinkamai įvertinti optimalų stento skersmenį, palyginti su proksimaliniu ir distaliniu natūralių vainikinių arterijų skersmeniu (standartinių kraujagyslių skersmuo). Optimaliai išplėtus stentą ir atlikus tinkamą gretinimo procedūrą, stentas turi visiškai priglusti prie arterijos sienelės.

Pastaba. Žr. 15.6 skyrių „Pašalinimo procedūra“, kuriame supažindinama su stento įvedimo sistemos ištraukimo tvarka.

- Jeigu reikia, įvedimo sistemoje galima pakartotinai padidinti slėgį arba jį didinti toliau, kad stentas visiškai priglustų prie arterijos sienelės.

Pastaba. Neviršykite gaminio etiketėje nurodyto 16 atm (1 621 kPa) RBP.

- „XIENCE PROS“ stentu visiškai padenkite visą pažaidą bei balionėlių veikiamą zoną (įskaitant disekcijas) ir pasirūpinkite, kad stentas apimtų pakankamai proksimaliniui ir distalinui sveikų audinių prie pažaidos.

- Pripūtimo prietaisu sudarę neįėjamą slėgį, 30 sekundžių leiskite iš balionėlio orą. Prieš bandomi pajudinti įvedimo sistemą įstikinkite, kad balionėlis visiškai subliūškęs. Jei ištraukiant įvedimo sistemą juntamas neprastas pasipriešinimas, labai svarbu atsivėlginti į kreipiamąjo kateterio padėį.

Pastaba. Žr. 15.6 skyrių „Pašalinimo procedūra“, kuriame supažindinama su stento įvedimo sistemos ištraukimo tvarka.

- Naudodami standartinis angiografijos metodus patvirtinkite stento padėį ir išskleidimą. Kad būtų pasiektas optimalus rezultatas, stentas turėtų padengti visą stenozuotų arterijų segmentą. Išplėčiant stentą turėtų būti naudojama fluoroskopinė vizualizacija – tai padės tinkamai įvertinti optimalų išplėsto stento skersmenį, palyginti su proksimaliniu ir distaliniu vainikinės (-ių) arterijos (-ų) skersmeniu. Po optimalaus išskleidimo procedūros stentas turi visiškai priglusti prie arterijos sienelės. Ar stentas prigludęs prie sienelės, reikia patikrinti įprastą angiografiją, intravaskulinius ultragarso (IVUS) ar optines koherentes tomoagrafijos (OCT) prietaisais.
- Jei išskleistas stentas vis dar nepakankamo dydžio, palyginti su standartinės kraujagyslės skersmeniu, galima naudoti didesnį balionėlį ir labiau išskleisti stentą. Jeigu pradinis angiografinis vaizdas neoptimalus, stentą galima toliau plėsti mažo profilio didelio slėgio standžiuoju balioniniu kateteriu. Jei būtina pakartotinai kišti išskleistą vielinį kreipiklį per stentuojamą segmentą, tai reikia daryti atsargiai, kad nedeformuotumėte stento. Įstumi stentai turi būti tinkamai išplėsti.

DĖMESIO. Pasiekus šias ribas stento plėtimą nebegalima.

Nominalusis stento skersmuo	Išplėtimo riba
2.0–3.25 mm	3.75 mm
3.5–4.0 mm	5.5 mm

- Jeigu pažaidai pašalinti ir balionėlių veikiamai zonai padengti reikalingas ne vienas „XIENCE PROS“ stentas, siekiant išvengti galimo pakartotinės stenozės tarpo siūloma pasirūpinti, kad stentas tinkamai persidengtu. Kad tarp stentų nebūtų jokių tarpų, antro stento balionėlio žymeklių juostos prieš išplėtimą turi būti išdėstytos išskleisto „XIENCE PROS“ stento viduje.
- Pakartotinai patvirtinkite stento padėį ir angiografinius rezultatus. Kartokite pripūtimo procedūrą, kol stentas bus optimaliai išskleistas.

15.6 Pašalinimo procedūra

Stento įvedimo kateterio išėmimas išskleidus stentą

- Pripūtimo prietaisu sudarę neįėjamą slėgį, susklausykite balionėlį. Didesniam ir ilgesniam balionėliui subliūškui gali prireikti daugiau laiko (iki 30 sekundžių) nei mažesniam ar trumpesniam balionėliui. Stebėdami fluoroskopu įstikinkite, kad balionėlis subliūškęs, ir palaukite dar 10–15 sekundžių.
- Pripūtimo prietaise nustatykite neįėjamą arba neutralų slėgį.
- Stabilizuokite kreipiamąjo kateterio padėį iš karto už vainikinės kraujagyslės angos ir pritrinkite. Vielinį kreipiklį stumkite per stento segmentą.
- Atsargiai, iš lėto ir naudojama tolygia jėgą traukite stento įvedimo sistemą.
- Uždarykite besisukančią hemostatinį vožtuvą.

Kad lengviau pasisuktų balionėlis, kai traukiant stento įvedimo kateterį pajuntamas pasipriešinimas, atlikite šiuos veiksmus:

- Vėl pripūskite balionėlį iki nominaliojo slėgio.
- Pakartokite 1–5 punktuose nurodytus veiksmus.

Įvedimo sistemos išėmimas įvedus stentą, stento išskleidimo patvirtinimas

- Naudodami standartinis angiografijos metodus patvirtinkite stento padėį ir išskleidimą. Kad būtų pasiektas optimalus rezultatas, stentas turėtų padengti visą stenozuotų arterijų segmentą. Išplėčiant stentą turėtų būti naudojama fluoroskopinė vizualizacija – tai padės tinkamai įvertinti optimalų išplėsto stento skersmenį, palyginti su proksimaliniu ir distaliniu vainikinės (-ių) arterijos (-ų) skersmeniu. Po optimalaus išskleidimo procedūros stentas turi visiškai priglusti prie arterijos sienelės. Ar stentas prigludęs prie sienelės, reikia patikrinti įprastą angiografiją, intravaskulinius ultragarso (IVUS) ar optines koherentes tomoagrafijos (OCT) prietaisais.
- Jeigu pažaidai pašalinti ir balionėlių veikiamai zonai padengti reikalingas ne vienas „XIENCE PROS“ stentas, siekiant išvengti galimo pakartotinės stenozės tarpo, siūloma pasirūpinti, kad stentai tinkamai persidengtu.
- Kad tarp stentų nebūtų jokių tarpų, antro stento balionėlio žymeklių juostos prieš išplėtimą turi būti išdėstytos išskleisto „XIENCE PROS“ stento viduje.
- Pakartotinai patikrinkite stento padėį bei angiografijos rezultatus ir įvertinkite stenozuotą srį. Kartokite pripūtimo procedūrą, kol stentas bus optimaliai išskleistas. Jeigu būtina vėl plėsti, įstikinkite, kad galutinis stento skersmuo atitinka standartinės kraujagyslės skersmenį. Pasirūpinkite, kad stento sienelė liestųsi su arterijos sienele.

15.7 Stento segmentų išplėtimas po išskleidimo procedūros

- Siekiant užtikrinti, kad stentas būtų pakankamai išplėstas, reikia imtis visų priemonių.
- Jei išskleistas stentas vis dar nepakankamo dydžio, palyginti su standartinės kraujagyslės skersmeniu, arba jis visiškai negali priglusti prie kraujagyslės sienelės, galima naudoti didesnį balionėlį ir labiau išplėsti stentą. Stentą galima toliau plėsti mažo profilio didelio slėgio standžiuoju balioniniu kateteriu. Jei būtina pakartotinai kišti išskleistą vielinį kreipiklį per stentuojamą segmentą, tai reikia daryti atsargiai, stengiantis išvengti stento nustūmimo pavojaus. Balionėlis turėtų būti orientuotas stento centre ir neturėtų išlįsti už stento zonos ribų.

DĖMESIO. Stento nepleskite viršydami ribas, nurodytas 15.5 skyriuje „Išskleidimo procedūra“.

15.8 Paciento implanto korektė

Gdytojas arba sveikatos priežiūros centras paciento implanto kortelę užpildo taip:

- įrašo paciento identifikacinius duomenis (kortelės priekyje), sveikatos priežiūros centro ar gydytojo informaciją, adresą bei kontaktinį numerį ir implantavimo datą implanto kortelėje (kortelės gale);
- ant kortelės užklijuoja nuo gaminio etiketės nuluptus lipdukus.

Prieš išrašant pacientui pateikiama visa paciento implanto kortelė.

16.0 „SPIRIT“ IR „XIENCE“ GRUPĖS KLINIKINIAI TYRIMAI

„XIENCE PRO™“ EECSS pagrįstas šiais pirminiais prietaisais: „XIENCE V™“ EECSS, „XIENCE PRIME™“ EECSS, „XIENCE Xpedit™“ EECSS ir „XIENCE Alpine™“ EECSS. „XIENCE PROS“ EECSS naudoja panašią stento platformą, identišką vaisto padengimo formulę, identišką vaisto gruntą, panašų nominalųjį bendrą vaisto kiekį ir identiškas stentą liečiančias balionėlio medžiagas, kaip ir „XIENCE PRIME“ EECSS, „XIENCE Xpedit™“ EECSS ir „XIENCE Alpine“ EECSS.

„XIENCE PROS“ EECSS nuo „XIENCE Alpine“ EECSS skiriasi stento įvedimo sistema. „XIENCE PROS“ stento įvedimo sistamai naudojamas tas pats veikimo principas ir medžiagos, kaip ir kitose „Abbott“ RX stento sistemose ir vainikinės arterijos išplėtimo kateteriuose.

Palyginti su „XIENCE V“ EECSS ir „XIENCE PRIME“ EECSS, „XIENCE PROS“ EECSS turi tą pačią stento saugumo specifikaciją, tą patį stento išdėstymą ant balionėlio tarp balionėlio žymeklių, panašų antgalio įvedimo profilį ir panašų „XIENCE PROS“ stento kūgio ilgį, dydžiai iki 28 mm. Atsivėlgiant į „XIENCE PROS“ stento modelio panašumą su „XIENCE PRIME“ ir „XIENCE V“ stentais, galima prognozuoti, kad „XIENCE PROS EECSS“ veiksmingumas bus panašus į „XIENCE V“ ir „XIENCE PRIME“ stentų veiksmingumą. Todėl šiame skyriuje apibendrinti „XIENCE V“ ir „XIENCE PRIME“ stentų klinikinių tyrimų duomenys.

16.1 Klinikiniai tyrimai prieš pateikiant į rinką

Daugelio klinikinių tyrimų prieš pateikiant į rinką rezultatai rodo „XIENCE V“ stento saugumą ir veiksmingumą. Naudojant „SPIRIT III“ RCT buvo atliktas pagrindinis atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas (RCT), kuriame nustatyta, kad „XIENCE V“ stentas nėra prastesnis už „TAXUS“ Express™ stentą („TAXUS“ stentas). „SPIRIT IV“ tyrimas yra perspektyvinis atsitiktinių imčių aktyvios kontrolės viengubo kodavimo daugiacentris klinikinis tyrimas, per kurį „XIENCE V“ stentas lyginamas su „TAXUS Express“ stentu („TAXUS“ stentu), kai gydymosi tryš de novo pažaidos, kurių ilgis ≤ 28 mm, esančios natūraliose vainikinėse arterijose, kurių standartinės kraujagyslės skersmuo (angl. „reference vessel diameter“, RVD) yra nuo ≥ 2.5 mm iki ≤ 4.25 mm. Per „SPIRIT IV“ tyrimą buvo nustatytas „XIENCE V“ stento pranašumas, palyginti su „TAXUS Express“ stentu, „SPIRIT Small Vessel (SV)“ registras yra perspektyvinis vienos grupės atviras JAV daugiacentris registro tyrimas, kuriame buvo nustatytas „XIENCE V“ 2.25 mm skersmens stento saugumas ir veiksmingumas. „SPIRIT PRIME“ yra perspektyvinis atviras daugiacentris neatsitiktinių imčių klinikinis tyrimas, kurį sudaro dvi tyrimo grupės, kuriose naudojamas pagrindinio dydžio „XIENCE PRIME“ ir „XIENCE PRIME LL“ stentų sistemos. Tyrimo buvo nustatytas „XIENCE PRIME“ ir „XIENCE PRIME LL“ stentų saugumas ir veiksmingumas. 16.1–16.1-4 lentelėse pateikiami tyrimų modeliai, angiografiniai rezultatai (tyrimai, kuriose reikėjo angiografinio stebėjimo) ir pagrindiniai klinikiniai rezultatai atitinkamai po 1 metų ir po paskutinio stebėjimo.

16.1-1 lentelė. „SPIRIT“ grupės „XIENCE V“ klinikinio tyrimo modeliai (prieš pateikiant į rinką)					
	„SPIRIT III“ RCT	„SPIRIT IV“	„SPIRIT Small Vessel“ registras	„SPIRIT PRIME“ klinikinis tyrimas	
				Pagrindinio dydžio registras	Ilgų pažeidų registras
Tyrimo tipas / modelis	• Daugiacentris • Atsitiktinių imčių • Viengubo kodavimo • Aktyvios kontrolės	• Daugiacentris • Atsitiktinių imčių • Viengubo kodavimo • Aktyvios kontrolės	• Daugiacentris • Atviras • Vienos grupės	• Daugiacentris • Atviras • Vienos grupės	• Daugiacentris • Atviras • Vienos grupės
Itrauktų tiriamųjų asmenų skaičius	Iš viso: 1 002 „XIENCE V“: 668 „TAXUS Express“ kontrolė: 334	Iš viso: 3 690 „XIENCE V“: 2 460 „TAXUS Express“ kontrolė: 1 230 ¹	Iš viso: 150 2,25 mm „XIENCE V“	Iš viso: 400 „XIENCE PRIME“	Iš viso: 100 „XIENCE PRIME“
Gydymas	Iki dviejų <i>de novo</i> pažeidų skirtingose epikardinėse kraujagyslėse	Iki trijų <i>de novo</i> pažeidų, bet daugiausia dvi vienoje epikardinėje kraujagyslėje	Iki dviejų <i>de novo</i> pažeidų skirtingose epikardinėse kraujagyslėse	Iki dviejų <i>de novo</i> pažeidų skirtingose epikardinėse kraujagyslėse	Iki dviejų <i>de novo</i> pažeidų skirtingose epikardinėse kraujagyslėse
Pažeidos dydis	RVD: ≥2,5 ≤3,75 mm Ilgis: ≤28 mm	RVD: ≥2,5 ≤4,25 mm ² Ilgis: ≤28 mm	RVD: ≥2,25 ≤2,50 mm Ilgis: ≤28 mm	RVD: ≥2,25 ≤4,25 mm Ilgis: ≤22 mm	„XIENCE PRIME CS“: RVD: ≥2,25 ≤4,25 mm Ilgis: ≤22 mm „XIENCE PRIME LL“: RVD: ≥2,5 ≤4,25 mm Ilgis: >22 mm ir ≤32 mm
Pirminis vertinimo kriterijus	Segmento vėlyvas praradimas po 240 dienų	Išeminis tikslinės pažeidos sutrikimas po 1 metų (sudaro mirtis nuo širdies sutrikimų, tikslinės kraujagyslės MI arba išeminė TLR)	TLF (tikslinės pažeidos sutrikimas) po 1 metų	TLF (tikslinės pažeidos sutrikimas) po 1 metų	TLF (tikslinės pažeidos sutrikimas) po 1 metų
Papildomas pirminis vertinimo kriterijus	TVF po 270 dienų	Nėra	Nėra	Nėra	Nėra
Klinikinis stebėjimas	30, 180, 240, 270 dienų, 1–5 metai	30, 180, 270 dienų, 1–3 metai	30, 240 dienų, 1–3 metai	30, 180 dienų, 1–3 metai	30, 180 dienų, 1–3 metai
Angiografinis stebėjimas	240 dienų (N = 564)	Nėra	240 dienų (N = 69)	Nėra	Nėra

¹ „TAXUS“ stentų grupėje buvo 1 tiriamasis asmuo, kuriam buvo naudotas 1 „TAXUS“ Liberté™ stentas.
² RVD nuo ≥2,5 mm iki ≤3,75 mm ir stentai iki 3,5 mm dydžio, kol bus galima įsigyti 4,0 mm dydžio „TAXUS“ stentų.

16.1-2 lentelė. „SPIRIT“ grupės klinikinį tyrimų angiografijos rezultatai (prieš pateikiant į rinką)			
Angiografijos rezultatai	„SPIRIT III“ RCT 240 dienų		„SPIRIT Small Vessel“ 240 dienų
	„XIENCE V“ (N = 376) (M = 427)	„TAXUS“ (N = 188) (M = 220)	2,25 mm „XIENCE V“ (N = 69) (M = 69)
Stento vėlyvas praradimas (mm)	0,16 ± 0,41 (342)	0,30 ± 0,53 (158)	0,20 ± 0,40 (52)
Segmento vėlyvas praradimas (mm)	0,14 ± 0,39 (343)	0,26 ± 0,46 (158)	0,16 ± 0,41 (52)
Stento binarinė pakartotinė stenozė	2,3 % (8/343)	5,7 % (9/158)	3,8 % (2/52)
Segmento binarinė pakartotinė stenozė	4,7 % (16/344)	8,9 % (14/158)	9,6 % (5/52)

Pastabos.
– Duomenys yra vidurkis (mm) ± SD arba % (n/N).
– N yra bendras pacientų skaičius. M yra bendras pažeidų skaičius.
– „SPIRIT III“ ir „SPIRIT SV“ 240 dienų tyrimo yra stebėjimo laikotarpis (240 + 28 dienos).

16.1-3 lentelė. „SPIRIT“ grupės klinikinį tyrimų pagrindiniai klinikiniai rezultatai po 1 metų (prieš pateikiant į rinką)							
	„SPIRIT IV“		„SPIRIT III“ RCT		„SPIRIT Small Vessel“	„SPIRIT PRIME“ klinikinis tyrimas	
	„XIENCE V“ (N = 2 458)	„TAXUS“ (N = 1 229)	„XIENCE V“ (N = 669)	„TAXUS“ (N = 333)	2,25 mm „XIENCE V“ (N = 144)	Pagrindinio dydžio registras (N = 401)	Ilgų pažeidų registras (N = 104)
TLF	4,0 % (97/2 416)	6,8 % (81/1 195)	5,3 % (35/655)	9,7 % (31/319)	8,1 % (11/136)	4,5 % (18/399)	7,7 % (8/104)
TVF	5,5 % (134/2 416)	7,7 % (92/1 195)	8,5 % (56/655)	11,6 % (37/319)	11,0 % (15/136)	Netaikytina	Netaikytina
MACE	4,1 % (98/2 416)	6,9 % (82/1 195)	6,0 % (39/655)	10,3 % (33/319)	8,1 % (11/136)	4,5 % (18/399)	7,7 % (8/104)
Visos mirtys	1,0 % (25/2 416)	1,3 % (15/1 195)	1,2 % (8/657)	1,3 % (4/320)	1,5 % (2/136)	0,8 % (3/399)	1,0 % (1/104)
Mirtis nuo širdies sutrikimų	0,4 % (10/2 416)	0,4 % (5/1 195)	0,8 % (5/657)	0,9 % (3/320)	1,5 % (2/136)	0,3 % (1/399)	0,0 % (0/104)
MI	1,9 % (45/2 416)	3,1 % (37/1 195)	2,7 % (18/655)	4,1 % (13/319)	1,5 % (2/136)	1,8 % (7/399)	4,8 % (5/104)
Mirtis nuo širdies sutrikimų arba MI	2,2 % (54/2 416)	3,3 % (39/1 195)	3,4 % (22/655)	4,7 % (15/319)	2,9 % (4/136)	2,0 % (8/399)	4,8 % (5/104)
Išeminė TLR	2,3 % (56/2 416)	4,6 % (55/1 195)	3,4 % (22/655)	5,6 % (18/319)	5,1 % (7/136)	2,5 % (10/399)	2,9 % (3/104)
Išeminė TVR, ne TL	2,2 % (54/2 416)	2,4 % (29/1 195)	3,2 % (21/655)	4,7 % (15/319)	5,9 % (8/136)	2,8 % (11/399)	2,9 % (3/104)
Stento trombozė							
ARC (nustatytas / galimas)	0,29 % (7/2 391)	1,10 % (13/1 181)	0,9 % (6/650)	0,6 % (2/316)	1,5 % (2/136)	0,5 % (2/399)	0,0 % (0/104)
ARC (nustatytas)	0,3 % (6/2 385)	0,8 % (10/1 183)	0,8 % (5/650)	0,3 % (1/317)	0,7 % (1/138)	0,5 % (2/399)	0,0 % (0/104)

Pastabos.
– Visi šioje lentelėje pateikti skaičiai yra su tiriamaisiais asmenimis susiję skaičiai. Tiriamieji asmenys skaičiuojami tik kartą kiekvienam reiškiniiui kiekvieną laikotarpį.
– 1 metai apima visų tyrimų (365 + 28 dienos) stebėjimo laikotarpį.
– TLF apima mirtį nuo širdies sutrikimų, MI, priskiriamą tikslinei kraujagyslei, ir išeminę TLR. „SPIRIT SV“ ir „PRIME“ vartojamas kliniškai indikuotinos TLR apibrėžimas, o ne išeminės TLR.
– TVF apima mirtį nuo širdies sutrikimų, MI, išeminę TLR ir TVR, netikslinę pažeidą. „SPIRIT SV“ ir „PRIME“ vartojamas kliniškai indikuotinį TLR ir TVR apibrėžimas, o ne išeminių TLR ir TVR apibrėžimas, kuris buvo vartojamas „SPIRIT II“, „SPIRIT III“ ir „SPIRIT IV“ atveju.
– MACE apima mirtį nuo širdies sutrikimų, MI ir išeminę TLR.

16.1-4 lentelė. „SPIRIT“ grupės klinikinių tyrimų pagrindiniai klinikiniai rezultatai po paskutinio stebėjimo laikotarpio (prieš pateikiant į rinką)

	„SPIRIT IV“ 3 metal		„SPIRIT III“ RCT 5 metal		„SPIRIT Small Vessel“ 2 metal	„SPIRIT PRIME“ klinikinis tyrimas 1 metal	
	„XIENCE V“ (N = 2 458)	„TAXUS“ (N = 1 229)	„XIENCE V“ (N = 669)	„TAXUS“ (N = 333)	2,25 mm „XIENCE V“ (N = 144)	Pagrindinio dydžio registas (N = 401)	Ilgų pažeidų registas (N = 104)
TLF	9,5 % (223/2 348)	11,9 % (138/1 158)	13,4 % (81/605)	20,6 % (59/286)	8,3 % (11/133)	4,5 % (18/399)	7,7 % (8/104)
TVF	13,3 % (312/2 348)	14,5 % (168/1 158)	20,3 % (123/605)	26,6 % (76/286)	12,0 % (16/133)	Netaikytina	Netaikytina
MACE	9,8 % (231/2 348)	12,3 % (142/1 158)	14,4 % (87/605)	22,0 % (63/286)	8,3 % (11/133)	4,5 % (18/399)	7,7 % (8/104)
Visos mirtys	3,4 % (81/2 348)	5,2 % (60/1 158)	6,0 % (37/621)	10,3 % (31/300)	1,5 % (2/133)	0,8 % (3/399)	1,0 % (1/104)
Mirtis nuo širdies sutrikimų	1,4 % (34/2 348)	1,9 % (22/1 158)	2,7 % (17/621)	4,3 % (13/300)	1,5 % (2/133)	0,3 % (1/399)	0,0 % (0/104)
MI	3,1 % (73/2 348)	4,7 % (55/1 158)	4,6 % (28/605)	7,0 % (20/286)	1,5 % (2/133)	1,8 % (7/399)	4,8 % (5/104)
Mirtis nuo širdies sutrikimų arba MI	4,5 % (105/2 348)	6,0 % (70/1 158)	7,1 % (43/605)	11,2 % (32/286)	3,0 % (4/133)	2,0 % (8/399)	4,8 % (5/104)
Išeminė TLR	6,3 % (148/2 348)	7,9 % (92/1 158)	8,9 % (54/605)	12,9 % (37/286)	5,3 % (7/133)	2,5 % (10/399)	2,9 % (3/104)
Išeminė TVR, ne TL	5,6 % (132/2 348)	5,4 % (63/1 158)	8,8 % (53/605)	11,9 % (34/286)	6,8 % (9/133)	2,8 % (11/399)	2,9 % (3/104)
Stento trombozė							
ARC (nustatytas / galimas)	0,62 % (14/2 263)	1,73 % (19/1 098)	1,5 % (9/582)	1,9 % (5/268)	1,5 % (2/132)	0,5 % (2/399)	0,0 % (0/104)
ARC (nustatytas)	0,49 % (11/2 263)	1,28 % (14/1 098)	1,2 % (7/582)	0,7 % (2/268)	0,8 % (1/132)	0,5 % (2/399)	0,0 % (0/104)

Pastabos.

– Visi šioje lentelėje pateikti skaičiai yra su tiriamaisiais asmenimis susiję skaičiai. Tiriamieji asmenys skaičiuojami tik kartą kiekvienam reiškiniiui kiekvieną laikotarpį.

– Duomenys apima visų tyrimų + 28 dienų stebėjimo laikotarpį.

– TLF apima mirtį nuo širdies sutrikimų, MI, priskiriamą tikslinei kraujagyslei, ir išeminę TLR. „SPIRIT SV“ ir „PRIME“ vartojamas kliniškai indikuotinos TLR apibrėžimas, o ne išeminės TLR.

– TVF apima mirtį nuo širdies sutrikimų, MI, išeminę TLR ir TVR, netikslinę pažeidą.

– MACE apima mirtį nuo širdies sutrikimų, MI ir išeminę TLR.

16.2 Klinikiniai tyrimai pateikus į rinką

„XIENCE V USA“ tyrimas yra perspektyvinis daugiacentris FDA patvirtintas tyrimas pateikus į rinką, skirtas nuolatiniam „XIENCE V“ EECSS saugumui ir veiksmingumui realiomis sąlygomis įvertinti pateikus į JAV rinką ir FDA dvigubam antiagregaciniam gydymui (DAPT) pagrįsti. „SPIRIT V Single Arm Study“ (SAS) tikslas buvo toliau vertinti „XIENCE V“ EECSS veiksmingumą gydant pacientus, turinčius *de novo* vainikinių arterijų pažeidų. „XIENCE V India“ yra perspektyvinis atviras daugiacentris stebėjimo vienos grupės registras, skirtas „XIENCE V“ EECSS nuolatiniam saugumui ir veiksmingumui įvertinti komerciškai naudojant realiomis sąlygomis Indijoje. 16.2-1 ir 16.2-2 lentelėse pateikti klinikinio tyrimo modeliai ir pagrindiniai klinikiniai rezultatai atitinkamai po 1 metų ir po paskutinio stebėjimo laikotarpio.

Šių klinikinių tyrimų pateikus į rinką rezultatai parodo „XIENCE V“ EECSS saugumą ir veiksmingumą realiomis sąlygomis. Be to, „XIENCE V“ EECSS pagerino pacientų praneštus rezultatus (įskaitant geresnę gyvenimo kokybę, sumažėjusį krūtinės anginos priepuolių dažnį, didesnę krūtinės anginos stabilumą ir mažesnius fizinio krūvio apribojimus) po 6 mėnesių, ir šis pagerėjimas vainikinių arterijų liga sergantiems pacientams truko 1 metus.

16.2-1 lentelė. „SPIRIT“ ir „XIENCE V“ grupės klinikinių tyrimų modeliai (pateikus į rinką)

	„XIENCE V USA“ I etapo grupė	„XIENCE V USA“ ilgalaikio stebėjimo grupė	„XIENCE V USA“ AV-DAPT grupė	„SPIRIT V“ (SAS)	„XIENCE V India“
Tyrimo tipas / modelis	- Daugiacentris - Perspektyvinis - Vienos grupės	- Daugiacentris - Perspektyvinis - Vienos grupės	- Daugiacentris - Atsitiktinių imčių - Dvigubo kodavimo - Placebu kontroliuojamas	- Daugiacentris - Perspektyvinis - Vienos grupės	- Daugiacentris - Perspektyvinis - Vienos grupės
Itrauktų tiriamųjų asmenų skaičius	8 040	4 663	868	2 663	977
Gydymas	Iprastas gydymas tyrimo centre	Iprastas gydymas tyrimo centre	Pacientams papildomus 18 mėnesių kartu su aspirinu buvo atsitiktinai skiriamas tienopiridinas arba placebo	Daugiausia viena <i>de novo</i> tikslinė natūralios didėlės epikardinės širdies kraujagyslės arba šoninės šakos pažeida (prieš tai nebuvo stento implanto, nebuvo atlikta brachiterapija), daugiausia 4 planuojami EES	Iprastas gydymas tyrimo centre
Pažeidos dydis	Nėra angiografinių apribojimų			RVD = ≥2,25 ≤4,0 mm Ilgis ≤28 mm vertinant vizualiai	Nėra angiografinių apribojimų
Pirminis vertinimo kriterijus	ARC nustatyta ir galima stento trombozė iki 1 metų	ARC nustatyta ir galima stento trombozė 1–5 metais	MACE (sudaro visos mirtys, MI ir insultas) 12–33 mėnesiais	Bendras visų mirties atvejų dažnis, MI, TVR po 30 dienų	ARC ST (nustatytas / galimas) 1 metais ir tada kasmet 3 metus
Papildomas pirminis vertinimo kriterijus	Mirtis nuo širdies sutrikimų arba bet kuris MI po 1 metų	Mirtis nuo širdies sutrikimų arba bet kuris MI 1–5 metais	ARC nustatytas ir galimas ST 12–33 mėnesiais	Nėra	Mirtis nuo širdies sutrikimų ir bet kuris MI po 1 metų
Klinikinis stebėjimas	14, 30, 180 dienų ir 1 metal	2, 3 ir 4 metal	15, 24, 30 ir 33 mėnesiai	30 dienų, 1 ir 2 metal	14, 30, 180 dienų ir 1, 2 bei 3 metal
Angiografinis stebėjimas	Nėra	Nėra	Nėra	Nėra	Nėra

16.2-2 lentelė. „SPIRIT“ ir „XIENCE V“ grupės klinikinių tyrimų pagrindiniai klinikiniai rezultatai (pateikus į rinką)					
	„XIENCE V USA“ I etapas 1 metai	„SPIRIT V“ (SAS)		„XIENCE V India“	
		1 metai	2 metai	1 metai	2 metai
	„XIENCE V“ (N = 8 040)	„XIENCE V“ (N = 2 663)	„XIENCE V“ (N = 2 663)	„XIENCE V“ (N = 990)	„XIENCE V“ (N = 990)
TLF (ARC)	9,4 % (707/7 522)	5,25 % (138/2 627)	7,49 % (192/2 562)	2,4 % (24/986)	3,4 % (32/942)
TLF	6,8 % (513/7 505)	Netaikytina	Netaikytina	Netaikytina	Netaikytina
Visos mirtys, MI (ARC) ir TVR	Netaikytina	7,04 % (185/2 627)	10,34 % (265/2 562)	Netaikytina	Netaikytina
Mirtis nuo širdies sutrikimų arba MI (ARC)	7,2 % (545/7 522)	4,23 % (111/2 627)	5,74 % (147/2 562)	1,9 % (19/986)	2,8 % (26/942)
Mirtis nuo širdies sutrikimų arba MI	3,3 % (249/7 505)	Netaikytina	Netaikytina	Netaikytina	Netaikytina
TLR	4,6 % (349/7 522)	1,90 % (50/2 627)	3,04 % (78/2 562)	1,2 % (12/986)	1,5 % (14/942)
TVR, ne TLR	2,3 % (176/7 522)	1,45 % (38/2 627)	2,26 % (58/2 562)	0,1 % (1/986)	0,1 % (1/942)
Visos mirtys	2,6 % (194/7 522)	1,71 % (45/2 627)	2,97 % (76/2 562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Mirtis nuo širdies sutrikimų	1,4 % (108/7 522)	1,10 % (29/ 2627)	1,87 % (48/2 562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Visi MI (ARC)	6,3 % (47 5/7 522)	3,54 % (93/2 627)	4,45 % (114/2 562)	1,3 % (13/986)	1,6 % (15/942)
Visi MI	2,2 % (162/7 505)	Netaikytina	Netaikytina	Netaikytina	Netaikytina
Stento trombozė					
ARC (nustatytas / galimas)	0,81 % (60/7 380)	0,65 % (17/2 607)	0,79 % (20/2 523)	0,51 % (5/986)	0,53 % (5/939)
ARC (nustatytas)	0,54 % (40/7 380)	Netaikytina	Netaikytina	0,41 % (4/986)	0,43 % (4/939)

Pastabos.

– Visi šioje lentelėje pateikti skaičiai visai yra su tiriamaisiais asmenimis susiję skaičiai. Tiriamieji asmenys skaičiuojami tik kartą kiekvienam reiškiniiu kiekvieną laikotarpį.

– „XIENCE V USA“ 1 metų duomenys apima 42 parų laikotarpį arba atsitiktinės atrankos datą, jei tai įvyko anksčiau nei prieš 407 dienas prieš antrą įtraukimą į tyrimą etapą. „XIENCE V India“ 1 metų duomenys apima 47 parų laikotarpį. „SPIRIT V“ 1 metų duomenys apima 28 parų laikotarpį.

– „SPIRIT V“ 2 metų duomenys apima 28 parų laikotarpį. „XIENCE V India“ 2 metų duomenys apima 47 parų laikotarpį.

– TLF (ARC) apima mirių nuo širdies sutrikimų, MI, priskiriamą tikslinei kraujagyslei (pagal ARC apibrėžimą), kliniškai indikuotą TLR. TLF apima mirių nuo širdies sutrikimų, MI, priskiriamą tikslinei kraujagyslei (pagal protokolo apibrėžimą), kliniškai indikuotą TLR.

16.3 Vieno mėnesio (bent 28 dienų) DAPT indikacija

„XIENCE“ stento saugumas pacientams, patiriantiems didelę kraujavimo riziką (HBR), gydomiems 1 mėnesio (bent 28 dienų) dviguba antitromboticine terapija (DAPT) po PCI, buvo nustatytas „XIENCE 28“ tyrime.

„XIENCE 28“ tyrimas yra perspektyvinis vienos grupės daugiacentris atviras neatsitiktinių imčių tyrimas, kurio tikslas – įvertinti 1 mėnesio (bent 28 dienų) dvigubos antitromboticinės terapijos (DAPT) saugumą pacientams, kuriems yra didelė kraujavimo rizika (HBR) ir kuriems atliekama PCI su „XIENCE“ stentu. Pacientai galėjo būti įtraukti į „XIENCE 28“ tyrimą, jei atliko klinikinius kriterijus, rodančius HBR, ir jei, siunčiančio gydytojo nuomone, didelio kraujavimo rizika, kai DAPT buvo daugiau nei 1 mėnesį, viršijo gydymo antitromboticiniiais vaistais naudą. Kad būtų nustatyta HBR rizika, pacientai turėjo atitikti bent vieną iš šių kriterijų: a) amžius ≥75 metų; b) klinikinė lėtinio (mažiausiai 6 mėnesių) antikoaguliacinio gydymo indikacija; c) sunkaus kraujavimo, dėl kurio reikalinga medicininė pagalba, istorija per 12 mėnesių nuo procedūros; d) insultas (išeminis arba hemoraginis); e) inkstų nepakankamumas (kreatininas ≥2,0 mg/dl) arba funkcijos sutrikimas (priklausomas nuo dializės); f) sisteminės būklės, susijusios su padidėjusia kraujavimo rizika (pvz., hematologiniai sutrikimai, įskaitant anamnezėje buvusią ar esamą tromboticopeniją, kai trombocitų skaičius yra <100 000/mm³, arba bet koks žinomas kraujo krešėjimo sutrikimas, susijęs su padidėjusia kraujavimo rizika); g) mažakraujystė, kai hemoglobino kiekis yra <11 g/dl. „XIENCE“ stentas buvo implantuotas pagal priežiūros standartą. Angiografinis pažaidos ilgio apibrėžimas nebuvo nustatytas, tačiau ilgiausias „XIENCE“ stentas, kurį leista naudoti tyrime, buvo 38 mm. Klinikinis stebėjimas atliekamas po 1 mėnesio, 3 mėnesių, 6 mėnesių ir 12 mėnesių.

„XIENCE 28“ tyrime dalyvavo 58 tyrimo centrai JAV ir Kanadoje („XIENCE 28 USA“) ir 52 tyrimo centrai už JAV ribų („XIENCE 28 Global“) dalyvavo tyrimo centrai Europoje ir Azijoje). Iš viso 1 605 HBR pacientams buvo atlikta PCI su XIENCE stentu ir jie vartojo DAPT (aspirinas + P2Y12 receptorių inhibitorius) pirmą mėnesį (bent 28 dienas) po indeksavimo procedūros. Pacientai buvo įvertinti kaip „1 mėnesį neturėję nepageidaujamų reiškiniių“ ir turėjo teisę nutraukti P2Y12 vartojimą po 1 mėnesio bei tęsti monoterapiją aspirinu iki tyrimo pabaigos, jei jiems nebuvo nepageidaujamų reiškiniių (miokardo infarkto, pakartotinės vainikiniių kraujagyslių revaskuliarizacijos, insulto ar nustatytos / tikėtinos stento trombozės) ir buvo suderinta DAPT (apibrėžiama kaip be pertraukos >7 dienos iš eilės) per pirmąjį mėnesį po procedūros.

Tyrimo tikslas buvo parodyti, kad HBR pacientams, gydomiems 1 mėnesio DAPT, 1–6 mėn. po „XIENCE“ stento implantacijos pirminis visų mirčių ar visų miokardo infarktų (MI; modifikuoto ARC) vertinamas baigtinis rezultatas nenusileidžia istorinei kontrolei, kai buvo gydoma iki 12 mėnesių DAPT po polinkio balo (PS) stratifikacijos. Norint tinkamai palyginti „XIENCE 28“ ir „XIENCE V USA“ („XV USA“) istorinę kontrolę, buvo naudojamas PS stratifikavimo metodas. Pacientai iš „XIENCE 28“ ir „XV USA“ buvo suskirstyti į penkis sluoksnius pagal PS, apskaičiuotą pagal jų pradinės charakteristikas. Pacientai, turintys panašų PS, buvo priskirti tam pačiam sluoksniui. Tada buvo apskaičiuoti kiekvieno sluoksnio įvykių rodikliai. Pagrindinis antrinis rezultatas buvo 1 mėnesio DAPT pranašumas esant dideliam kraujavimui („Bleeding Academic Research Consortium“ (Kraujavimo akademinių tyrimų konsorciumas, BARC) 2–5 tipo) nuo 1 iki 6 mėnesių implantavus „XIENCE“ stentą HBR pacientams, palyginti su „XV USA“ istorine kontrole po PS stratifikacijos.

Pagrindinės pacientų ir pažaidų charakteristikos „XIENCE 28“ populiacijoje, kurioje 1 mėnesį nebuvo nepageidaujamų reiškiniių

Iš 1 392 pacientų, kuriems 1 mėnesį nepasireiškė nepageidaujamų reiškiniių, buvo 32,5 % moterų, vidutinis amžius – 76 metai. Pagal HBR kriterijus 68,2 % buvo 75 metų amžiaus ir vyresni, 47,4 % kentė nuo inkstų nepakankamumo, 44,4 % vartojo geriamuosius antikoagulantus, 10,4 % patyrė insultą, 3,3 % patyrė didelį kraujavimą, 14,5 % buvo anemija, 2,3 % sirgo tromboticopenija. Labiausiai paplitę rizikos veiksniai buvo hipertenzija (84,7 %) ir dislipidemija (67,5 %). Kalbant apie širdies būklę, reikia paminėti, kad 34,1 % pacientų sirgo ūminiu vainikiniių arterijų sindromu (angl. „acute coronary syndrome“, ACS) (miokardo infarktas be ST segmento pakilimo (NSTEMI) arba nestabili krūtinės angina) ir 65,9 % sirgo lėtiniu vainikiniių arterijų sindromu. Daugumai pacientų (80,3 %) buvo gydyta viena pažaida, o vidutinis visų pacientų stentų ilgis buvo 27,2 ± 14,4 mm.

Pirminio vertinimo kriterijaus analizė

Pirminis rezultatas parodė, kad „XIENCE“ stentas yra saugus HBR pacientams, gydomiems 1 mėnesio (bent 28 dienų) DAPT po PCI. Remiantis pacientų skaičiumi ir kiekviename sluoksnyje pastebėjais rodikliais, rezultatai rodo, kad p vertė yra ne mažesnė kaip 0,0005, atitinkanti iš anksto nurodytą 0,025 reikšmingumo lygį. 1–6 mėnesių PS stratifikuotas vidutinis visų mirčių / visų MI atvejų rodiklis pacientams, kuriems 1 mėnesį nebuvo nepageidaujamų reiškiniių, buvo 3,5 % naudojant „XIENCE 28“, palyginti su 4,3 % naudojant „XV USA“ pagal istorinę kontrolę (16.3-1 lentelė). Tai parodė, kad 1–6 mėnesių sudėtinis visų mirčių / visų MI atvejų rodiklis taikant 1 mėnesio DAPT režimą nėra prastesnis nei rekomenduojamo 12 mėnesių DAPT režimo rodiklis esant istorinei kontrolei.

Pagrindinio antrinio vertinimo kriterijaus analizė

PS stratifikacijos metodas taip pat buvo naudojamas norint palyginti „XIENCE 28“ tyrimo grupę su istorine BARC 2–5 kraujavimo rezultato kontrole. Remiantis pacientų skaičiumi ir kiekviename sluoksnyje pastebėjais rodikliais, rezultatai rodo pranašumą 0,1888 p vertę, neatitinkusią iš anksto nurodyto 0,025 reikšmingumo lygio. Nors reikšmingumo lygis nebuvo pasiektas, 1–6 mėnesių PS stratifikuotas vidutinis BARC 2–5 kraujavimo dažnis pacientams, kuriems 1 mėnesį nebuvo nepageidaujamų reiškiniių, „XIENCE 28“ grupėje buvo skaitmeniškai mažesnis, palyginti su istorine kontrole (4,9 %, palyginti su 5,9 %; 16.3-1 lentelė).

16.3-1 lentelė. Pirminių ir antrinių vertinimo kriterijų rezultatai – visų mirčių / visų MI atvejų rodiklis ir BARC 2–5 kraujavimas 1–6 mėnesius pacientams, kuriems 1 mėnesį nebuvo nepageidaujamų reiškiniių

	„XIENCE 28“ Pacientai, kuriems 1 mėnesį nebuvo nepageidaujamų reiškiniių (N = 1 392)	„XIENCE V USA“ Pacientai, kuriems 1 mėnesį nebuvo nepageidaujamų reiškiniių (N = 1 411)	p vertė
Visos mirtys / visi MI	3,5 %	4,3 %	0,0005*
BARC 2–5 kraujavimas	4,9 %	5,9 %	0,1888**

* Ne blogesnio rodiklio p vertė; ne blogesnio rezultato riba ir vienpusis reikšmingas lygis yra atitinkamai 2,5 % ir 0,025.

** Pranašumo p vertė; pranašumo reikšmingumo lygis yra 0,025.

Kiti antriniai vertinimo kriterijai

Kiti antriniai rezultatai, analizuojami „XIENCE 28“, buvo BARC 3–5 kraujavimas ir stento trombozė 1–6 mėnesius pacientams, kuriems 1 mėnesį nebuvo nepageidaujamų reiškiniių.

Nors iš anksto nenurodyta, PS stratifikacijos metodika buvo siekiama tiksliai palyginti BARC 3–5 kraujavimo dažnį tarp „XIENCE 28“ ir „XV USA“ istorinės kontrolės. Ši analizė rodo geresnes kraujavimo baigtis, susijusias su 1 mėnesio DAPT, palyginti su 12 mėnesių DAPT. 1–6 mėnesių PS stratifikuotas vidutinis BARC 3–5 kraujavimo dažnis pacientams, kuriems 1 mėnesį nepasireiškė nepageidaujamų reiškiniių, „XIENCE 28“ grupėje buvo reikšmingai mažesnis, palyginti su istorine kontrole (2,2 %, palyginti su 4,5 %; 16.3-2 lentelė).

16.3-2 lentelė. PS stratifikuota BARC 3–5 kraujavimo 1–6 mėnesių analizė pacientams, kuriems 1 mėnesį nebuvo nepageidaujamų reiškiniių

	„XIENCE 28“ Pacientai, kuriems 1 mėnesį nebuvo nepageidaujamų reiškiniių (N = 1 392)	„XIENCE V USA“ Pacientai, kuriems 1 mėnesį nebuvo nepageidaujamų reiškiniių (N = 1 411)	p vertė*
BARC 3–5 kraujavimas (PS stratifikuotas vidutinis dažnis)	2,2 %	4,5 %	0,0156

* Pranašumo p vertė; pranašumo reikšmingumo lygis yra 0,025. Ad-hoc analizė.

PS stratifikuotas nustatytas / galimas stento trombozės dažnis 1–6 mėnesius pacientams, kuriems 1 mėnesį nepasireiškė nepageidaujamų reiškiniių, buvo 0,3 % tiek „XIENCE 28“, tiek istorinėse kontrolinėse grupėse (16.3-3 lentelė).

16.3-3 lentelė. Stento trombozė 1–6 mėnesius pacientams, kuriems 1 mėnesį nebuvo nepageidaujamų reiškiniių (PS nestratifikuota)

	„XIENCE 28“ Pacientai, kuriems 1 mėnesį nebuvo nepageidaujamų reiškiniių (N = 1 392)	„XIENCE V USA“ Pacientai, kuriems 1 mėnesį nebuvo nepageidaujamų reiškiniių (N = 1 411)
ARC nustatyta / galima stento trombozė	0,3 %	0,3 %

17.0 PAKUOTĖ

Sterilu – šis prietaisas sterilizuotas etileno oksido dujomis. Nepirogeninis. Nenaudokite, jeigu pakuotė praplešta arba pažeista.

Šį vienkartinį prietaisą draudžiama pakartotinai naudoti kitam pacientui, nes, kartą panaudotas, prietaisas nebeatlieka savo funkcijos. Mechaninių, fizinių ir (arba) cheminių prietaiso savybių pakitimai, atsiradę naudojant, valant ir (arba) sterilizuojant pakartotinai, gali pakenkti prietaiso konstrukcijos ir (arba) medžiagų, iš kurių jis pagamintas, vientisumui, o dėl susidariusių siurų tarpų ir (arba) erinių galimas užteršimas, prietaisas gali tapti nebe toks saugus naudoti ir (arba) gali imti netinkamai veikti. Jei nėra originalios etiketės, kyla pavojus, kad prietaisas bus naudojamas netinkamai ir kad jo nepavyks atsekti. Jei nėra originalios pakuotės, kyla pavojus, kad prietaisas bus pažeistas, taps sterilus ir kad bus sužalotas pacientas ir (arba) naudotojas.

Turiny – viena (1) „XIENCE PRO™ S“ everolimo išskiriančio vainikinės arterijos stento sistema.

Laikymas – laikyti sausoje, tamsioje, vėsioje vietoje. Saugoti nuo šviesos. Neišimti iš dėžutės, kol nebus paruošta naudoti. Laikyti 25 °C (77 °F) temperatūroje; leidžiamasis nuokrypis – 15–30 °C (59–86 °F).

XIENCE PRO™ S

Sistem koronarnih stentov za eluiranje everolimusa

INFORMACIJE ZA PREDPISOVALCE

Kazalo

1.0	OPIS PRIPOMOČKA
	Tabela 1-1: Ime in velikosti izdelka
	Tabela 1-2: Sestava stenta in prevleke pri koronarnih stentih za eluiranje everolimusa XIENCE PRO ^S
	Tabela 1-3: Specifikacije pripomočka <i>in vitro</i>
2.0	INDIKACIJE
3.0	PREDVIDENA UPORABA
4.0	PREDVIDENI UPORABNIK IN USPOSABLJANJE UPORABNIKA
5.0	PREDVIDENA KLINIČNA KORIST
6.0	KONTRAINDIKACIJE
7.0	PRIČAKOVANA ŽIVLJENJSKA DOBA PRIPOMOČKA
8.0	OPOZORILA
9.0	OMEJITVE
10.0	PREVIDNOSTNI UKREPI
10.1	Ravnanje s stenti
10.2	Namesstitev stentov
10.3	Uporaba v povezavi z drugimi postopki
10.4	Odstranjevanje stentov/sistema
10.5	Po vsaditvi vsadka
10.6	Uporaba pri posebnih populacijah
10.6.1	Nosečnost
10.6.2	Dojenje
10.6.3	Pediatrična uporaba
10.7	Medsebojno delovanje z drugimi zdravili
10.7.1	Medsebojno delovanje z zdravili ali drugimi snovmi
10.7.2	Možnost imunosupresije
10.7.3	Možnost zvišanja lipidov
10.7.4	Nosečnost
10.7.5	Dojenje
10.8	Rakovornost, genotoksičnost in reproduktivna toksičnost
10.9	Omejene snovi
10.10	Varnostne informacije glede slikanja z magnetno resonanco (MRI)
11.0	MOREBITNI NEŽELENI UČINKI
12.0	POROČANJE O NEŽELENIH UČINKIH
13.0	POVZETEK O VARNOSTI IN KLINIČNI UČINKOVITOSTI
14.0	IZBIRA IN ZDRAVLJENJE BOLNIKOV
14.1	Individualizacija zdravljenja
15.0	PODATKI O KLINIČNI UPORABI
15.1	Pregled pred uporabo
15.2	Potrebni materiali
15.3	Priprava
15.3.1	Odstranjevanje embalaže
15.3.2	Izpiranje lumna vodilne žice
15.3.3	Priprava sistema za dostavo
15.4	Postopek dostave
15.5	Postopek namestitve
15.6	Postopek odstranjevanja
15.7	Razširitev segmentov stenta po namestitvi
15.8	Bolnikova kartica o vsadku
16.0	KLINIČNA PRESKUŠANJA DRUŽIN IZDELKOV SPIRIT IN XIENCE
16.1	Klinična preskušanja pred dajanjem izdelka na trg
	Tabela 16.1-1: Zasnove kliničnih preskušanj XIENCE V iz družine izdelkov SPIRIT (pred dajanjem na trg)
	Tabela 16.1-2: Angiografski rezultati kliničnih preskušanj družine izdelkov SPIRIT (pred dajanjem na trg)
	Tabela 16.1-3: Glavni 1-letni klinični izidi kliničnih preskušanj družine izdelkov SPIRIT (pred dajanjem na trg)
	Tabela 16.1-4: Glavni klinični izidi zadnjega spremljanja v okviru kliničnih preskušanj družine izdelkov SPIRIT (pred dajanjem na trg)
16.2	Klinična preskušanja po dajanju na trg
	Tabela 16.2-1: Zasnove kliničnih preskušanj družin izdelkov SPIRIT in XIENCE V (po dajanju na trg)
	Tabela 16.2-2: Glavni klinični izidi preskušanj družin izdelkov SPIRIT in XIENCE V (po dajanju na trg)
16.3	Indikacija enomesnega (zgolj 28-dnevnega) zdravljenja z DAPT
	Tabela 16.3-1: Rezultati primarnega opazovanega dogodka in sekundarnega opazovanega dogodka, za katerega je bila določena statistična moč – vse smrti/vsi MI in krvavitve stopnje 2–5 po BARC v 1–6 mesecih pri bolnikih, ki so bili 1 mesec brez dogodka
	Tabela 16.3-2: Po metodi nagnjenja stratificirana analiza krvavitev BARC 3–5 v obdobju 1–6 mesecev pri bolnikih, ki so bili 1 mesec brez dogodka
	Tabela 16.3-3: Tromboza stenta v 1–6 mesecih pri bolnikih, ki so bili 1 mesec brez dogodka (nestratificirani po metodi nagnjenja)
17.0	VSEBINA OB DOBAVI

1.0 OPIS PRIPOMOČKA

Sistem koronarnih stentov za eluiranje everolimusa (EECSS) XIENCE PRO™^S je medicinski pripomoček, ki vključuje:

Vnaprej nameščen stent XIENCE PRO^S iz kobalt-kromove zlitine (CoCr) L-605, prevlečen z dvema slojema – temeljnim slojem in slojem z matriksom zdravila. Temeljni sloj je sestavljen iz polii n-butil metakrilata (PBMA), ki je neaktiven polimer za izboljšanje oprijema med stentom in slojem z matriksom zdravila. Sloj z matriksom zdravila je sestavljen iz kopolimera polii(viniliden fluorid heksafluoropropilen) (PVDF-HFP), mešanega z antiproliferativnim zdravilom everolimus.

Družino izdelkov sestavljajo:

Tabela 1-1: Ime in velikosti izdelka

Ime izdelka	Osnovni UDI-DI	Premer stenta (mm)	Dolžina stenta (mm)
XIENCE PRO ^S	8717648DES0001TC	2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25; 3,5; 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

Masa stenta iz kobalt-kromove zlitine (CoCr) L-605, razpoložljivi odmerek everolimusa ter PVDF-HFP in PBMA na stentu so odvisni od velikosti, kot sledi:

Tabela 1-2: Sestava stenta in prevleke pri koronarnih stentih za eluiranje everolimusa XIENCE PRO^S

Premer stenta (mm)	Dolžina stenta (mm)	Masa stenta iz kobalt-kromove zlitine L-605 (mg)	Odmerek zdravila (µg)	PVDF-HFP (µg)	PBMA (µg)
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	8	7,8	39	189	42
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	12	11,4	58	286	64
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	15	13,8	72	350	79
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	18	16,2	85	415	93
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	23	21,0	111	543	122
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	28	24,6	131	640	144
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	33	29,4	157	769	173
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	38	33,0	177	866	194
3,5; 4,0	8	11,1	53	261	59
3,5; 4,0	12	15,4	72	351	79
3,5; 4,0	15	20,6	99	485	109
3,5; 4,0	18	24,0	117	575	129
3,5; 4,0	23	29,2	145	709	159
3,5; 4,0	28	36,2	181	888	199
3,5; 4,0	33	41,3	209	1023	230
3,5; 4,0	38	46,5	236	1157	260

- Dva radioneoprepustna označevalca pod balonom, ki fluoroskopsko označujeta delovno dolžino balona in dolžino razširjenega stenta.
- Dva proksimalna označevalca na tulcu sistema za dostavo (95 cm in 105 cm proksimalno od distalne konice) označujeta relativni položaj sistema za dostavo glede na konec brahialnega ali femoralnega vodilnega katetra. Delovna dolžina katetra je 145 cm.
- Sprememba barve tulca označuje izhodno zarezo vodilne žice.

Tabela 1-3: Specifikacije pripomočka *in vitro*

Premer stenta (mm)	Dolžina stenta (mm)	*Zdržljivost najmanjšega vodilnega katetra (ID)	**Nazivni tlak v stentu <i>in vitro</i>		Nazivni tlak pred razpočenjem (RBP)		Odstotek površine brez stenta (%)
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056"/1,42 mm)	9	912	16	1621	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056"/1,42 mm)	9	912	16	1621	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056"/1,42 mm)	9	912	16	1621	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056"/1,42 mm)	12	1216	16	1621	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056"/1,42 mm)	12	1216	16	1621	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056"/1,42 mm)	12	1216	16	1621	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056"/1,42 mm)	12	1216	16	1621	84
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056"/1,42 mm)	12	1216	16	1621	86

* Za ekvivalente enot F preberite specifikacije posameznega proizvajalca.

** Poskrbite, da je stent popolnoma raztegnjen (glejte poglavje 15.5 Postopek namestitve). Tlaki za nameščanje morajo temeljiti na značilnostih lezije.

2.0 INDIKACIJE

Sistem koronarnih stentov za eluiranje everolimusa XIENCE PRO™^S je indiciran za izboljšanje luminalnega premera koronarne arterije v naslednjih primerih:

- pri bolnikih s simptomatsko ishemično boleznijo srca zaradi ločenih *de novo* lezij nativne koronarne arterije;
- za obnovo koronarnega pretoka pri bolnikih, ki so doživeli akutni miokardni infarkt in so prišli na zdravljenje v 12 urah po pojavu simptomov;
- za zdravljenje bolnikov s sočasno sladkorno boleznijo, akutnim koronarnim sindromom, dvojnimi žilnimi lezijami (dvema lezijama na dveh različnih epikardnih žilah), lezijami, ki so v majhnih koronarnih žilah; lezijami, pri katerih zdravljenje povzroči zaprtje stranskih vej (lezijami s stransko vejo premera < 2 mm ali z ostialno stenozo < 50 %); za zdravljenje starejših bolnikov (starost ≥ 65) ter za zdravljenje taker z dolžino kot žensk;
- za zdravljenje bolnikov z visokim tveganjem za krvavitve (HBR) v okviru zgolj 28-dnevne dvojne antiagregacijske terapije (DAPT);
- za zdravljenje bolnikov s ponovno stenozo znotraj stenta v lezijah koronarne arterije, z lezijami kronično povsem okludiranih koronarnih arterij (definiranimi kot lezije koronarnih arterij s pretokom TIMI = 0, ki trajajo več kot 3 mesece) ter z lezijami na razcepšču koronarnih arterij.

V vseh primerih mora biti dolžina zdravljene lezije manjša od nazivne dolžine stenta (8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm, 33 mm ali 38 mm) pri referenčnem premeru žile med ≥ 2,0 mm in ≤ 4,25 mm.

3.0 PREDVIDENA UPORABA

Sistem koronarnih stentov za eluiranje everolimusa XIENCE PRO™^S je namenjen za izboljšanje luminalnega premera koronarne arterije.

4.0 PREDVIDENI UPORABNIK IN USPOSABLJANJE UPORABNIKA

Ta pripomoček je zasnovan tako, da ga uporablja intervencijski kardiolog/intervencijski radiolog/žilni kirurg ali drug zdravnik, ki je usposobljen za kardiovaskularne intervencijske tehnike, v laboratoriju za kateaterizacijo srca ali kirurški sobi, in sicer z uporabo slikalne opreme s pomočjo perkutane tehnike ali tehnike preparacije žile za zdravljenje aterosklerotičnega zoženja v koronarnih arterijah.

5.0 PREDVIDENA KLINIČNA KORIST

V nadaljevanju so naštetе predvidene klinične koristi sistema koronarnih stentov za eluiranje everolimusa XIENCE PRO™^S pri koronarnih indikacijah:

- izboljšani rezultati z revaskularizacijo v primerjavi z zdravljenjem;
- izboljšani izidi z novo generacijo stentov za eluiranje zdravil v primerjavi z drugimi pripomočki za perkutano koronarno intervencijo (PCI);
- ni povečanega tveganja za ishemično in zmanjšano tveganje za velike krvavitve (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] 3–5) s krajšim DAPT za populacijo HBR.

6.0 KONTRAINDIKACIJE

Sistem koronarnih stentov za eluiranje everolimusa XIENCE PRO™^S je kontraindiciran za uporabo pri:

- bolnikih s preobčutljivostjo na ali kontraindikacijo za everolimus ali strukturno povezane spojine, z znano preobčutljivostjo na komponente stenta (kobalt, krom, nikelj, volfram, metakrilni polimer in fluoropolimer) ali s preobčutljivostjo na kontrastno sredstvo;
- bolnikih, ki ne prenašajo antikoagulacijskega režima zdravljenja med posegom ali antiagregacijskega režima po posegu, vključno z alergijo ali preobčutljivostjo.

7.0 PRIČAKOVANA ŽIVLJENJSKA DOBA PRIPOMOČKA

Sistem koronarnih stentov za eluiranje everolimusu XIENCE PRO™S je medicinski pripomoček, vsajen za izboljšanje luminalnega premera koronarnih arterij pri delnih ali totalnih okluzijah stenoziranih koronarnih žil (*de novo* lezi) ali ponovno stenoziranih žil).

Pričakovana življenska doba sistema koronarnih stentov za eluiranje everolimusu XIENCE PRO[®] je najmanj 10 let.

Koronarni stenti za eluiranje everolimusu XIENCE PRO[®] niso predvideni za odstranitev po vsaditvi.

8.0 OPOZORILA

- Koronarni stent za eluiranje everolimusu XIENCE PRO™S in sistem za dostavo sta namenjena izključno za enkratno uporabo. Ne uporabljajte ponovno, ne obdelujte ponovno in ne sterilizirajte ponovno. Upoštevajte datum ob oznaki »Rok uporabnosti« na ovojnini. Ponovna uporaba, ponovna obdelava ali ponovna sterilizacija lahko ogrozi strukturno celovitost pripomočka in/ali sistema za dostavo in/ali povzroči odlopek pripomočka, kar lahko privede do poškodbe, bolezni ali smrti bolnika. Poleg tega lahko ponovna uporaba, ponovna obdelava ali ponovna sterilizacija ustvari tveganje za kontaminacijo pripomočka in/ali povzroči okužbo bolnika ali navzkrižno okužbo, kar med drugim vključuje prenos nalezljivih bolezni z enega bolnika na drugega. Kontaminacija pripomočka in/ali sistema za dostavo lahko povzroči poškodbo, bolezen ali smrt bolnika.

- Po posegu je treba uvesti antiagregacijsko zdravljenje (glejte poglavje 14.1 Individualizacija zdravljenja).
- Tega izdelka ne uporabljajte pri bolnikih, za katere predvidevate, da ne bodo upoštevali priporočenega antiagregacijskega zdravljenja.
- Uporaba tega pripomočka je povezana s tveganji za trombozo stenta, žilne zaplete in/ali krvavitve, zato je treba bolnike izbirati skrbno.
- Zdravljenje bolnikov z lezijo, ki preprečuje popolno napolnjenost balona za angioplastiko, ni priporočljivo.
- Koronarni stent za eluiranje everolimusu XIENCE PRO[®] je po celotni dolžini vsadljivega stenta prepleten z everolimusom in polimerno prevleko.

Distalni in vmesni predeli pripomočka, konica in konusi balona so prepleteni s hidrofilno prevleko HYDROCOAT™.

Za dodatne informacije o pripravi in uporabi tega pripomočka glejte poglavje 15.3 Priprava, da zagotovite delovanje pripomočka v skladu s predvidenim namenom. Neupoštevanje opozoril na tej oznaki lahko vodi do poškodb prevleke pripomočka, zaradi česar je lahko potrebna intervencija oz. lahko zaradi tega pride do resnih neželenih učinkov.

9.0 OMEJITVE

Vsaditve stenta smejo izvajati samo ustrezno usposobljeni zdravniki.

10.0 PREDVIDNOSTNI UKREPI

10.1 Ravnanje in stenti

- Namestitev stenta se lahko izvaja samo v centrih, kjer se lahko takoj opravi nujno obvodno operacijo koronarnih arterij (CABG).
- Vrečka iz folije ni sterilna pregrada.** Sterilna pregrada je notranja vrečka znotraj vrečke iz folije. **Kot sterilno je treba obravnavati samo vsebino notranje vrečke.** Zunanja površina notranje vrečke **Ni** sterilna.
- Potrdite sterilnost tako, da se prepičate, da sterilna pregrada v notranji embalaži pred uporabo ni bila odprta ali poškodovana.
- Pred uporabo stenta, namestitvijo in odstranjevanjem balona bodite pozorni na konico vodilnega katetra. Pred odstranjevanjem sistema za dostavo stenta vizualno potrdite popolno izpraznitve balona s fluoroskopijo, da se izognete premikanju vodilnega katetra v žilo in posledični poškodbi arterije.
- Bodite še posebej previdni, da ne premikate ali kakor koli poškodujete stenta na balonu. To je zlasti pomembno pri jemanju katetra iz embalaže, namestitvi prek vodilne žice in potiskanju skozi adapter vrtljivega hemostatskega ventila ter nastavek vodilnega katetra.
- Stenta ne premikajte, se ga ne dotikajte in ga ne prijemajte**, ker lahko s tem povzročite poškodbe prevleke, kontaminacijo ali premik stenta iz izvzajnega balona.
- Izogibajte se brisanju pripomočka s suho gazo ali prekomernemu brisanju pripomočka, saj lahko to poškoduje prevleko pripomočka.
- Med predhodno obdelavo pripomočka se izogibajte uporabi alkohola, antiseptičnih raztopin ali drugih topil, saj lahko s tem povzročite nepredvidljive spremembe prevleke, ki lahko vplivajo na varnost in učinkovitost pripomočka.
- Izogibajte se namakanju koronarnega stenta za eluiranje everolimusu XIENCE PRO™S. Glejte navodila v poglavju 15.3.2 Izpiranje lumna vodilne žice.
- Za polnjenje balona uporabljajte samo ustrezna sredstva. Za polnjenje balona ne uporabljajte zraka ali katerega koli plinskega sredstva, saj lahko to povzroči neenakomerno širjenje in težave pri namestitvi stenta. Če uporabljate plinsko sredstvo in balon popi, lahko pride do značne embolije in/ali poškodbe žile.
- Po uporabi je treba ta pripomoček, pripadajočo dodatno opremo in embalažo ustrezno zavrči (npr. biološka nevarnost, ostri predmeti, nenevarni odpadki itd.) in jih previdno odstraniti v skladu s postopki ustanove ter veljavnimi zakoni in predpisi.

10.2 Namestitev stentov

- Uporabite vodilne katetre z velikostmi lumnov, ki so primerne za sistem za dostavo stentov.
- Sistema za dostavo ne pripravljajte ali polnite vnaprej pred namestitvijo stenta, razen tako, kot je navedeno v navodilih. Uporabite tehniko spiranja balona, opisano v poglavju 15.3.3 Priprava sistema za dostavo.
- Kadar izvajate predhodno dilatacijo, uporabite ustrezno velikost balona. V nasprotnem primeru lahko pride do oteženega nameščanja stenta in s tem do zapletov med posegom.
- Odločitev za predhodno dilatacijo lezije z balonom ustrezne velikosti mora temeljiti na značilnostih bolnika in lezije. Neposredno uvajanje stentov v manj kompleksne koronarne lezije s predikatnim pripomočkom se je v realnih okoliščinah izkazalo za prav tako učinkovito in varno kot uvajanje stentov s predhodno dilatacijo za pripomoček z dolžino do 28 mm. Če izvajate predhodno dilatacijo, omejite dolžino predhodne dilatacije z balonom PTCA, da preprečite poškodbo žile izven meja vsajenega stenta.
- Ko sistem za dostavo uvajate v žilo, na sistem za dostavo ne vzpostavljajte negativnega tlaka. S tem lahko povzročite premik stenta z balona.
- Katetra ne obračajte za več kot en (1) poln obrat.

- Vsaditev stenta lahko vodi do disekcije žile distalno in/ali proksimalno od stenta ter lahko povzroči nenadno zaprtje/totalno okluzijo žile, zaradi česar je potreben dodaten intervencijski poseg (poseg CABG, nadaljnja dilatacija, namestitev dodatnih stentov ali drug poseg).
- Nerazširjen stent lahko samo enkrat povlecete nazaj v vodilni kateter. Nerazširjenega stenta ne uvajajte ponovno v arterijo po uveljavitvi v vodilni kateter. Nadaljnje premikanje noter in ven skozi distalni konec vodilnega katetra ne smete izvajati, ker lahko stent med vlečenjem v vodilni kateter poškodujete ali premaknete.
- Če kadar koli med odstranjevanjem nerazteženega sistema koronarnih stentov začutite upor, sledite navodilom v poglavju 10.4 Odstranjevanje stentov/sistema.
- Stenta ne razširjajte, če ni v ustreznem položaju v žili (glejte poglavje 10.4 Odstranjevanje stentov/sistema).
- Premir napolnjenega balona sistema, ki ga uporabljate za namestitev stenta, mora biti čim bolj enak premeru žile. Prevelika velikost stenta lahko povzroči pretrganje žile. Da zagotovite popolno razširitev stenta, morate balon napolniti najmanj na nazivni tlak.
- Ne presežite nazivnega tlaka pred razpocenjem (RBP), ki je naveden na oznaki izdelka. Med polnjenjem balona spremljajte tlak v njem. Uporaba tlakov, višjih od tistih, ki so navedeni na oznaki izdelka, lahko privede do razpoka balona z morebitno poškodbo in disekcijo intima.
- Čeprav je balon sistema za dostavo stentov dovolj močan, da stent razširi brez rupture, lahko obodna raztrganina balona distalno na stent pred popolno razširitvijo stenta balon spoji s stentom, zaradi česar je potrebna kirurška odstranitev. V primeru rupture je treba balon odstraniti in po potrebi preko vodilne žice zamenjati kateter za razširitev z novim, da se zaključi razširitev stenta.
- Stenta ne razširite preko omejitve, navedenih v poglavju 15.5 Postopek namestitve.
- Pri tem je treba naknadno dilatacijo opraviti pri visokem tlaku in z nezdružljivim balonom.
- Premajhna razširitev stenta lahko povzroči premik stenta. Velikost stenta je treba izmeriti previdno, da se pri praznjenju balona zagotovi popoln stik med stentom in arterijsko steno. Po najboljših močeh je treba zagotoviti, da stent ni premalo razširjen. Glejte poglavje 15.0 Podatki o klinični uporabi.
- Namestitev stenta lahko ogrozi prehodnost stranskih vej.
- Metode izvlečenja stenta (uporaba dodatnih žic, zank in/ali prijemalk) lahko povzročijo dodatne poškodbe koronarnega žilja in/ali mesta dostopa do žile. Zapleti lahko vključujejo krvavitve, hematomi ali psevdoanevrizmo.
- Pri zdravljenju več lezij znotraj iste žile stent najprej namestite na distalno in šele nato na proksimalno lezijo. Če nameščate stente v tem zaporedju, pri nameščanju distalnega stenta ni treba prečkati proksimalnega stenta, kar zmanjša možnost poškodbe ali premika proksimalnega stenta.
- Zagotovite, da območje s stentom pokriva celotno lezijo/mesto disekcije in med stenti ni nobenih vrzeli.
- Kadar je potrebnih več stentov za eluiranje zdravlila, uporabite samo materiale stentov podobne sestave (npr. sisteme koronarnih stentov za eluiranje everolimusu XIENCE™ z enakim kobalt-kromovim substratom stenta in enako polimerno prevleko za eluiranje zdravlila). Morebitno medsebojno delovanje z drugimi stenti za eluiranje zdravlila ali s prevlečenimi stenti ni bilo ovrednoteno, zato se je temu treba izogibati. Namestitev več stentov iz različnih kovin, ki se med sabo dotikajo, lahko poveča možnost korozije in vivo, čeprav testirane korozije *in vitro* kažejo, da se tveganje za korozijo pri uporabi stenta iz kobalt-kromove zlitine (CoCr) L-605 v kombinaciji s stentom iz zlitine nerjavnega jekla 316L ne poveča.
- Obseg bolnikove izpostavljenosti zdravilu in polimeru je neposredno povezan s številom vsajenih stentov. Bolnik lahko prejme največ štiri stente XIENCE PRO[®] ali druge koronarne stente za eluiranje everolimusu iz družine stentov XIENCE (tj. XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Xpedition™, XIENCE Alpine™, XIENCE Sierra™ in XIENCE Skypoint™) velikosti ≤ 38 mm, odvisno od števila zdravljenih žil in dolžine lezij. Bolniki, ki dobijo reševalne stente, prejmejo dodatne stente iz družine stentov XIENCE. Če bolnik uporablja več stentov iz družine stentov XIENCE, prejme tudi večje količine zdravlila in polimera.
- Varnost in učinkovitost stentov XIENCE PRO[®] pri bolnikih s predhodno brahiterapijo ciliarne lezije ali z uporabo brahiterapije za ponovno stenozo mesta, zdravljenega s stenti XIENCE PRO[®], nista bili ugotovljeni. Zilna brahiterapija in vsajeni stent XIENCE PRO[®] spremenita arterijsko preobilikovanje. Možen združen učinek teh dveh zdravljenj na preobilikovanje arterij ni znan.

10.3 Uporaba v povezavi z drugimi postopki

Medtem ko lahko priprava žile pri kompleksnih lezijah vključuje uporabo različnih pripomočkov za mehansko aterektomijo, varnost in učinkovitost stentov XIENCE PRO[®] nista potrjeni v kliničnih preskušanjih z uporabo pripomočkov za mehansko aterektomijo (usmerjalni katetri za aterektomijo, vrtljivi katetri za aterektomijo) ali katetrov za lasersko angioplastiko.

10.4 Odstranjevanje stentov/sistema

Odstranjevanje sistema za dostavo stentov pred namestitvijo stenta:

Če je pred raztegotvianjem potrebna odstranitev sistema stentov, se prepičate, da vodilni kateter leži koksialno glede na sistem za dostavo stentov, in previdno povlecite sistem za dostavo stentov v vodilni kateter. Če kadar koli med vlečenjem stenta v vodilni kateter začutite nenaden upor, je treba sistem za dostavo stentov in vodilni kateter odstraniti skupaj kot eno enoto. To opravite ob neposredni fluoroskopski vizualizaciji.

Odstranjevanje sistema za dostavo stentov/balona za postdilatacijo iz razteženega stenta:

- Balon izpraznite tako, da pripomoček za polnjenje nastavite na negativni tlak. Za praznjenje večjih in daljših balonov boste potrebovali več časa (do 30 sekund) kot za manjše in krajše balone. Potrdite izpraznitve balona s fluoroskopijo in počakajte še 10–15 sekund.
- Pripomoček za polnjenje nastavite na »negativni« ali »nevtralni« tlak.
- Stabilizirajte položaj vodilnega katetra in ga zasidrate na mesto. Ohranite položaj vodilne žice brez segmenta stenta.
- Nežno odstranite sistem za dostavo stentov/balon za postdilatacijo s počasnim in enakomernim pritiskom.
- Zategnite vrtljivi hemostatski ventili.

Opombe:

- Če med umikanjem katetra iz nameščenega stenta začutite upor, uporabite naslednje korake za izboljšanje ponovnega ovijanja balona:
 - Ponovno napolnite balon do nazivnega tlaka, ga izpraznite in tlak spremenite v nevtralni tlak.
 - Ponovite zgornje korake od 1 do 5.
- Če po uspešnem umiku balona iz nameščenega stenta kadar koli med umikanjem sistema za dostavo stentov ali balona za postdilatacijo v vodilni kateter začutite kakršen koli upor, odstranite celotni sistem kot eno enoto.
- Če ne upoštevate teh korakov in/ali na sistem za dostavo delujete s premočno silo, lahko potencialno povzročite izgubo ali poškodbo stenta in/ali komponent sistema za dostavo.
- Če morate ohraniti položaj vodilne žice za nadaljnji dostop do arterije/lezie, pustite vodilno žico na svojem mestu in odstranite vse druge komponente sistema.

10.5 Po vsaditvi vsadka

- Če morate prečkati na novo nameščen stent z vodilno žico, balonom, sistemom za dostavo ali katetri za slikanje, bodite previdni, da ne porušite geometrije stenta.
- Če pride do poznejše ponovne stenoze, je morda potrebna ponovna dilatacija arterijskega segmenta, ki vsebuje stent. Dolgoročni izid po ponovni dilataciji stentov trenutno ni znan.
- Če je potrebno slikanje bolnika, glejte poglavje 10.10 Varnostne informacije glede slikanja z magnetno resonanco (MRI).

10.6 Uporaba pri posebnih populacijah

10.6.1 Nosečnost

Nosečnostna kategorija C: Glejte poglavje 10.7.4 Nosečnost. Ustrezne študije o everolimusu ali študije, povezane s stentom XIENCE PRO[®], pri nosečnicah ne obstajajo. Učinki na razvijajoče se plod niso bili raziskani¹.

Ta izdelek ni bil prekušan pri nosečnicah ali moških, ki skušajo zapolniti otroka. Stent XIENCE PRO[®] se lahko pri nosečnicah uporabi samo, če so potencialne koristi stenta večje od potencialnih tveganj.

10.6.2 Dojenje

Glejte poglavje 10.7.5 Dojenje. Ni znano, ali everolimus prehaja v materino mleko. Pred vsaditvijo stenta je treba ob upoštevanju pomena stenta za mater sprejeti odločitev o tem, ali je treba dojenje prekiniti ali ne.

10.6.3 Pediatrska uporaba

Varnost in učinkovitost koronarnega stenta za eluiranje everolimusu XIENCE PRO[®] pri pediatrskih bolnikih nista bili ugotovljeni.

10.7 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

10.7.1 Medsebojno delovanje z zdravili ali drugimi snovmi

Everolimus se obšno presnavlja s citokromom P4503A4 (CYP3A4) v jetrih in do določene mere v črevesni steni ter je substrat za antiporter P-glikoproteina (P-gP). Zato lahko na absorpcijo in poznejše izločanje everolimusu vplivajo zdravila, ki delujejo tudi na poti CYP3A4 in P-gP. Znano je, da na presnovo everolimusu vpliva več zdravil, pojavi pa se lahko tudi medsebojno delovanje z drugimi zdravili.

Formalne študije medsebojnega delovanja stenta XIENCE PRO[®] z drugimi zdravili niso bile izvedene zaradi omejene izpostavljenosti everolimusu, eluiranemu iz stenta. Zato je treba pri odločanju o namestitvi stenta XIENCE PRO[®] pri bolniku, ki jemlje zdravila z znanim medsebojnim delovanjem z everolimusom, ali pri odločanju o uvedbi zdravljenja s takšnim zdravilom pri bolniku, ki je nedavno prejel stent XIENCE PRO[®], ustrezno upoštevati tako morebitno sistemsko kot tudi lokalno medsebojno delovanje zdravil v žili stenta.

Everolimus, predpisan kot peroralno zdravilo, lahko medsebojno deluje z naslednjimi drugimi zdravili ali hrano, med drugim vključno z naslednjim:

- zaviralci izocima CYP3A4/P-glikoproteina,
 - antimikotiki (npr. flukonazol, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol),
 - makrolidni antibiotiki (npr. eritromicin, klaritromicin, telitromicin),
 - zaviralci kalcijskih kanalčkov (npr. verapamil, nikardipin, diltiazem),
 - zaviralci proteaz (npr. ritonavir, atazanavir, sakvinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir),
 - drugo (npr. ciklosporin, nefazodon, cisaprid, metoklopramid, bromokriptin, cimetidin, danazol, sildenafil, terfenadin, astemizol, grenivka/grenivkin sok, digoksin),
- induktorji izocima CYP3A4/P-glikoproteina,
 - antibiotiki (npr. rifampin, rifabutin, ciprofloksacin, ofloksacin),
 - antikonvulzivna zdravila (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin),
 - nenukeozidni zaviralci reverzne transkriptaze (npr. efavirenz, nevirapin),
 - glukokortikoidi (npr. deksametazon, prednizon, prednizolon),
 - zaviralci reduktaze HMGCoA (npr. simvastatin, lovastatin),
 - drugo (npr. sentjanževka).

Za podrobnejše informacije o medsebojnem delovanju zdravil glejte najnovejšo oznako zdravila everolimus¹.

10.7.2 Možnost imunosupresije

Everolimus, zdravilna učinkovina stenta XIENCE PRO[®], je imunosupresiv. V kliničnih preskušanjih drugih izdelkov SPIRIT in XIENCE imunosupresija ni bila ugotovljena. Kljub temu lahko pri bolnikih, ki so hkrati prejeli več stentov XIENCE PRO[®], pride do sistemskih koncentracij everolimusu, ki se začasno približajo imunosupresivnim ravnam, še posebej pri bolnikih z jetrno insuficienco ali tistih, ki jemljejo druge imunosupresive ali P-glikoproteina. Zato je potrebna previdnost pri bolnikih, ki jemljejo druge imunosupresive ali pri katerih obstaja tveganje za imunosupresijo.

10.7.3 Možnost zvišanja lipidov

Pri uporabi peroralnega everolimusu pri bolnikih z ledvičnimi presadki ali napredovalim rakomom ledvičnih celic je bila ugotovljena povezava s povišanim holesterolem in trigliceridi v serumu, zaradi česar je bilo v nekaterih primerih potrebno zdravljenje. Učinki so bili opazni pri daljšem peroralnem zdravljenju tako z majhnimi kot tudi velikimi odmerki, odvisno od velikosti odmerka. Prikaže se, da bo pri uporabi v skladu z indikacijami za uporabo izpostavljenost koncentracijam sistemskega everolimusu iz stenta XIENCE PRO[®] bistveno nižja kot izpostavljenost koncentracij, ki je običajno opazna pri bolnikih s presadki. V kliničnih

¹ Certican[®] ZK povzetek glavnih značilnosti zdravila, Afinitor[®] ZK povzetek glavnih značilnosti zdravila, Votubia[®] ZK povzetek glavnih značilnosti zdravila, Afinitor[®] ZDA označevanje in Zortress[®] ZDA označevanje. Obiščite www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu in www.fda.gov za najnovejše različice teh povzetkov glavnih značilnosti zdravila/označevanje.

preskusnjah družin izdelkov SPIRIT in XIENCE povišanega holesterola in trigliceridov v serumu niso ugotovili. Peroralno jemanje everolimusa v kombinaciji s ciklosporinom je povezano s povišanim holesterolom in nivojem trigliceridov v serumu.

10.7.4 Nosečnost

Nosečnostna kategorija C: Ustrezne študije o everolimusu ali študije, povezane s stentom XIENCE PRO[®], pri nosečnicah ne obstajajo.

Učinki na razvijajoči se plod niso bili raziskani¹. Učinki podobnega stenta XIENCE V pri prednatalnem in ponatalnem razvoju podgan niso bili drugačni kot pri kontrolni skupini (glejte poglavje 10.8 *Rakovornost, genotoksičnost in reproduktivna toksičnost*). Pri peroralnih odmerkih 0,1 mg/kg ali večjih pri živalih je everolimus pokazal učinke strupenosti na razmnoževanje, vključno z embriotoksičnostjo in s fetotoksičnostjo.

Pred vsaditvijo stenta XIENCE PRO[®] se priporoča začetek uporabe učinkovite kontracepcije, s katero naj se nadaljuje še eno leto po vsaditvi. Čeprav ni nobenih kontraindikacij, tveganja in učinki na razmnoževanje v tem trenutku niso znani¹.

10.7.5 Dojenje

Ni znano, ali everolimus prehaja v materino mleko. Poleg tega pri novorojenčkih nista bila določena farmakokinetični in varnostni profil za everolimus. Zato je treba matere obvestiti o morebitnih resnih neželenih učinkih everolimusa pri dojenih dojenčkih. Pred vsaditvijo stenta XIENCE PRO[®] je tako treba sprejeti odločitev o prenehanju dojenja ali izvedbi alternativnega posega.

10.8 Rakovornost, genotoksičnost in reproduktivna toksičnost

Rakovornost, genotoksičnost in reproduktivna toksičnost stenta XIENCE PRO[®] niso bile ovednotene, vendar so bile s podobnim stentom XIENCE V izvedene dolgoročne študije rakovornosti in teratogenosti. Rezultati preskušanja stenta XIENCE V, kot je opisano spodaj, se zaradi podobne zasnove stenta, materialov za dostavo sistema in identične tehnologije prevleke stenta uporabljajo tudi za sistem koronarnih stentov za eluiranje everolimusa XIENCE PRO[®].

Izvedena je bila 26-tedenska študija rakovornosti za oceno rakovornega potenciala stentov XIENCE V po subkutani vsaditvi pri transgenih miših. Študija ni obsegala nobenih neobičajnih kliničnih opazovanj, ki bi kazala na rakovorni učinek preskusne skupine (stent XIENCE V). Pri preskusni skupini se ni pokazala povečana incidenca neoplastičnih lezij v primerjavi z negativno kontrolno skupino. Vendar pa se je v pozitivni kontrolni in eksperimentalni pozitivni kontrolni skupini pokazalo občutno povečanje pojavnosti neoplastičnih lezij v primerjavi s preskusno ali negativno kontrolno skupino. Na podlagi rezultatov te študije se zdi, da stent XIENCE V pri 26-tedenski vsaditvi v transgene miši ni rakotvoren.

Študije genotoksičnosti stenta XIENCE V so bile izvedene na celicah sesalcev in bakterijah. V teh študijah so bile vključene genske mutacije pri bakterijah (Amesov test), genske mutacije v celicah sesalcev (kromosomska aberacija), test klastogenosti v celicah sesalcev in mikrojedrni test eritrocitov sesalcev. Na podlagi rezultatov teh študij stent XIENCE V ni genotoksičen.

Poleg tega je bila pri samica podgan Sprague-Dawley izvedena tudi študija reproduktivne toksičnosti (teratogenosti). Stent XIENCE V ni vplival na plodnost ali sposobnost razmnoževanja samic podgan Sprague-Dawley. Statistične razlike med preskusnim pripomočkom (stentom XIENCE V) in kontrolnim sistemom v smislu katerega koli ocenjevanega parametra ni bilo. Preskusni pripomoček ni vplival na velikost legla in ni povzročil večje smrtnosti in *utero*. Poleg tega stent XIENCE V v tej študiji ni povzročil nobene reproduktivne toksičnosti pri potomcih.

10.9 Snovi z omejitvami

Ena ali več komponent tega pripomočka vsebuje naslednjo snov, ki je v koncentraciji nad 0,1 % masnega deleža opredeljena kot CMR 1B:

kobalt; št. CAS (Chemical Abstracts Service) 7440-48-4; št. ES 231-158-0.

Trenutni znanstveni dokazi potrjujejo, da medicinski pripomočki, izdelani iz zlitin kobalta in zlitin nerjavnega jekla, ki vsebujejo kobalt, ne povzročajo povečanega tveganja za razvoj raka ali nastanek škodljivih učinkov na razmnoževanje.

10.10 Varnostne informacije glede slikanja z magnetno resonanco (MRI)

Neklinično preskušanje je pokazalo, da je uporaba stenta XIENCE PRO[®] v enojni ali prekrivajoči se konfiguraciji od dolžine 71 mm v okolju z MR varna pod določenimi pogoji. Bolnika s tem pripomočkom je mogoče varno slikati v MR-sistemu pod naslednjimi pogoji:

- statično magnetno polje je 1,5 ali 3 tesle,
- maksimalna hitrost naraščanja gradientov za vsako smer 200 T/m/s na os,
- maksimalno prostorsko gradientno polje je 3000 gauss/cm (30 T/m),
- maksimalna povprečna stopnja specifične absorpcije (SAR) za celo telo, ki jo prikaže MR-sistem, je 2,0 W/kg (normalno delovanje).

Pod zgoraj opredeljenimi pogoji slikanja se pričakuje, da stent XIENCE PRO[®] povzroči maksimalno povišanje temperature za manj kot 4,5 °C po 15 minutah neprekinjenega slikanja.

Pri nekliničnem preskušanju sega slikovni artefakt, ki ga povzroči pripomoček, približno 6 mm od stenta XIENCE PRO[®] pri slikanju z gradientnim odmevom ali pulznim zaporedjem spinskih odmevov ter sistemom za MRI 3 tesle.

Stent XIENCE PRO[®] naj se v takšnem okolju MRI ne bi premikal. Neklinično testiranje pri jakostih polja nad 3 tesle za oceno premika ali segreva stenta ni bilo izvedeno. Slikanje z MR pri 1,5 ali 3 tesle se lahko opravi takoj po vsaditvi stenta XIENCE PRO[®].

11.0 MOREBITNI NEŽELENI UČINKI

Neželeni učinki, ki so lahko povezani s postopki zdravljenja s perkutano koronarno intervencijo (PCI) in z uporabo stenta v nativnih koronarnih arterijah, med drugim vključujejo naslednje:

- alergijsko reakcijo ali preobčutljivost na lateks, kontrastno sredstvo, anestezijske materiale, iz katerih je pripomoček izdelan (kobalt, krom, nikelj, volfram, metakrilni polimer in fluoropolimer), in reakcije med zdravilom in everolimusom, antikoagulantni ali antiagregacijskimi zdravili,
- zaplete pri vaskularnem dostopu, zaradi katerih je morda potrebna transfuzija ali popravilo žile, med katerimi so:
 - o reakcije na mestu katetra,
 - o krvavitve (ekhimozo, izcedek, hematoma, krvavitve, retroperitonealna krvavitve),
 - o arteriovenska fistula, psevdanevrizma, anevrizma, disekcija, perforacija/ruptura,
 - o embolija (zrak, tkivo, leha, trombotični material ali pripomoček),
 - o poškodba perifernega žilca,
 - o periferna ishemija,

- zaplete v zvezi s koronarno arterijo, zaradi katerih so morda zahtevani dodatni posegi, med drugim:
 - o popolno okluzijo ali nenadno zaprtje,
 - o arteriovensko fistulo, psevdanevrizmo, anevrizmo, disekcijo, perforacijo/rupturo,
 - o prolaps tkiva/premik lehe,
 - o embolijo (zrak, tkivo, leha, trombotični material ali pripomoček),
 - o koronarno trombozo ali trombozo stentov (akutno, subakutno, pozno, zelo pozno),
 - o stenozo ali restenozo,
- perikardne zaplete, zaradi katerih so morda zahtevani dodatni posegi, med drugim:
 - o srčno tamponado,
 - o perikardni izliv,
 - o perikarditis,
- srčne aritmije (vključno z nespecifičnimi, motnjami prevodnosti, atrijsko in ventrikularno aritmijo);
- srčne isemične bolezni, kot so:
 - o miokardna ishemija,
 - o miokardni infarkt (vključno z akutnim),
 - o spazem koronarne arterije,
 - o nestabilna ali stabilna angina pectoris,
- možganska kap/cerebrovaskularni insult (CVA) in prehodni isemični napad (TIA),
- sistemske odpovedi organov:
 - o zastoj srca in dihanja,
 - o srčno popuščanje,
 - o srčno-pljučno odpoved (vključno s pljučnim edemom),
 - o ledvično popuščanje/odpoved,
 - o šok,

- krvavitve,
- motnje krvnih celic (vključno s trombocitopenijo, povzročeno s heparinom [HIT]),
- hipotenzijo/hipertenzijo,
- okužbo,
- slabost in bruhanje,
- palpitacije, omotico in sinkopo,
- bolečine v prsnem košu,
- povišano telesno temperaturo,
- bolečino,
- smrt.

Neželeni učinke, povezane z vsakodnevnim peroralnim jemanjem everolimusa v odmerkih od 1,5 mg do 10 mg dnevno, lahko najdete v povzetku glavnih značilnosti zdravila (SPC) in na oznakah zdravila¹. Spodaj opisana tveganja vključujejo pričakovane neželene učinke, ki veljajo za populacijo srčnih bolnikov, na katero se nanašajo razdelki s kontraindikacijami, opozorili in previdnostnimi ukrepi oznak everolimusa oz. povzetkov glavnih značilnosti zdravila, in/ali ki so bili zabeleženi pri pogostosti $\geq 10\%$ v kliničnih preskušanjih s peroralnim everolimusom za različne indikacije. Za več informacij in manj pogoste neželene učinke glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila in oznake¹:

- trebušno bolečino,
- anemijo,
- angioedem (povečano tveganje pri sočasni uporabi zaviralca encima angiotenzin-konvertaze [ACE]),
- arterijske trombotične dogodke,
- krvavenje in koagulopatijo (vključno s hemolitičnim uremičnim sindromom [HUS], trombotično trombocitopenično purpuro [TTP] in trombotično mikroangiopatijo – povečano tveganje pri sočasni uporabi ciklosporina);
- zaprtje,
- kašelj,
- diabetes mellitus,
- diarejo,
- dispnejo,
- toksičnost za zarodek in plod,
- eritem,
- eritrodermijo,
- glavobol,
- hepatično arterijsko trombozo (HAT),
- jetrne bolezni (vključno s hepatitisom in zlatenico),
- preobčutljivost na zdravilno učinkovino everolimus in druge derivate rapamicina,
- hipertenzijo,
- okužbo (bakterijske, glivične, virusne ali protozojske okužbe, vključno z okužbami z oportunističnimi patogeni), pri bolnikih, zdravljenih s peroralnim everolimusom, so poročali o nefropatiji, povezani s poliomavirusom (PVAN), progresivni multifokalni levkoencefalopatiji, povezani z virusom JC (PML), smrtno nevarni okužbi in sepsi,
- ledvično arterijsko in vensko trombozo,
- spremembe laboratorijskega testa (povišan serumski kreatinin, proteinurijo, hipokalemijo; hiperkalemijo; hiperglikemijo, dislipidemijo, vključno s hiperholesterolemijo in hipertrigliceridemijo; nenormalne rezultate testov jetrnih funkcij; znižanje vrednosti hemoglobina, limfocitov, nevtrofilcev in trombocitov),
- limfom in kožni rak,
- moško neplodnost,
- neredno menstruacijo,
- navzeo,
- nefrotoksičnost (v kombinaciji s ciklosporinom),
- neinfekcijsko pljučnico (vključno z intersticijsko pljučno bolezni),
- razjede v ustih,
- bolečino,
- pankreatitis,
- perikardni izliv,
- periferni edem,
- plevralni izliv,
- pljučnico,
- prekrščaj,
- izpuščaji,
- ledvično odpoved,
- okužbo zgornjih dihal,

- okužbo sečil,
- vensko tromboembolijo,
- bruhanje,
- zaplete pri celjenju ran (vključno z okužbami ran in limfokelo).

12.0 POROČANJE O NEŽELENIH UČINKIH

Uporabnik in/ali bolnik morata o vsakem resnem zapletu v zvezi s sistemom koronarnih stentov za eluiranje everolimusa XIENCE PRO[™] s obvestilo proizvajalca in pristojni organ države članice Evropske unije, v kateri ima uporabnik sedež in/ali bolnik prebivališče.

13.0 POVZETEK O VARNOSTI IN KLINIČNI UČINKOVITOSTI

Povzetek o varnosti in klinični učinkovitosti (SSCP) za ta pripomoček je na voljo na spletni strani <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Pripomoček poiščite s pomočjo osnovnega UDI-DI, navedenega v tabeli 1-1. To je lokacija SSCP, ki je bila posodobljena po uvedbi evropske podatkovne zbirke za medicinske pripomočke (EUDAMED).

14.0 IZBIRA IN ZDRAVLJENJE BOLNIKOV

14.1 Individualizacija zdravljenja

Pred uporabo pripomočka iz družine sistemov koronarnih stentov za eluiranje everolimusa (EECSS) XIENCE[™] je treba za vsakega bolnika posebej oceniti zgoraj opisana tveganja in koristi. Dejavniki izbire bolnikov, ki jih je treba oceniti, morajo vključevati oceno tveganja antiagregacijske terapije. Posebej je treba obravnavati bolnike z nedavno aktivnim gastritisom ali peptičnim ulkusom.

V kombinaciji s sistemom koronarnih stentov za eluiranje everolimusa (EECSS) XIENCE je treba uporabljati antiagregacijska zdravila v skladu s smernicami organizacij American College of Cardiology, American Heart Association in Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (ACC/AHA/SCAI) ter smernicami organizacije European Society of Cardiology (ESC). Zdravniki morajo pri določanju specifičnega antiagregacijskega/antikoagulantnega režima zdravljenja pri bolnikih v splošni praksi upoštevati informacije iz velikega števila kliničnih dokazov za stente XIENCE, skupaj s trenutno veljavno literaturo o stentih za eluiranje zdravila, trenutno veljavnimi smernicami in posebnimi potrebami posameznih bolnikov.

Treba je upoštevati priporočene trenutne smernice za opustitev dvojne antiagregacijske terapije (DAPT). Za odločitev o prekinitvi ali opustitvi DAPT je odgovoren lečeči zdravnik, ki mora upoštevati stanje posameznega bolnika. Če je kadar koli v roku enega meseca po vsaditvi koronarnega stenta XIENCE potrebna nepričakovana prekinitev ali opustitev DAPT, dvoletni podatki koronarnih kliničnih preskušanj XIENCE kažejo nizke stopnje tromboze stenta in nobenega ugotovljenega povečanega tveganja za trombozo stenta. Poleg tega so pri družini stentov XIENCE opazili nizke stopnje tromboze stenta v 1–6 mesecih pri bolnikih s HBR, zdravljenih z 1-mesečno (še samo 28-dnevno) DAPT po postopku PCI.

Zelo pomembno je, da bolnik upošteva priporočila za antiagregacijsko zdravljenje po posegu. Preglednice prenehanje jemanja predpisane antiagregacijskega zdravila lahko privede do večjega tveganja za trombozo, miokardni infarkt ali smrt. Če se pred PCI ugotovi, da je načrtovan kirurški ali zobozdravstveni poseg, zaradi katerega je zahtevano zgornja opustitev antiagregacijske terapije, naj operater in bolnik skrbno preučita, ali sta stenta iz eluiranja zdravila in povezano priporočeno antiagregacijsko zdravljenje ustrezna izbira za PCI. Če je kirurški ali zobozdravstveni poseg priporočen po PCI, je treba tveganja in koristi posega primerjati z morebitnim tveganjem, povezanim s preglednico opustitvijo antiagregacijskega zdravljenja.

Pri bolnikih, pri katerih je potrebna preglednica opustitev antiagregacijske terapije zaradi znatne aktivne krvavitve, je treba skrbno spremljati srčne dogodke in po stabilizaciji po presoji lečečega zdravnika čim prej ponovno vnesti antiagregacijsko zdravljenje.

15.0 PODATKI O KLINIČNI UPORABI

15.1 Pregled pred uporabo

1. Pred odpiranjem natančno preglejte sterilno ovojnino in preverite, ali je sterilna pregrada poškodovana. Pripomočka ne uporabite, če je bila ogrožena celovitost sterilne ovojnine.
2. Pripomočka ne uporabite po datumu ob oznaki »Rok uporabnosti«.
3. Raztrgajte vrečko iz folije in odstranite notranjo vrečko.

Opomba: Zunanostj notranje vrečke NI sterilna. Odprite notranjo vrečko in z uporabo aseptične tehnike predstavite ali spustite izdelek v sterilno polje.

4. Pred uporabo sistema koronarnih stentov za eluiranje everolimusa (EECSS) XIENCE PRO[™]S previdno vzemite sistem in se prepričajte, da ni bil upognjen, stisnjen ali drugače poškodovan. Prepričajte se, da stent ne sega čez radioneprepustna označevalca na balonu. Ne uporabljajte, če opazite kakršne koli okvare. Ne premikajte, ne dolgajte se in ne prijemajte stenta, ker lahko s tem povzročite poškodbe prevleke, kontaminacijo ali premik stenta z dostavnega balona.

Opomba: Če je kadar koli med uporabo sistema koronarnih stentov za eluiranje everolimusa (EECSS) XIENCE PRO[®] proksimalni tulec iz nerjavnega jekla upognil ali skrvnil, katetra ne uporabite.

15.2 Potrebni materiali

- ustrezen arterijski kanal,
- ustrezni vodilni katetri,
- 2–3 injektjske brizge (10–20 cc),
- 1000 u/500 cc heparinizirane fiziološke raztopine (HepNS),
- vrtljivi hemostatski ventili z ustreznim minimalnim notranjim premerom (2,44 mm [0,096 palca]),
- vodilna žica velikosti 0,36 mm (0,014 palca) × 175 cm (minimalna dolžina),
- pripomoček za navo,
- uvajalo za vodilno žico,
- kontrastno sredstvo, razredčeno s heparinizirano fiziološko raztopino v razmerju 1 : 1,
- pripomoček za polnjenje,
- balon za predhodno dilatacijo za angioplastiko ustrezne velikosti,
- nezdružljivi balon za naknadno dilatacijo za angioplastiko ustrezne velikosti,
- triserna pipa,
- ustrezna antikoagulacijska in antiagregacijska zdravila.

15.3 Priprava

15.3.1 Odstranjevanje embalaze

Opomba: Vrečka iz folije ni sterilna pregrada. Sterilna pregrada je notranja vrečka znotraj vrečke iz folije. Kot sterilno je treba obravnavati samo vsebino notranje vrečke. Zunanja površina notranje vrečke NI sterilna.

1. Previdno vzemite sistem za dostavo iz zaščitne cevke za pripravo sistema za dostavo. Ko uporabljate sistem s hitro izmenjavo (RX), med odstranjevanjem ne upogibajte ali ukrivljajte hipodermične cevke.

¹ Certican[®] ZK povzetek glavnih značilnosti zdravila, Afinitor[®] ZK povzetek glavnih značilnosti zdravila, Votubia[®] ZK povzetek glavnih značilnosti zdravila, Afinitor[®] ZDA označevanje in Zortress[®] ZDA označevanje. Obiščite www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu in www.fda.gov za najnovejše različice teh povzetkov glavnih značilnosti zdravila/označevanje.

2. Odstranite vpenjalno os izdelka in zaščitni tulec stenta tako, da primate kateter tik proksimalno od stenta (na proksimalnem mestu povezave z balonom), z drugo roko pa primate zaščito stenta in jo v distalni smeri nežno odstranite. Če med odstranjevanjem vpenjalne osi izdelka in tulca stenta začutite nenavaden upor, tega izdelka ne uporabite, temveč ga nadomestite z drugim. V zvezi z neuporabljenim pripomočkom upoštevajte postopek za vračilo izdelkov.

15.3.2 Izpiranje lumna vodilne žice

1. Lumen vodilne žice izpirajte s fiziološko raztopino HepNS, dokler tekočina ne priteče iz izhodne zarezne vodilne žice.

Opomba: Med spiranjem lumna vodilne žice se izogibajte premikanju stenta, saj bi lahko porušili namestitve stenta na balonu.

15.3.3 Priprava sistema za dostavo

1. Pripomoček za polnjenje/brigo napolnite z razredčenim kontrastnim sredstvom.
2. Pripomoček za polnjenje/brigo pritrdite na pipo, nato pa pipo pritrdite na vhod za polnjenje izdelka. Med povezovanjem na pripomoček za polnjenje/brigo ne upogibajte hipodermične cevke izdelka.
3. Sistem za dostavo usmerite navpično, tako da je konica obrymna navzdol.
4. Odprite pipo za sistem za dostavo; za 30 sekund jo povlecite in tako nastavite na negativen tlak, nato pa jo spustite, da preide na nevtralnega, in tako sprožite polnjenje s kontrastnim sredstvom.
5. Zaprite pipo za sistem za dostavo; iz pripomočka za polnjenje/brige iztisnite ves zrak.
6. Ponavljajte korake od 3 do 5, dokler ne odstranite vsega zraka. Če so mehurčki še prisotni, izdelka ne uporabite.
7. Če ste uporabili brigo, pritrdite pripravljeni pripomoček za polnjenje na pipo.
8. Odprite pipo za sistem za dostavo.
9. Pustite na nevtralnem tlaku.

Opomba: Ko uvajate sistem za dostavo v žilo, v sistemu za dostavo ne vzpostavite negativnega tlaka. S tem lahko povzročite premik stenta z balona.

Opomba: Če v tulcu vidite zrak, ponovite korake od 3 do 5 v poglavju 15.3.3 Priprava sistema za dostavo, da preprečite neenakomerno širjenje stenta.

15.4 Postopek dostave

1. Pripravite žilno mesto dostopa v skladu s standardno prakso.
2. Odločite se za predhodno dilatacijo lezije z balonom ustrezne velikosti mora temeljiti na značilnostih bolnika in lezije. **Če izvajate predhodno dilatacijo**, omejite dolžino predhodne dilatacije z balonom PTCA, da preprečite poškodbo žile izven meja stenta XIENCE PRO^S.
3. Za dolge lezije uporabite velikost stenta, ki se ujema s premerom najbolj distalnega dela žile.

Opomba: Če izbirate med dvema premeroma stenta za ozke lezije, izberite manjši premer stenta in ga napolnite. Za podatke o skladnosti glejte oznako izdelka.

4. Vzdružite nevtralni tlak na pripomočku za polnjenje, ki je pritrjen na sistem za dostavo. Čim bolj odprite vrtljivi hemostatski ventil.
5. Sistem za dostavo naložite na proksimalni del vodilne žice, hkrati pa ohranjajte položaj vodilne žice prek ciljne lezije.
6. Previdno potisnite sistem za dostavo v vodilni kateter in preko vodilne žice do ciljne lezije. Ko uporabljate sistem s hitro izmenjavo (RX), ohranjajte hipodermično cevko ravno. Preden potisnete sistem stentov v koronarno arterijo, morate zagotoviti stabilnost vodilnega katetra.

Opomba: Če začutite nenavaden upor, preden stent izstopi iz vodilnega katetra, prehoda ne izvajajte na silo. Upor lahko nakazuje težavo in uporaba prekomerne sile lahko povzroči poškodbo ali premik stenta. Ohranjajte položaj vodilne žice prek lezije ter odstranite sistem za dostavo in vodilni kateter kot eno enoto.

7. Potisnite sistem za dostavo preko vodilne žice do ciljne lezije z uporabo neposredne vizualizacije s fluoroskopijo. Za namestitve stenta prek lezije uporabite radioneprepustna označevalca na balonu. Izvedite angiografijo za potrditev položaja stenta. Če položaj stenta ni optimalen, ga je treba previdno premestiti ali odstraniti (glejte poglavje 15.6 Postopek odstranjevanja). Označevalca na balonu nakazujejo robove stenta in meje balona. S širjenjem stenta ne smete začeti, če stent ni ustrezno nameščen v ciljni leziji.

Opomba: Če je pred raztegovanjem potrebna odstranitev sistema stentov, se prepričajte, da vodilni kateter leži koaksialno glede na sistem za dostavo stentov, in previdno povlecite sistem za dostavo stentov v vodilni kateter. Če kadar koli med vlečenjem stenta proti vodilnemu katetru začutite nenavaden upor, je treba sistem za dostavo stentov in vodilni kateter odstraniti skupaj kot eno enoto. To opravite ob neposredni fluoroskopski vizualizaciji.

8. Zategnite vrtljivi hemostatski ventil. Stent je nato pripravljen na raztezanje.

15.5 Postopek namestitve

POZOR: Glejte tabelo 1-3: Specifikacije pripomočka *in vitro* za premer stenta, nazivni tlak in RBP.

1. Pred raztegovanjem stenta ponovno potrdite pravi položaj stenta glede na ciljno lezijo z uporabo radioneprepustnih označevalcev na balonu.
2. Stent raztegnite počasi tako, da sistem za dostavo polnite s tlakom v korakih po 2 atm na vsakih 5 sekund, dokler stent ni popolnoma razširjen. Povsem razširite stent tako, da ga napolnite najmanj do nazivnega tlaka. Sprejeta praksa na splošno priporoča začetni tlak raztegovanja, ki dosega razmerje notranjega premera stenta, ki je približno 1,1-kratnik referenčnega premera žile.
3. Za dolge lezije uporabite velikost stenta, ki se ujema s premerom najbolj distalnega dela žile, in stent razširite najmanj na nazivni tlak. Tlak vzdržujte 30 sekund. Po potrebi lahko tlak v sistemu za dostavo znova vzpostavite ali nadalje zvišate, da zagotovite popolno naslonitev stenta ob steno arterije.
4. Tlak vzdržujte 30 sekund za popolno razširitev stenta. Med razširjanjem stenta uporabljajte fluoroskopsko vizualizacijo za ustrezno presjoo o optimalnem premeru stenta v primerjavi s premeroma proksimalne in distalne nativne koronarne arterije (referenčna premera žile). Za optimalno razširitev stenta in za ustrezno naslonitev mora biti stent v popolnem stiku s steno arterije.

Opomba: Glejte poglavje 15.6 Postopek odstranjevanja za navodila za odstranitev sistema za dostavo stentov.

5. Po potrebi lahko tlak v sistemu za dostavo znova vzpostavite ali nadalje zvišate, da zagotovite popolno naslonitev stenta ob steno arterije.

Opomba: Ne presežite nazivnega tlaka pred razpočenjem (RBP) 16 atm (1621 kPa), ki je naveden na oznaki.

6. V celoti prekritje celotno lezijo in z balonom zdravljeno območje (vključno z disekcijami) s stentom XIENCE PRO^S, tako da bo stent ustrezno prekrival tudi zdravo tkivo proksimalno in distalno od lezije.

7. Balon izpraznite tako, da pripomoček za polnjenje za 30 sekund nastavite na negativen tlak. Potrdite popolno izpraznitev balona, preden začnete s premikanjem sistema za dostavo. Če med umikanjem sistema za dostavo stentov začutite nenavaden upor, bodite še posebej pozorni na položaj vodilnega katetra.

Opomba: V poglavju 15.6 Postopek odstranjevanja najdete navodila za odstranitev sistema za dostavo stentov.

8. Potrdite položaj stenta in njegovo raztegnitev z uporabo standardnih angiografskih tehnik. Za optimalne rezultate mora stent pokrivati celoten stenozirani arterijski segment. Med razširjanjem stenta uporabljajte fluoroskopsko vizualizacijo za ustrezno presjoo o optimalnem premeru razširjenega stenta v primerjavi s premeri proksimalnih in distalnih koronarnih arterij. Za optimalno razširitev stenta mora biti stent v popolnem stiku s steno arterije. Stik stenta s steno potrdite z rutinsko angiografijo, znotrajžilnim ultrazvokom (IVUS) ali optično koherentno tomografijo (OCT).
9. Če velikost raztegnjenega stenta še vedno ne ustreza referenčnemu premeru žile, lahko za nadaljnjo razširitev stenta uporabite večji balon. Če začetni angiografski prikaz ni optimalen, lahko stent nadalje razširite z nizkoprofilnim, visokotlačnim, nezdružljivim balonskim katetrom za dilatacijo. Po potrebi lahko segment, ki vsebuje stent, previdno ponovno prečkate s prolaborirano vodilno žico, da ne porušite geometrije stenta. Raztegnjeni stent ne smejo biti premalo dilatarani.

PREVIDNOSTNI UKREP: Stenta ne dilatarajte preko naslednjih meja:

Nazivni premer stenta	Meja dilatacije
2,0 mm–3,25 mm	3,75 mm
3,5 mm–4,0 mm	5,5 mm

10. Če za prekritje lezije in z balonom zdravljene območja potrebujete več kot en stent XIENCE PRO^S, predlagamo, da se stenti ustrezno prekrivajo, da ne pride do ponovne stenozе vrzeli. Da bi zagotovili, da med stenti ni vrzeli, morajo biti pasovi označevalcev za balon drugega stenta XIENCE PRO^S postavljeni v nameščenem stentu pred razširitev.
11. Ponovno potrdite položaj stenta in rezultate angiografije. Ponavljajte polnjenja, dokler ne dosežete optimalne raztegnitve stenta.

15.6 Postopek odstranjevanja

Odstranitev dostavnega katetra za stent iz raztegnjenega stenta:

1. Balon izpraznite tako, da pripomoček za polnjenje nastavite na negativen tlak. Za praznjenje večjih in daljših balonov boste potrebovali več časa (do 30 sekund) kot za manjše in krajše balone. Potrdite izpraznitev balona s fluoroskopijo in počakajte še 10–15 sekund.
2. Nastavite pripomoček za polnjenje na »negativni« ali »nevtralni« tlak.
3. Stabilizirajte položaj vodilnega katetra tik zunaj koronarnega ostija in ga pritrdite na mesto. Ohranite položaj vodilne žice prek segmenta stenta.
4. Nežno odstranite sistem za dostavo stentov s počasnim in enakomernim pritiskom.
5. Zategnite vrtljivi hemostatski ventil.

Če med odstranjevanjem dostavnega katetra za stent naletite na upor, uporabite naslednje korake za izboljšanje ponovnega ovijanja balona:

- Ponovno napolnite balon do nazivnega tlaka.
- Ponovite zgornje korake od 1 do 5.

Po odstranitvi sistema za dostavo stentov; potrditev raztegnitve stenta:

1. Potrdite položaj stenta in njegovo raztegnitev z uporabo standardnih angiografskih tehnik. Za optimalne rezultate mora stent pokrivati celoten stenozirani arterijski segment. Med razširjanjem stenta uporabljajte fluoroskopsko vizualizacijo za ustrezno presjoo o optimalnem premeru razširjenega stenta v primerjavi s premeri proksimalnih in distalnih koronarnih arterij. Za optimalno razširitev stenta mora biti stent v popolnem stiku s steno arterije. Stik stenta s steno potrdite z rutinsko angiografijo, znotrajžilnim ultrazvokom (IVUS) ali optično koherentno tomografijo (OCT).
2. Če za prekritje lezije in z balonom zdravljene območja potrebujete več kot en stent XIENCE PRO^S, predlagamo, da se stenti ustrezno prekrivajo, da ne pride do ponovne stenozе vrzeli.
3. Da bi zagotovili, da med stenti ni vrzeli, morajo biti pasovi označevalcev za balon drugega stenta XIENCE PRO^S postavljeni v nameščenem stentu pred razširitev.
4. Ponovno potrdite položaj stenta in rezultate angiografije za ocenitev območja s stentom. Ponavljajte polnjenja, dokler ne dosežete optimalne raztegnitve stenta. Če je potrebna postdilatacija, se mora končni premer stenta ujemati z referenčnim premerom žile. Poskrbite, da bo stena stenta v stiku s steno arterije.

15.7 Razširitev segmentov stenta po namestitvi

1. Po najboljših močeh je treba poskrbeti, da stent ni premalo razširjen.
2. Če velikost raztegnjenega stenta še vedno ne ustreza premeru žile ali če ni dosežen popoln stik s steno žile, lahko za nadaljnje širjenje stenta uporabite večji balon. Stent lahko nadalje razširite z uporabo nizkoprofilnega, visokotlačnega in nezdružljivega balonskega katetra. Po potrebi lahko segment, ki vsebuje stent, previdno ponovno prečkate s prolaborirano vodilno žico, da ne premaknete stenta. Balon mora biti na sredini stenta in ne sme segati zunaj območja, zdravljene s stentom.

PREVIDNOSTNI UKREP: Stenta ne razširite preko omejitev, navedenih v poglavju 15.5 Postopek namestitve.

15.8 Bolnikova kartica o vsadku

Zdravnik ali zdravstvena ustanova mora v zvezi z bolnikovo kartico o vsadku izvesti naslednje:

- Na kartico o vsadku je treba vnesti podatke o bolniku (srednja stran kartice), zdravstveni ustanovi ali zdravniku, naslov in kontaktno število ter datum vsaditve (zadnja stran kartice).
- Na kartico je treba nalepiti odstranljive nalepke z oznake izdelka.

Bolnik mora pred odpustom prejeti v celoti izpolnjeno kartico o vsadku.

16.0 KLINIČNA PRESKUŠANJA DRUŽIN IZDELKOV SPIRIT IN XIENCE

Sistem koronarnih stentov za eluiranje everolimusa (EECSS) XIENCE PRO^{™S} temelji na predhodnih pripomočkih: sistem koronarnih stentov za eluiranje everolimusa (EECSS) XIENCE V[™], sistem koronarnih stentov za eluiranje everolimusa (EECSS) XIENCE PRIME[™], sistem koronarnih stentov za eluiranje everolimusa (EECSS) XIENCE Xpedition[™] in sistem koronarnih stentov za eluiranje everolimusa (EECSS) XIENCE Alpine[™].

Sistem koronarnih stentov za eluiranje everolimusa (EECSS) XIENCE PRO^S uporablja podobno platformo stenta, identično sestavo prevleke za eluiranje zdravila, identično podlago za zdravilo, podobno nazivno skupno vsebnost zdravila in identične materiale balona za stik s stentom kot sistem koronarnih stentov za eluiranje everolimusa (EECSS) XIENCE PRIME, sistem koronarnih stentov za eluiranje everolimusa (EECSS) XIENCE Xpedition in sistem koronarnih stentov za eluiranje everolimusa (EECSS) XIENCE Alpine.

Sistem koronarnih stentov za eluiranje everolimusa (EECSS) XIENCE PRO^S se od sistema koronarnih stentov za eluiranje everolimusa (EECSS) XIENCE Alpine razlikuje po sistemu za dostavo stentov. Sistem za dostavo stentov XIENCE PRO^S uporablja enak princip delovanja in materiale kot drugi sistemi stentov in katetri za razširitev koronarnih arterij s hitro izmenjavo (RX) družbe Abbott.

Sistem koronarnih stentov za eluiranje everolimusa (EECSS) XIENCE PRO^S ima v primerjavi s sistemom koronarnih stentov za eluiranje everolimusa (EECSS) XIENCE V in s sistemom koronarnih stentov za eluiranje everolimusa (EECSS) XIENCE PRIME enake varnostne specifikacije stenta, enak postopek namestitve stenta na balon med označevalce na balonu, podoben profil uvajanja konice ter podobno dolžino konusa za velikosti stentov XIENCE PRO^S z dolžino do 28 mm. Glede na podobno naravo stenta XIENCE PRO^S v primerjavi s stentoma XIENCE PRIME in XIENCE V, se lahko predvideva, da bo učinkovitost sistema koronarnih stentov za eluiranje everolimusa (EECSS) XIENCE PRO^S podobna učinkovitosti stentov XIENCE V in XIENCE PRIME. Zato so v tem poglavju povzeti podatki kliničnega preskušanja za stente XIENCE V in XIENCE PRIME.

16.1 Klinična preskušanja pred dajanjem izdelka na trg

Osnovna varnost in učinkovitost stenta XIENCE V sta bili ugotovljeni v vrsti kliničnih preskušanj pred dajanjem na trg. SPIRIT II RCT je bilo ključno randomizirano klinično preskušanje (RCT), ki je dokazalo neinferiornost stenta XIENCE V v primerjavi s stentom TAXUS[®] Express[®] (stentom TAXUS). Preskušanje SPIRIT IV je prospektivna, randomizirana, aktivno kontrolirana, enojno slepa, multicentrična ocena stenta XIENCE V v primerjavi s stentom TAXUS Express (stentom TAXUS) pri zdravljenju največ treh lezij *de novo* dolžine ≤ 28 mm v nativnih koronarnih arterijah z RVD od ≥ 2,5 mm do ≤ 4,25 mm. Preskušanje SPIRIT IV je dokazalo superiornost stenta XIENCE V v primerjavi s stentom TAXUS Express. Registrska študija majhnih žil SPIRIT Small Vessel (SV) je prospektivna, odprta, multicentrična študija z enim krakom v ZDA, ki je dokazala varnost in učinkovitost stenta XIENCE V s premerom 2,25 mm. SPIRIT PRIME je prospektivno, odprto, multicentrično, nerandomizirano klinično preskušanje z dvema študijskima krakoma, ki je uporabilo osrednjo velikost sistemov stentov XIENCE PRIME in XIENCE PRIME LL. Tre potrdilo varnost in učinkovitost stentov XIENCE PRIME in XIENCE PRIME LL. Tabele od 16.1-1 do 16.1-4 predstavljajo zasnove preskušanj, rezultate angiografije (za študije, pri katerih je bilo zahtevano angiografsko spremljanje) in glavne klinične izide pri 1 letu in od zadnjega kontrolnega pregleda.

Tabela 16.1-1: Zasnove kliničnih preskušanj XIENCE V iz družine izdelkov SPIRIT (pred dajanjem na trg)					
	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	Registrska študija majhnih žil SPIRIT Small Vessel	Klinično preskušanje SPIRIT PRIME	
				Registrska študija osrednje velikosti	Registrska študija dolgih lezij
Tip/zasnova študije	• Multicentrična • Randomizirana • Enojno slepa • Aktivno kontrolirana	• Multicentrična • Randomizirana • Enojno slepa • Aktivno kontrolirana	• Multicentrična • Odprta • Z enim krakom	• Multicentrična • Odprta • Z enim krakom	• Multicentrična • Odprta • Z enim krakom
Število vključenih preiskovancev	Skupno: 1002 XIENCE V: 668 Kontrola TAXUS Express: 334	Skupno: 3690 XIENCE V: 2460 Kontrola TAXUS Express: 1230 ¹	Skupno: 150 2,25 mm XIENCE V	Skupno: 400 XIENCE PRIME	Skupno: 100 XIENCE PRIME
Zdravljenje	Največ dve leziji <i>de novo</i> v različnih epikardnih žilah	Največ tri lezije <i>de novo</i> , največ dve leziji na epikardno žilo	Največ dve leziji <i>de novo</i> v različnih epikardnih žilah	Največ dve leziji <i>de novo</i> v različnih epikardnih žilah	Največ dve leziji <i>de novo</i> v različnih epikardnih žilah
Velikost lezije	RVD: ≥ 2,5 ≤ 3,75 mm Dolžina: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm ² Dolžina: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,25 ≤ 2,50 mm Dolžina: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Dolžina: ≤ 22 mm	XIENCE PRIME CS: RVD: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Dolžina: ≤ 22 mm XIENCE PRIME LL: RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm Dolžina: > 22 mm in ≤ 32 mm
Primarni opazovani dogodek	Pozna izguba znotraj segmenta pri 240 dneh	Z ishemijo povzročena odpoved ciljne lezije pri 1 letu (sestavljena iz srčne smrti, miokardnega infarkta ciljne žile ali z ishemijo povzročene revaskularizacije ciljne lezije [TLR])	Odpoved ciljne lezije (TLF) pri 1 letu	Odpoved ciljne lezije (TLF) pri 1 letu	Odpoved ciljne lezije (TLF) pri 1 letu
Sočasni primarni opazovani dogodek	Odpoved ciljne žile (TVF) pri 270 dneh	Ga ni	Ga ni	Ga ni	Ga ni
Klinično spremljanje	30, 180, 240, 270 dni, od 1 do 5 let	30, 180, 270 dni, od 1 do 3 leta	30, 240 dni, od 1 do 3 leta	30, 180 dni, od 1 do 3 leta	30, 180 dni, od 1 do 3 leta
Angiografsko spremljanje	240 dni (N = 564)	Ga ni	240 dni (N = 69)	Ga ni	Ga ni

¹ V kraku stenta TAXUS je 1 preiskovanec prejel 1 stent TAXUS¹ Liberté¹.

² RVD ≥ 2,5 mm do ≤ 3,75 mm in v velikosti stenta do 3,5 mm, dokler ne bo na tržišču na voljo 4,0-mm TAXUS.

Tabela 16.1-3: Glavni 1-letni klinični izidi kliničnih preskušanj družine izdelkov SPIRIT (pred dajanjem na trg)							
	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT Small Vessel	Klinično preskušanje SPIRIT PRIME	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Registrska študija osrednje velikosti (N = 401)	Registrska študija dolgih lezij (N = 104)
Odpoved ciljne lezije (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)
Odpoved ciljne žile (TVF)	5,5 % (134/2416)	7,7 % (92/1195)	8,5 % (56/655)	11,6 % (37/319)	11,0 % (15/136)	/	/
Hudi kardiovaskularni neželeni učinki (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)
Vse smrti	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)
Srčna smrt	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)
Miokardni infarkt (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)
Srčna smrt ali miokardni infarkt	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)
Z ishemijo povzročena revaskularizacija ciljne lezije (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)
Z ishemijo povzročena revaskularizacija ciljne žile (TVR), neclijna lezija	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)
Tromboza stenta							
Po ARC (definitivna/verjetna)	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)
Po ARC (definitivna)	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)

- Opombe:**
- Vse številke, navedene v tej tabeli, se nanašajo na število preiskovancev. Preiskovanci so bili za vsak dogodek v vsakem časovnem obdobju šteti le enkrat.
 - 1 leto vključuje okno za spremljanje (365 + 28 dni) za vsa preskušanja.
 - Odpoved ciljne lezije (TLF) vključuje srčno smrt, miokardni infarkt, pripisan ciljni žili, in z ishemijo povzročeno revaskularizacijo ciljne lezije (TLR). Študiji SPIRIT SV in PRIME sta namesto z ishemijo povzročene revaskularizacije ciljne lezije (TLR) uporabili klinično indicirano revaskularizacijo ciljne lezije (TLR).
 - Odpoved ciljne žile (TVF) vključuje srčno smrt, miokardni infarkt, z ishemijo povzročeno revaskularizacijo ciljne lezije (TLR) in revaskularizacijo ciljne žile (TVR), neclijno lezijo. Študiji SPIRIT SV in PRIME sta uporabili klinično indicirano revaskularizacijo ciljne lezije (TLR) in revaskularizacijo ciljne žile (TVR) namesto z ishemijo povzročene revaskularizacije ciljne lezije (TLR) in revaskularizacije ciljne žile (TVR), ki sta bili uporabljeni pri študijah SPIRIT II, SPIRIT III in SPIRIT IV.
 - Hudi kardiovaskularni neželeni učinki (MACE) vključujejo srčno smrt, miokardni infarkt in z ishemijo povzročeno revaskularizacijo ciljne lezije (TLR).

Angiografski rezultati	SPIRIT III RCT 240 dni		SPIRIT Small Vessel 240 dni
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	2,25 mm XIENCE V (N = 69) (M = 69)
Pozna izguba znotraj stenta (mm)	0,16 ± 0,41 (342)	0,30 ± 0,53 (158)	0,20 ± 0,40 (52)
Pozna izguba znotraj segmenta (mm)	0,14 ± 0,39 (343)	0,26 ± 0,46 (158)	0,16 ± 0,41 (52)
Binarna ponovna stenoza znotraj stenta	2,3 % (8/343)	5,7 % (9/158)	3,8 % (2/52)
Binarna ponovna stenoza znotraj segmenta	4,7 % (16/344)	8,9 % (14/158)	9,6 % (5/52)

- Opombe:**
- Podatki so povprečni (mm) ± SD ali v % (n/N).
 - N je skupno število bolnikov. M je skupno število lezij.
 - Študiji SPIRIT III in SV 240 dni vključujeta okno za spremljanje (240 + 28 dni).

Tabela 16.1-4: Glavni klinični izidi zadnjega spremljanja v okviru kliničnih preskušanj družine izdelkov SPIRIT (pred dajanjem na trg)

	SPIRIT IV 3 leta		SPIRIT III RCT 5 let		SPIRIT Small Vessel 2 leti	SPIRIT PRIME Klinično preskušanje 1 leto	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Registrska študija osrednje velikosti (N = 401)	Registrska študija dolgih lezij (N = 104)
Odpoved ciljne lezije (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)
Odpoved ciljne žile (TVF)	13,3 % (312/2348)	14,5 % (168/1158)	20,3 % (123/605)	26,6 % (76/286)	12,0 % (16/133)	/	/
Hudi kardiovaskularni neželeni učinki (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)
Vse smrti	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)
Srčna smrt	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)
Miokardni infarkt (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)
Srčna smrt ali miokardni infarkt	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)
Z ishemijo povzročena revaskularizacija ciljne lezije (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)
Z ishemijo povzročena revaskularizacija ciljne žile (TVR), necilijna lezija	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)
Tromboza stenta							
Po ARC (definitivna/verjetna)	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)
Po ARC (definitivna)	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)

- Opombe:**
- Vse številke, navedene v tej tabeli, se nanašajo na število preiskovancev. Preiskovanci so bili za vsak dogodek v vsakem časovnem obdobju šteti le enkrat.
 - Podatki vključujejo okno za spremljanje v trajanju + 28 dni za vsa preskušanja.
 - Odpoved ciljne lezije (TLF) vključuje srčno smrt, miokardni infarkt, pripisan ciljni žili, in z ishemijo povzročeno revaskularizacijo ciljne lezije (TLR). Študiji SPIRIT SV in PRIME sta namesto z ishemijo povzročene revaskularizacije ciljne lezije (TLR) uporabili klinično indicirano revaskularizacijo ciljne lezije (TLR).
 - Odpoved ciljne žile (TVF) vključuje srčno smrt, miokardni infarkt, z ishemijo povzročeno revaskularizacijo ciljne lezije (TLR) in revaskularizacijo ciljne žile (TVR), necilijno lezijo.
 - Hudi kardiovaskularni neželeni učinki (MACE) vključujejo srčno smrt, miokardni infarkt in z ishemijo povzročeno revaskularizacijo ciljne lezije (TLR).

16.2 Klinična preskušanja po dajanju na trg

Študija XIENCE V USA je prospektivna, multicentrična študija po dajanju izdelka na trg, ki jo je odobrila ameriška Uprava za hrano in zdravila (Food and Drug Administration [FDA]), ki je ocenjevala trajno varnost in učinkovitost sistema koronarnih stentov za eluiranje everolimusa (EECSS) XIENCE V v realnih okoliščinah po dajanju na trg v ZDA ter je nudila podporo pobudi FDA za dvojno antiagregacijsko terapijo (DAPT). Cilj študije SPIRIT V Single Arm Study (SAS) je bil nadaljevati oceno učinkovitosti sistema koronarnih stentov za eluiranje everolimusa (EECSS) XIENCE V pri zdravljenju bolnikov z lezijami *de novo* v koronarnih arterijah. XIENCE V India je prospektivna, odprta, multicentrična opazovalna registrska študija z enim krakom za ocenjevanje trajne varnosti in učinkovitosti sistema koronarnih stentov za eluiranje everolimusa (EECSS) XIENCE V v času komercialne uporabe v realnih okoliščinah v Indiji. Tabeli 16.2-1 in 16.2-2 predstavljata zasnove kliničnih preskušanj ter glavne klinične izide pri enem (1) letu in od zadnjega kontrolnega pregleda.

Rezultati teh kliničnih preskušanj po dajanju na trg dokazujejo varnost in učinkovitost sistemov koronarnih stentov za eluiranje everolimusa (EECSS) XIENCE V v realnih okoliščinah. Poleg tega je sistem koronarnih stentov za eluiranje everolimusa XIENCE V izboljšal izide, o katerih so poročali bolniki (vključno z boljšo kakovostjo življenja, manjšo pogostostjo angine, izboljšano stabilnostjo angine in zmanjšanimi fizičnimi omejitvami), pri 6 mesecih, izboljšanja pa so se pri bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo ohranila 1 leto.

Tabela 16.2-1: Zasnove kliničnih preskušanj družin izdelkov SPIRIT in XIENCE V (po dajanju na trg)

	Kohorta faze I XIENCE V USA	Kohorta dolgoročnega spremljanja XIENCE V USA	Kohorta AV-DAPT (dvojna agregacijska terapija) XIENCE V USA	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India
Tip/zasnova študije	- Multicentrična - Prospektivna - Z enim krakom	- Multicentrična - Prospektivna - Z enim krakom	- Multicentrična - Randomizirana - Dvojno slepa - Kontrolirana s placebom	- Multicentrična - Prospektivna - Z enim krakom	- Multicentrična - Prospektivna - Z enim krakom
Število vključenih preiskovancev	8040	4663	868	2663	977
Zdravljenje	Standardna oskrba na mestu	Standardna oskrba na mestu	Bolniki so bili randomizirani v skupini, ki sta skupaj z aspirinom nadaljnjih 18 mesecev prejeli bodisi tienopridin bodisi placebo.	Največ ena nativna ciljna lezija <i>de novo</i> na večjo epikardno žilo ali stransko vejo (brez predhodne vsaditve stenta in brez predhodne brahiterapije), največ 4 načrtovane EES	Standardna oskrba na mestu
Velikost lezije	Brez angiografskih omejitev			RVD = $\geq 2,25$ $\leq 4,0$ mm Dolžina ≤ 28 mm po vizualni oceni	Brez angiografskih omejitev
Primarni opazovani dogodek	Definitivna in verjetna tromboza stenta po ARC do 1 leta	Definitivna in verjetna tromboza stenta po ARC od 1. do 5. leta	Hudi kardiovaskularni neželeni učinki (sestavljeni iz vseh smrti, miokardnih infarktov in možganskih kapi) v obdobju 12–33 mesecev	Skupna stopnja vseh smrti, miokardnih infarktov, revaskularizacij ciljne žile (TVR) pri 30 dneh	Tromboza stenta (ST) po ARC (definitivna/verjetna) pri 1 letu in nato letno v obdobju do 3 let
Sočasni primarni opazovani dogodek	Srčna smrt ali kakršen koli miokardni infarkt pri 1 letu	Srčna smrt ali kakršen koli miokardni infarkt od 1. do 5. leta	Definitivna in verjetna tromboza stenta po ARC v obdobju 12–33 mesecev	Ga ni	Srčna smrt in kakršen koli miokardni infarkt pri 1 letu
Klinično spremljanje	14, 30, 180 dni in 1 leto	2, 3 in 4 leta	15, 24, 30 in 33 mesecev	30 dni ter 1 in 2 leti	14, 30, 180 dni in 1, 2 in 3 leta
Angiografsko spremljanje	Ga ni	Ga ni	Ga ni	Ga ni	Ga ni

Tabela 16.2-2: Glavni klinični izidi preskušanj družin izdelkov SPIRIT in XIENCE V (po dajanju na trg)					
	XIENCE V USA faza I 1 leto	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V India	
	XIENCE V (N = 8040)	XIENCE V (N = 2663)	XIENCE V (N = 2663)	XIENCE V (N = 990)	XIENCE V (N = 990)
Odpoved ciljne lezije (TLF) (po ARC)	9,4 % (707/7522)	5,25 % (138/2627)	7,49 % (192/2562)	2,4 % (24/986)	3,4 % (32/942)
Odpoved ciljne lezije (TLF)	6,8 % (513/7505)	/	/	/	/
Vse smrti, miokardni infarkt (po ARC) in revaskularizacija ciljne žile (TVR)	/	7,04 % (185/2627)	10,34 % (265/2562)	/	/
Srčna smrt ali miokardni infarkt (po ARC)	7,2 % (545/7522)	4,23 % (111/2627)	5,74 % (147/2562)	1,9 % (19/986)	2,8 % (26/942)
Srčna smrt ali miokardni infarkt	3,3 % (249/7505)	/	/	/	/
Revaskularizacija ciljne lezije (TLR)	4,6 % (349/7522)	1,90 % (50/2627)	3,04 % (78/2562)	1,2 % (12/986)	1,5 % (14/942)
Revaskularizacija ciljne žile (TVR), revaskularizacije neciljne lezije (TLR)	2,3 % (176/7522)	1,45 % (38/2627)	2,26 % (58/2562)	0,1 % (1/986)	0,1 % (1/942)
Vse smrti	2,6 % (194/7522)	1,71 % (45/2627)	2,97 % (76/2562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Srčna smrt	1,4 % (108/7522)	1,10 % (29/2627)	1,87 % (48/2562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Vsi miokardni infarkti (po ARC)	6,3 % (475/7522)	3,54 % (93/2627)	4,45 % (114/2562)	1,3 % (13/986)	1,6 % (15/942)
Vsi miokardni infarkti	2,2 % (162/7505)	/	/	/	/
Tromboza stenta					
Po ARC (definitivna/verjetna)	0,81 % (60/7380)	0,65 % (17/2607)	0,79 % (20/2523)	0,51 % (5/986)	0,53 % (5/939)
Po ARC (definitivna)	0,54 % (40/7380)	/	/	0,41 % (4/986)	0,43 % (4/939)

Opombe:

- Vse številke, navedene v tej tabeli, se nanašajo na število preiskovancev. Preiskovanci so bili za vsak dogodek v vsakem časovnem obdobju šteti le enkrat.
- 1-letni podatki študije XIENCE V USA vključujejo 42-dnevno okno ali obdobje do datuma randomizacije, če je prišlo do tega pred 407. dnevom za drugo vključitveno fazo. 1-letni podatki študije XIENCE V India vključujejo 47-dnevno okno. 1-letni podatki študije SPIRIT V vključujejo 28-dnevno okno.
- 2-letni podatki študije SPIRIT V vključujejo 28-dnevno okno. 2-letni podatki študije XIENCE V India vključujejo 47-dnevno okno.
- Odpoved ciljne lezije (TLF) (po ARC) vključuje srčno smrt, miokardni infarkt, pripisan ciljni žili (po definiciji ARC), in klinično indicirano revaskularizacijo ciljne lezije (TLR). Odpoved ciljne lezije (TLF) vključuje srčno smrt, miokardni infarkt, pripisan ciljni žili (po definiciji protokola), in klinično indicirano revaskularizacijo ciljne lezije (TLR).

16.3 Indikacija enomesечnega (zgotj 28-dnevnega) zdravljenja z DAPT

Varnost stenta XIENCE pri bolnikih z visokim tveganjem za krvavitve (HBR), zdravljenih z 1-mesečno (zgotj 28-dnevno) dvojno antiagregacijsko terapijo (DAPT) po PCI, so dokazali v preskušanju XIENCE 28.

Preskušanje XIENCE 28 je prospektivno, multicentrično, odprto, nerandomizirano preskušanje z enim krakom za oceno varnosti 1-mesečne (že zgotj 28-dnevne) dvojne antiagregacijske terapije (DAPT) pri bolnikih z visokim tveganjem za krvavitve (HBR), pri katerih je bila izvedena PCI s stentom XIENCE. Bolniki so bili upravičeni do vključitve v XIENCE 28, če so izpolnjevali klinična merila, ki kažejo na HBR, in če je po mnenju referenčnega zdravnika tveganje za večje krvavitve z več kot 1-mesečnim zdravljenjem z DAPT odtehalo antitrombotično korist. Da bi se bolniki šteli kot bolniki z visokim tveganjem za krvavitve (HBR), so morali izpolnjevati vsaj eno od naslednjih meril: a) starost ≥ 75 let; b) klinična indikacija za kronično (vsaj 6-mesečno) antikoagulacijsko terapijo; c) večje krvavitve v anamnezi, zaradi katerih je bila potrebna zdravniška pomoč v 12 mesecih od indeksnega posega; d) možganska kap v anamnezi (ishemična ali hemoragična); e) ledvična insuficienca (kreatinin ≥ 2,0 mg/dl) ali odpoved (odvisnost od dialize); f) sistemska stanja, povezana s povečanim tveganjem za krvavitve (npr. hematološke motnje, vključno s trombocitopenijo v anamnezi ali obstoječo trombocitopenijo, ki je opredeljena kot število trombocitov < 100.000/mm³, ali katera koli znana koagulacijska motnja, povezana s povečanim tveganjem za krvavitve); g) anemija s hemoglobinom < 11 g/dl. Stent XIENCE je bil vsajen v skladu s standardno obravnavo v zdravstveni ustanovi. Angiografske omejitve dolžne lezije ni bilo, najdaljši dovoljeni stent XIENCE v preskušanju pa je bil dolg 38 mm. Klinično spremljanje je potekalo pri 1 mesecu, 3 mesecih, 6 mesecih in 12 mesecih. Preskušanje XIENCE 28 je vključevalo 58 lokacij v Združenih državah Amerike in Kanadi (XIENCE 28 USA) ter 52 lokacij zunaj ZDA (preskušanje XIENCE 28 Global je vključevalo lokacije v Evropi in Aziji). Skupno je bila PCI s stentom XIENCE izvedena pri 1.605 bolnikih s HBR, bolniki pa so prvi mesec (že samo 28 dni) po začetnem posegu prejemali DAPT (aspirin + zaviralec receptorjev P2Y12). Bolnike so ocenjevali z »1 mesec brez dogodka«, do prekinitve zdravljenja s P2Y12 po 1 mesecu in nadaljevanju monoterapije z aspirinom do konca študije pa so bili upravičeni, če so bili brez dogodka (brez miokardnega infarkta, ponovne koronarne revaskularizacije, možganske srca) ali definitivne ali verjetne tromboze stenta) in so sodelovali pri zdravljenju z DAPT (opredeljeno kot brez prekinitev > 7 zaporednih dni) v prvem mesecu po posegu.

Cilj preskušanja je bil dokazati neinfirnost primarnega opazovanega dogodka glede vseh smrti ali vseh miokardnih infarktov (MI; modificiran ARC) od 1 do 6 mesecev po vsaditvi stenta XIENCE pri bolnikih s HBR, zdravljenih z 1-mesečno DAPT, v primerjavi z retrospektivno kontrolo zdravljenja z do 12-mesečnega DAPT, po stratifikaciji z metodo nagnjenja (PS). Stratifikacija z metodo PS je bila uporabljena za pravično primerjavo med XIENCE 28 in retrospektivno kontrolo XIENCE V USA (XV USA). Bolniki iz skupin XIENCE 28 in XV USA so bili razdeljeni v pet stratumov na podlagi PS, izračunane na podlagi izhodiščnih značilnosti. Bolnikom s podobnimi metodami nagnjenja je bil dodeljen isti stratum. Stopnje dogodka so bile nato izračunane za vsak stratum. Glavni sekundarni opazovani dogodek je bil dokazati superiornost 1-mesečne DAPT pri večjih krvavitvah (tipa 2–5 po klasifikaciji konzorcija BARC (Bleeding Academic Research Consortium)) od 1 do 6 mesecev po vsaditvi stenta XIENCE pri bolnikih s HBR v primerjavi z retrospektivno kontrolo XV USA po stratifikaciji z metodo PS.

Izhodiščne značilnosti bolnikov in leziji pri populaciji XIENCE 28 »1 mesec brez«

Od 1392 bolnikov, ki so bili 1 mesec brez dogodka, je bilo 32,5 % žensk, povprečna starost pa je bila 76 let. Z vidika meril glede HBR je bilo 68,2 % bolnikov starih 75 let ali več, 47,4 % je imelo ledvično insuficienco, 44,4 % je jemalo peroralne antikoagulate, 10,4 % je imelo možgansko kap v anamnezi, 3,3 % je imelo večje krvavitve v anamnezi, 14,5 % je imelo anemijo in 2,3 % trombocitopenijo. Dejavnika tveganja z visoko razširjenostjo sta bila hipertenzija (84,7 %) in dislipidemija (67,5 %). Z vidika stanja je 34,1 % bolnikov imelo akutni koronarni sindrom (ACS) (miokardni infarkt brez elevacije segmenta ST [NSTEMI] ali nestabilno angino pectoris), 65,9 % bolnikov pa je imelo kronični koronarni sindrom. Pri večini bolnikov (80,3 %) so zdravili eno lezijo, povprečna skupna dolžina stenta na bolnika pa je bila 27,2 ± 14,4 mm.

Analiza primarnega opazovanega dogodka

Primarni opazovani dogodek je bil dosežen, s čimer so dokazali, da je stent XIENCE varen pri bolnikih s HBR, zdravljenih z 1-mesečno (že zgotj 28-dnevno) DAPT po postopku PCI. Na podlagi števila bolnikov in opazovanih stopenj v vsakem stratumu rezultati kažejo p-vrednost neinfirnosti 0,0005, kar ustreza vnaprej določeni stopnji pomembnosti 0,025. Po metodi nagnjenja stratificirana povprečna stopnja po 1–6 mesecih za vse smrti/vse MI pri bolnikih »1 mesec brez« je bila 3,5 % pri XIENCE 28 v primerjavi s 4,3 % v retrospektivni kontroli XV USA (tabela 16.3-1). To je dokazalo, da je sestavljena stopnja vseh smrti/vseh MI po 1–6 mesecih za 1-mesečni režim DAPT neinfirna priporočnemu 12-mesečnemu režimu DAPT pri retrospektivni kontroli.

Analiza glavnega sekundarnega opazovanega dogodka

Metoda stratifikacije PS je bila uporabljena tudi za primerjavo skupine iz preskušanja XIENCE 28 z retrospektivno kontrolo za opazovani dogodek krvavitve tipa 2–5 po BARC. Na podlagi števila bolnikov in opazovanih stopenj v vsakem stratumu rezultati kažejo p-vrednost superiornosti 0,1888, kar ne ustreza vnaprej določeni stopnji pomembnosti 0,025. Čeprav stopnja pomembnosti ni bila dosežena, je bila z metodo nagnjenja stratificirana povprečna stopnja krvavitve 2–5 po BARC v 1–6 mesecih pri bolnikih, ki so bili 1 mesec brez dogodka, številčno nižja pri XIENCE 28 v primerjavi z retrospektivno kontrolo (4,9 % v primerjavi s 5,9 %, tabela 16.3-1).

Tabela 16.3-1: Rezultati primarnega opazovanega dogodka in sekundarnega opazovanega dogodka, za katerega je bila določena statistična moč – vse smrti/vsi MI in krvavitve stopnje 2–5 po BARC v 1–6 mesecih pri bolnikih, ki so bili 1 mesec brez dogodka

	XIENCE 28 Bolniki »1 mesec brez« (N = 1392)	XIENCE V USA Bolniki »1 mesec brez« (N = 1411)	p-vrednost
Vse smrti/vsi miokardni infarkti	3,5 %	4,3 %	0,0005*
Krvavitve BARC 2–5	4,9 %	5,9 %	0,1888**

- * p-vrednost neinfirnosti; meja neinfirnosti je 2,5 %, enostranska raven pomembnosti pa 0,025.
- ** p-vrednost superiornosti; raven pomembnosti superiornosti je 0,025.

Drugi sekundarni opazovani dogodki

Drugi sekundarni opazovani dogodki, analizirani v XIENCE 28, so vključevali krvavitve tipa 3–5 po BARC in trombozo stenta v 1–6 mesecih pri bolnikih, ki so bili 1 mesec brez dogodka. Čeprav ni bila vnaprej določena, je bila metodologija stratifikacije po metodi PS uporabljena za zagotovitev pravične primerjave stopenj krvavitve tipa 3–5 po BARC med XIENCE 28 in retrospektivno kontrolo XV USA. Ta analiza kaže boljše rezultate krvavitve, povezane z 1-mesečno DAPT, v primerjavi z 12-mesečno DAPT. Z metodo nagnjenja stratificirana povprečna stopnja krvavitve 3–5 po BARC v 1–6 mesecih pri bolnikih, ki so bili 1 mesec brez dogodka, je bila značilno nižja pri XIENCE 28 v primerjavi z retrospektivno kontrolo (2,2 % v primerjavi s 4,5 %, tabela 16.3-2).

Tabela 16.3-2: Po metodi nagnjenja stratificirana analiza krvavitve BARC 3–5 v obdobju 1–6 mesecev pri bolnikih, ki so bili 1 mesec brez dogodka

	XIENCE 28 Bolniki »1 mesec brez« (N = 1392)	XIENCE V USA Bolniki »1 mesec brez« (N = 1411)	p-vrednost*
Krvavitve stopnje 3–5 po BARC (srednja stopnja, stratificirana po metodi PS)	2,2 %	4,5 %	0,0156

- * p-vrednost superiornosti; raven pomembnosti superiornosti je 0,025. Ad-hoc analiza.

Definitivne/verjetne tromboze stenta, ki ni bila stratificirana po metodi nagnjenja, 1–6 mesecev pri bolnikih, ki so bili 1 mesec brez dogodka, je bila 0,3 % v obeh skupinah XIENCE 28 in v retrospektivnih kontrolnih skupinah (tabela 16.3-3).

Tabela 16.3-3: Tromboza stenta v 1–6 mesecih pri bolnikih, ki so bili 1 mesec brez dogodka (nestratificirani po metodi nagnjenja)

	XIENCE 28 Bolniki »1 mesec brez« (N = 1392)	XIENCE V USA Bolniki »1 mesec brez« (N = 1411)
Definitivna/verjetna tromboza stenta po ARC	0,3 %	0,3 %

17.0 VSEBINA OB DOBAVI

Sterilno – ta pripomoček je steriliziran s plinastim etilenoksidom. Apirogeno. Ne uporabljajte, če je embalaža odprta ali poškodovana.

Tega pripomočka za enkratno uporabo ni dovoljeno ponovno uporabiti pri drugem bolniku, saj ni zasnovan tako, da bi po prvi uporabi znova deloval, kot je predvideno. Spremembe mehanskih, fizikalnih in/ali kemičnih lastnosti, do katerih pride pri ponovni uporabi, čiščenju in/ali ponovni sterilizaciji, lahko ogrozijo celovitost zasnovne in/ali materialov, kar povzroči kontaminacijo zaradi ozkih prehodov in/ali vrzeli ter zmanjša varnost in/ali učinkovitost pripomočka. Odsotnost izvirnih oznak lahko povzroči napačno uporabo in onemogoči sledljivost. Odsotnost izvirne embalaže lahko povzroči poškodbo pripomočka, izgubo sterilnosti ter tveganje za poškodbe bolnika in/ali uporabnika.

Vseбина – en (1) sistem koronarnih stentov za eluiranje everolimusu XIENCE PRO™S.

Skladiščenje – shranjujte v suhem, temnem in hladnem prostoru. Zaščitite pred svetlobo. Pripomočka ne odstranjujte iz skatle, dokler ga ne nameravate uporabiti. Shranjujte pri temperaturi 25 °C (77 °F); dovoljeni odkloni 15–30 °C (59–86 °F).



en: Manufacturer; uk: Виробник; id: Produsen



en: Authorized representative in the European Community/
European Union; uk: Уповноважений представник у
Європейському співтоваристві / Європейському Союзі;
id: Perwakilan resmi di Komunitas Eropa/Uni Eropa



en: Importer in the European Community; uk: Імпортёр у ЄС;
id: Importir di Komunitas Eropa



en: Use-by date; uk: Термін придатності; id: Tanggal
gunakan sebelum



en: Date of manufacture; uk: Дата виробництва; id: Tanggal
pembuatan



en: Batch code; uk: Номер партії; id: Kode *batch*



en: Catalogue number; uk: Номер за каталогом; id: Nomor
katalog



en: Unique device identifier; uk: Унікальний ідентифікатор
пристрою; id: Pengidentifikasi perangkat yang unik



en: Sterilized using ethylene oxide; uk: Стерилізовано
оксидом етилену; id: *Sterilized using ethylene oxide*



en: Non-pyrogenic; uk: Апірогенний; id: *Non-pyrogenic*



en: Packaging unit; uk: Індивідуальна упаковка; id: Unit
kemasan



en: Medical device; uk: Медичний виріб; id: Perangkat
medis



en: MR Conditional; uk: Не є протипоказанням для
проведення МРТ; id: *MR Conditional*



en: Guiding catheter; uk: Провідниковий катетер;
id: *Guiding catheter*



en: French size; uk: Шкала French; id: *French size*



en: Rapid exchange; uk: Система швидкої заміни;
id: *Rapid Exchange*



en: Consult instructions for use or consult electronic instructions for use; **uk:** Дивіться інструкцію з використання або дивіться електронну інструкцію з використання; **id:** Baca petunjuk penggunaan atau lihat petunjuk penggunaan secara *online*



en: Single sterile barrier system; **uk:** Одинарний стерильний бар'єр; **id:** Sistem penghambat steril tunggal



en: Contains hazardous substances (CAS registry number); **uk:** Містить небезпечні речовини (реєстраційний номер CAS); **id:** Mengandung zat berbahaya (Nomor Pendaftaran CAS)



en: Do not re-use; **uk:** Не застосовувати повторно; **id:** Jangan digunakan kembali



en: Single sterile barrier system with protective packaging outside; **uk:** Одинарний стерильний бар'єр і зовнішня захисна упаковка; **id:** Sistem pelindung steril tunggal dengan kemasan pelindung di bagian luar



en: Contains or presence of; **uk:** Вміст або присутність; **id:** Berisi atau terdapat



en: Do not resterilize; **uk:** Не стерилізувати повторно; **id:** Jangan disterilkan ulang



en: Keep away from sunlight; **uk:** Бергти від сонячного проміння; **id:** Jauhkan dari cahaya matahari



en: Contains a medicinal substance; **uk:** Містить лікарську речовину; **id:** Mengandung zat obat



en: Do not use if package is damaged and consult instructions for use; **uk:** Не використовувати, якщо пакування пошкоджене; дивіться інструкцію з використання; **id:** Jangan gunakan jika kemasan rusak dan bacalah petunjuk penggunaan



en: Keep dry; **uk:** Бергти від вологи; **id:** Jaga agar tetap kering



EXCURSIONS

en: Excursion limits permitted to temperature; **uk:** Допустимий діапазон відхилень температури; **id:** Batas ekskursi yang diperbolehkan untuk suhu

POST DILATATION LIMIT

en: Post dilatation limit; **uk:** Обмеження постдилатації; **id:** Batas *Post Dilatation*



en: Inner diameter; **uk:** Внутрішній діаметр; **id:** *Inner diameter*



en: Temperature; **uk:** Температура; **id:** Suhu



en: UK Responsible Person; **uk:** Відповідальна особа у Великій Британії; **id:** Penanggung Jawab di Inggris Raya

XIENCE PRO™ S

Коронарна стент-система з покриттям еверолімуму
ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ЛІКАРІВ

Зміст

1.0 ОПИС ПРИСТРОЮ

Таблиця 1-1. Назва виробу й розміри
Таблиця 1-2. Склад стента й оболонки коронарного стента з покриттям еверолімуму XIENCE PRO^S

Таблиця 1-3. Характеристики виробу *in vitro*

2.0 ПОКАЗАННЯ

3.0 ОБЛАСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ

4.0 КОРИСТУВАЧ І ЙОГО НАВЧАННЯ

5.0 ПЕРЕДБАЧУВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ РЕЗУЛЬТАТ

6.0 ПРОТИПОКАЗАННЯ

7.0 ОЧІКУВАНИЙ ТЕРМІН ЕКСПЛУАТАЦІЇ ВИРОБУ

8.0 ПОПЕРЕДЖЕННЯ

9.0 ОБМЕЖЕННЯ

10.0 ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

- 10.1 Робота зі стентом
- 10.2 Розміщення стента
- 10.3 Використання в поєднанні з іншими процедурами
- 10.4 Вилучення стента/системи
- 10.5 Після імплантації
- 10.6 Використання в окремих групах пацієнтів
 - 10.6.1 Вагітність
 - 10.6.2 Період лактації
 - 10.6.3 Використання у дітей
- 10.7 Взаємодія з лікарськими засобами
 - 10.7.1 Взаємодія з іншими лікарськими препаратами та речовинами
 - 10.7.2 Потенційна імуносупресивна дія
 - 10.7.3 Потенційний стимулювальний вплив на рівень ліпідів
 - 10.7.4 Вагітність
 - 10.7.5 Період лактації
- 10.8 Канцерогенність, генотоксичність і репродуктивна токсичність
- 10.9 Речовини обмеженого застосування
- 10.10 Інформація щодо сумісності з магнітно-резонансною томографією (МРТ)

11.0 ПОТЕНЦІЙНІ НЕБАЖАНІ ЯВИЩА

12.0 ПОВІДОМЛЕННЯ ПРО НЕБАЖАНІ ЯВИЩА

13.0 КОРОТКИЙ ОПИД ЩОДО БЕЗПЕЧНОСТІ ТА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ

14.0 ВИБІР ТА ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ

- 14.1 Індивідуальний підхід до лікування
- 15.0 ВІДОМОСТІ ПРО КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ
 - 15.1 Перевірка перед використанням
 - 15.2 Необхідні матеріали
 - 15.3 Підготовка до використання
 - 15.3.1 Виймання з упаковки
 - 15.3.2 Промивання каналу провідника
 - 15.3.3 Підготовка системи доставки
- 15.4 Процедура доставки
- 15.5 Процедура розкриття
- 15.6 Процедура вилучення
- 15.7 Розширення стентованих сегментів після розкриття
- 15.8 Імплантаційна карта пацієнта

16.0 СЕРІЇ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ SPIRIT І XIENCE

- 16.1 Передерестраційні клінічні дослідження
 - Таблиця 16.1-1. Дизайнні серії клінічних досліджень SPIRIT виробу XIENCE V (передерестраційних)
 - Таблиця 16.1-2. Результати ангіографічного обстеження під час проведення серії клінічних досліджень SPIRIT (передерестраційних)
 - Таблиця 16.1-3. Основні 1-річні клінічні результати серії клінічних досліджень SPIRIT (передерестраційних)
 - Таблиця 16.1-4. Основні клінічні результати серії клінічних досліджень SPIRIT, отримані під час останніх подальших спостережень (передерестраційних)
- 16.2 Післярестраційні клінічні дослідження
 - Таблиця 16.2-1. Дизайнні серії клінічних досліджень SPIRIT та XIENCE V (післярестраційних)
 - Таблиця 16.2-2. Основні клінічні результати серії клінічних досліджень SPIRIT та XIENCE V (післярестраційних)
- 16.3 Показання для одномоментної (28 днів) ПАТ
 - Таблиця 16.3-1. Результати первинної та вторинної кінцевих точок: усі випадки смерті / усі випадки ІМ і виникнення кривотечі типу 2–5 за BARC у період 1–6 місяців у пацієнтів, визначених «чистими після 1 місяця»
 - Таблиця 16.3-2. Аналіз розподіленої за PS середньої частоти виникнення кривотечі типу 3–5 за BARC протягом 1–6 місяців у пацієнтів, визначених «чистими після 1 місяця»
 - Таблиця 16.3-3. Тромбоз стента після 1–6 місяців у пацієнтів, визначених «чистими після 1 місяця» (без розподілу за PS)

17.0 ФОРМА ВИПУСКУ

1.0 ОПИС ПРИСТРОЮ

Коронарна стент-система з покриттям еверолімуму (EECSS) XIENCE PRO™ S являє собою медичний виріб, до складу якого входять:

Сtent XIENCE PRO^S для попереднього встановлення з кобальто-хромового (CoCr) сплаву L-605, вкритий двома шарами: шаром полімерного матеріалу і шаром, який містить лікарський препарат. Шар полімерного матеріалу складається з полі-н-бутилметакрилату (PBMA), який є неактивним полімером, що покращує адгезію між стентом і шаром, який містить лікарський препарат. Шар із лікарським препаратом складається з кополімеру полівініліденфториду й гексафторопіроліну (PVDF-HFP), змішаного з препаратом еверолімуму, що має антипроліферативну дію.

Серія виробів охоплює наведені нижче.

Таблиця 1-1. Назва виробу й розміри

Назва виробу	Основний унікальний ідентифікатор пристрою (UDI-DI)	Діаметр стента (мм)	Довжина стента (мм)
XIENCE PRO ^S	8717648DES0001TC	2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25; 3,5; 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

Маса стента з кобальто-хромового (CoCr) сплаву L-605, доступна доза еверолімуму, а також вміст PVDF-HFP та PBMA у стенті залежать від розміру стента:

Таблиця 1-2. Склад стента й оболонки коронарного стента з покриттям еверолімуму XIENCE PRO^S

Діаметр стента (мм)	Довжина стента (мм)	Маса стента з кобальто-хромового (CoCr) сплаву L-605 (мг)	Доза лікарської речовини (мкг)	PVDF-HFP (мкг)	PBMA (мкг)
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	8	7,8	39	189	42
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	12	11,4	58	286	64
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	15	13,8	72	350	79
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	18	16,2	85	415	93
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	23	21,0	111	543	122
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	28	24,6	131	640	144
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	33	29,4	157	769	173
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	38	33,0	177	866	194
3,5; 4,0	8	11,1	53	261	59
3,5; 4,0	12	15,4	72	351	79
3,5; 4,0	15	20,6	99	485	109
3,5; 4,0	18	24,0	117	575	129
3,5; 4,0	23	29,2	145	709	159
3,5; 4,0	28	36,2	181	888	199
3,5; 4,0	33	41,3	209	1023	230
3,5; 4,0	38	46,5	236	1157	260

- Два рентгеноконтрастні маркери, розташовані під балоном, рентгеноскопично позначають робочу довжину балона та довжину розширюваного стента.
- Два проксимальні маркери стрижня системи доставки (95 см та 105 см проксимально відносно дистального кінця) вказують розташування системи доставки відносно кінця плечового або стегнового провідникового катетера. Робоча довжина катетера становить 145 см.
- Зміна кольору стрижня позначає розташування вихідного жолобка провідника.

Таблиця 1-3. Характеристики виробу *in vitro*

Діаметр стента (мм)	Довжина стента (мм)	* Мінімальний розмір сумісного провідникового катетера (вн. діам.)	** Номінальний тиск розкриття стента <i>in vitro</i>		Розрахунковий розривний тиск (PPT)		Вільна поверхня стента (%)
			(атм)	кПа	(атм)	кПа	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (1,42 мм / 0,056 дюйма)	9	912	16	1621	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (1,42 мм / 0,056 дюйма)	9	912	16	1621	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (1,42 мм / 0,056 дюйма)	9	912	16	1621	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (1,42 мм / 0,056 дюйма)	12	1216	16	1621	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (1,42 мм / 0,056 дюйма)	12	1216	16	1621	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (1,42 мм / 0,056 дюйма)	12	1216	16	1621	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (1,42 мм / 0,056 дюйма)	12	1216	16	1621	84
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (1,42 мм / 0,056 дюйма)	12	1216	16	1621	86

* Див. окрему специфікацію від виробника щодо еквівалента розміру за французькою шкалою (F).

** Упевніться в повному розкритті стента (див. розділ 15.5 «Процедура розкриття»). Тиск розкриття має залежати від особливостей ураженої ділянки судини.

2.0 ПОКАЗАННЯ

Коронарна стент-система з покриттям еверолімуму XIENCE PRO™ S призначена для коригування діаметра просвіту коронарної артерії у таких випадках:

- симптоматична ішемічна хвороба серця внаслідок дискретних уражень нативної коронарної артерії *de novo*;
- відновлення коронарного кровотоку в пацієнтів із гострим інфарктом міокарда в перші 12 годин після появи симптомів;
- для лікування пацієнтів із супутнім цукровим діабетом: гострим коронарним синдромом; подвійними ураженнями судин (два ураження у двох різних епікардіальних судинах); ураженнями в двох коронарних судинах; ураженнями, за яких лікування призводить до перекриття бокових відгалужень стентом (коли уражена ділянка містить бокове відгалуження < 2 мм у діаметрі або зі стенозом устя відгалуження < 50 %); для лікування пацієнтів похилого віку (вік ≥ 65 років); а також для лікування як чоловіків, так і жінок;
- для лікування пацієнтів із високим ризиком кривотечі (БПК) із використанням подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТ) протягом не менше 28 днів;
- для лікування пацієнтів із рестенозом стента в ураженнях коронарної артерії; з хронічною тотальною оклюзією коронарної артерії (визначається як ураження коронарної артерії з кровотоком ступеня 0 за класифікацією TIMI, що триває понад 3 місяці); а також з ураженнями в біфуркації коронарної артерії.

У всіх випадках довжина ураження має бути меншою за номінальну довжину стента (8, 12, 15, 18, 23, 28, 33 або 38 мм) для належного діаметра судини ≥ 2,00 та ≤ 4,25 мм.

3.0 ОБЛАСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ

Коронарна стент-система з покриттям еверолімуму XIENCE PRO™ S призначена для коригування діаметра просвіту коронарної артерії.

4.0 КОРИСТУВАЧ І ЙОГО НАВЧАННЯ

Цей виріб призначений для використання інтервенційним кардіологом/інтервенційним радіологом/судинним хірургом або іншим лікарем, що пройшов навчання з інтервенційних методик у серцево-судинній системі, у лабораторії катетеризації серця чи хірургічному відділенні, де застосовується обладнання для візуалізації, за допомогою чересзшкірних методів або оперативного доступу з метою лікування звуження коронарних артерій внаслідок атеросклерозу.

5.0 ПЕРЕДБАЧУВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ РЕЗУЛЬТАТ

Далі наводяться позитивні клінічні ефекти коронарної стент-системи з покриттям еверолімуму XIENCE PRO™ S за наявності показань із боку коронарних артерій:

- кращі результати ревааскуляризації у порівнянні з медикаментозним лікуванням;
- кращі результати встановлення нового покриття стентів, що виділяють лікарський препарат, у порівнянні з іншими виробами для чересзшкірного коронарного втручання (ЧКВ);
- відсутність підвищення ризику ішемії та знижений ризик сильної кривотечі (типи кривотечі 3–5 за класифікацією Академічного консорціуму дослідження кривотеч [Bleeding Academic Research Consortium, BARC]) за короткої тривалості ПАТ у пацієнтів із БПК.

6.0 ПРОТИПОКАЗАННЯ

Коронарна стент-система з покриттям everopolіmus XIENCE PRO™S протипоказана:

- пацієнтам із гіперчутливістю або протипоказаннями до everopolіму чи структурно близьких до нього речовин, з відомою гіперчутливістю до матеріалів стента (кобальту, хрому, нікелю, волюфрану, метакрилового полімеру та фтороплімер) або з гіперчутливістю до контрастної речовини;
- пацієнтам із непереносимістю, зокрема алергією чи гіперчутливістю, антикоагуляційної терапії протягом процедури чи антитромбоцитарної терапії після неї.

7.0 ОЧІКУВАНИЙ ТЕРМІН ЕКСПЛУАТАЦІЇ ВИРОБУ

Коронарна стент-система з покриттям everopolіmus XIENCE PRO™S — це медичний виріб, який імплантується з метою збільшення діаметра просвіту коронарної артерії в уражених ділянках коронарних артерій із частковою або тотальною оклюзією *de novo* або в разі рестенозу.

Очікуваний термін служби коронарної стент-системи з покриттям everopolіmus XIENCE PRO[®] становить не менше 10 років.

Коронарні стенти з покриттям everopolіmus XIENCE PRO[®] не призначені для вилучення після імплантації.

8.0 ПОПЕРЕДЖЕННЯ

- Коронарний стент із покриттям everopolіmus XIENCE PRO™S та система доставки виробу призначені тільки для одноразового використання. Не застосовуйте повторно, не піддавайте повторній обробці та не стерилізувати повторно. Зверніть увагу на термін придатності виробу, зазначений на пакуванні. Повторне використання, повторна обробка або повторна стерилізація можуть зашкодити структурній цілості виробу та/або системи доставки виробу, та/або призвести до несправності, що може спричинити травму, захворювання чи смерть пацієнта. Повторне використання, повторна обробка або повторна стерилізація також можуть створити ризик зараження виробу та/або спричинити інфікування пацієнта або внутрішньопісляопераційну інфекцію, зокрема, передачу інфекційних захворювань від одного пацієнта до іншого. Зараження виробу та/або системи доставки може призвести до травми, захворювання чи смерті пацієнта.
- Після процедури слід почати антитромбоцитарну терапію (див. *розділ 14.1 «Індивідуальний підхід до лікування»*).
- Виріб не слід використовувати для лікування пацієнтів, які ймовірно не дотримуватимуться рекомендованої антитромбоцитарної терапії.
- Необхідно виважено підбирати пацієнтів, оскільки використання цього виробу несе ризик, пов'язаний із тромбозом стента, судинними ускладненнями та/або кровотечами.
- Його не рекомендують пацієнтам з ураженнями, які не дають змогу виконати повне накачування балона для ангіопластики.
- Коронарний стент з покриттям everopolіmus XIENCE PRO[®] вкритий everopolіmusом та полімерним покриттям по всій довжині стента для імплантації. Дистальна та середня частина виробу, кінчик і плечі балона вкриті гідрофільним покриттям HYDROSOAT™.
- Додаткову інформацію про правила підготовки та використання цього виробу для забезпечення його належної роботи наведено в *розділі 15.3 «Підготовка до використання»*. Недотримання вказівок у попередженнях у цьому документі може призвести до пошкодження покриття виробу, що може спричинити необхідність операційного втручання або серйозні небажані явища.

9.0 ОБМЕЖЕННЯ

Імплантацію стента повинні проводити лише лікарі, які пройшли відповідну підготовку.

10.0 ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

10.1 Робота зі стентом

- Імплантація стента має виконуватися в лікарнях, де може бути без затримки проведене екстрене аортально-коронарне шунтування (АКШ).
- **Пакет із фольги не є стерильним бар'єром.** Стерильним бар'єром є внутрішній пакет, вкладений у пакет із фольги. **Тільки вміст внутрішнього пакета необхідно розглядати як стерильний. Зовнішня поверхня внутрішнього пакета НЕ стерильна.**
- Щоб переконатися, що стерильність збережено, перед використанням перевірте, чи не було відкрито або пошкоджено внутрішній пакет, який є стерильним бар'єром.
- Слід ретельно контролювати розташування кінчика провідникового катетера під час доставки та розкриття стента й вилучення балона. Перед вилученням системи доставки стента візуально впевніться за допомогою рентгеноскопічного контролю, що всю рідину з балона відкачено, для уникнення переміщення провідникового катетера в судину та пошкодження артерії.
- Необхідно дотримуватися особливої обережності, щоб не торкнутися руками або в будь-який спосіб не пошкодити й не змістити стент на балоні. Найбільш важливим це є під час виймання катетера з упаковки, розміщення на провіднику та просування через адаптер ротаційного гемостатичного клапана та порт провідникового катетера.
- **Не маніпулюйте, не торкайтеся і не беріться за стент**, оскільки це може викликати пошкодження покриття, забруднення або зсув стента з балона доставки.
- Уникайте протирання виробу сухою марлею або надмірного протирання виробу, оскільки це може пошкодити його покриття.
- Уникайте використання спирту, антисептичних розчинів або інших розчинників для попередньої обробки виробу, оскільки це може спричинити непередбачувані зміни в покритті, які можуть вплинути на його безпечність та експлуатаційні характеристики.
- Уникайте замочування коронарного стента з покриттям everopolіmus XIENCE PRO™S. Дивіться інструкції в *розділі 15.3.2 «Промивання каналу провідника»*.
- Для наповнення балона використовуйте тільки придатні для цього речовини. Не використовуйте повітря або інші газоподібні речовини для накачування балона, оскільки це може спричинити нерівномірне розширення та труднощі з розкриттям стента. У разі використання газоподібних речовин існує ймовірність повторної емболії та/або пошкодження судини, якщо станеться розрив балона.

- Після використання виробу, його допоміжне оснащення та пакування треба відповісти чиним класифікувати для утилізації (наприклад, біологічна небезпека, гострі інструменти, безпечні відходи тощо) і обережно утилізувати відповідно до норм установи та чинного законодавства й нормативних актів.

10.2 Розміщення стента

- Використовуйте провідникові катетери, які мають розміри каналу, що підходять для проведення системи доставки стента.
- Не підготовлюйте й не накачайте попередню систему доставки перед розкриттям стента в інший спосіб, ніж це вказано. Використовуйте техніку промивання балона, описану в *розділі 15.3.3 «Підготовка системи доставки»*.
- Під час виконання попереднього розширення слід використовувати балон відповідного розміру. Недотримання цього правила може ускладнити розміщення стента та викликати процедури ускладнення.
- Рішення попередньо розширити уражену ділянку за допомогою балона відповідного розміру повинне ґрунтуватися на особливостях пацієнта й ураженої ділянки. В умовах реальної клінічної практики було показано, що стентування менш складних уражень коронарної артерії за допомогою аналогічних виробів без попереднього розширення ураженої ділянки так само ефективно і безпечно, як і стентування з попереднім розширенням для виробів довжиною до 28 мм. Якщо виконується попереднє розширення, обмежте довжину попереднього розширення за допомогою балона ЧТКА, щоб уникнути утворення ділянки травмування судини за межами стента.
- Не створюйте від'ємний тиск у системі доставки під час введення системи доставки в судину. Це може викликати зсув стента з балона.
- Не повертайте катетер більше ніж на 1 (один) повний оберт.
- Імплантація стента може призвести до розшарування судини дистально та/або проксимально відносно стента й може викликати раптове звуження/закриття стента, яке вимагатиме додаткового втручання (АКШ, подальшої дилатації, розміщення додаткових стентів тощо).
- Нерозкритий стент можна втягти назад у провідниковий катетер тільки один раз. Нерозкритий стент не можна повторно вводити в артерію після того, як його було втягнуто назад у провідниковий катетер. Не можна виконувати будь-які подальші переміщення стента через дистальний кінцевий провідникового катетера, оскільки під час втягування назад у провідниковий катетер могло статися пошкодження стента або його зсув із балона.
- Якщо в будь-який момент протягом вилучення нерозкритого коронарної стент-системи буде відчуватися опір, дотримуйтеся послідовності дій, узаконеної в *розділі 10.4 «Вилучення стента/системи»*.
- Не розкривайте стент, якщо його розміщено в судині належним чином (див. *розділ 10.4 «Вилучення стента/системи»*).
- Діаметр розширеного балона системи, використаної для розкриття стента, має приблизно дорівнювати діаметру судини. Завеликий діаметр стента може призвести до розриву судини. Щоб забезпечити повне розкриття стента, балон слід нахачати до мінімального номінального тиску.
- Не перевищуйте розрахунковий розвинений тиск (PPT), указаний на етикетці виробу. Стежте за тиском у балоні під час накачування. Застосування тиску, вищого за зазначений на етикетці виробу, може призвести до розриву балона з можливим ушкодженням внутрішньої стінки судини та розшаруванням.
- Хоча балон системи доставки стента достатньо міцний, щоб розкрити стент без розриву, круговий розрив балона дистальніше стента перед його повним розкриттям може спричинити зчеплення балона зі стентом, що потребуватиме вилучення хірургічним способом. У разі розриву балона його слід вилучити та за необхідності замінити катетер для дилатації на новий, щоб завершити розкриття стента.
- Не можна розширювати стент більше, ніж зазначено в *розділі 15.5 «Процедура розкриття»*.
- У разі виконання додаткового розширення (пост-дилатації) стента застосовуйте високий тиск і нееластичний балон із фіксованим діаметром.
- Повне розкриття стента може призвести до його зміщення. Уважно вибирайте розмір стента. Він має повністю прилягати до поверхні стінки артерії після відкачування балона. Необхідно вжити всіх заходів для повного розширення стента. Зверніться до *розділу 15.0 «Відомості про клінічне застосування»*.
- Імплантація стента потенційно може обмежити проходність бокових відгалужень.
- Методики виймання стента (використання додаткових провідників, петель та/або шпиль) можуть призвести до додаткової травми коронарних судин та/або місця судинного доступу. Ускладнення можуть проявлятися, зокрема, у вигляді кровотечі, гематоми або псевдоаневризми.
- За лікування ділянок уражень в одній судині слід спочатку встановити стент у дистальній ураженій ділянці, а потім у проксимальній. Проведення стентування в цьому порядку позбавляє необхідності проходити через проксимальний стент під час встановлення дистального стента, що знижує ризик пошкодження або зсуву проксимального стента.
- Переконайтеся, що стент (або стенти) повністю охоплює (охоплюють) усю уражену ділянку / місце розшарування та що між судинними стентами немає зазорів.
- За необхідності імплантувати декілька стентів, що виділяють лікарський препарат, слід використовувати тільки стенти зі схожим за складом матеріалами (наприклад, коронарні стент-системи з покриттям everopolіmus XIENCE™ з ідентичною кобальто-хромовою основою стента та ідентичним полімерним покриттям, що виділяє лікарський препарат). Потенційна взаємодія між іншими стентами, що виділяють лікарську речовину, не оцінювалася, тому ці стент унікальні. Розміщення кількох стентів, виготовлених із різних металів, у такий спосіб, коли вони контактують один з одним, може підвищити можливість виникнення корозії *in vivo*, хоча в тестах на корозію *in vitro*, у яких використовувалися стенти з CoCr сплаву L-605 разом зі стентом, виготовленим зі сплаву неіржавної сталі 316L, частота появи корозії не підвищувалася.
- Ступінь впливу лікарської речовини та полімеру на пацієнта безпосередньо залежить від кількості імплантованих стентів. Пацієнту можна імплантувати до чотирьох стентів XIENCE PRO[®] або інших коронарних стентів з покриттям everopolіmus із серії стентів XIENCE (наприклад, XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Xpedition™, XIENCE Alpine™, XIENCE Sierra™ і XIENCE Skyport™) розміром ≤ 38 мм, залежно від кількості судин, що підлягають лікуванню, і довжини уражених ділянок. Пацієнтам, яким проводять невідкладне стентування, встановлюють додаткові стенти серії XIENCE. Використання

декількох стентів серії XIENCE може призвести до того, що пацієнт отримає більшу кількість лікарської речовини та полімерів.

- Не встановлено безпечність та ефективність стентів XIENCE PRO[®] для пацієнтів із раніше проведеною брахітерією шийової ураженої ділянки або таких, яким брахітерію провели для лікування рестенозу після імплантації стентів XIENCE PRO[®]. Як судина брахітерія, так і стент XIENCE PRO[®] змінюють ремоделювання артерії. Потенційний поєднаний вплив цих двох видів лікування на ремоделювання артерії не вивчено.

10.3 Використання в поєднанні з іншими процедурами

- Хоча підготовка судини при складних ураженнях може передбачати використання різних механічних пристроїв для атеректомії, проте безпечність та ефективність використання стентів XIENCE PRO[®] з механічними пристроями для атеректомії (катетери для направленої атеректомії, катетери для ротаційної атеректомії) або з катетерами для лазерної ангіопластики не встановлено чи це клінічних досліджень.

10.4 Вилучення стента/системи

- **Вилучення системи доставки стента до розкриття стента**
 - Якщо стент-систему необхідно вилучити до розкриття стента, переконайтеся, що провідниковий катетер розташовано коаксіально по відношенню до системи доставки стента, і з обережністю втягніть систему доставки стента в провідниковий катетер. Якщо в будь-який момент протягом втягування стента в провідниковий катетер буде відчуватися опір, систему доставки стента та провідниковий катетер необхідно вилучити як одне ціле. Вилучення слід проводити з використанням прямої рентгеноскопічної візуалізації.
- **Вилучення системи доставки стента або балона для пост-дилатації з розкритого стента**
 1. Відкачайте балон, створивши від'ємний тиск на інфляційному пристрої. Відкачування довгих і більших балонів може забрати більше часу (до 30 секунд), ніж відкачування менших і коротких балонів. За допомогою рентгеноскопічного контролю впевніться, що всю рідину з балона відкачено, і зачекайте ще 10–15 секунд.
 2. Установіть інфляційний пристрій на «від'ємний» або «нейтральний» тиск.
 3. Стягніть розташування провідникового катетера та зафіксуйте його. Підтримуйте розташування провідника в сегменті артерії зі стентом.
 4. Обережно вилучіть систему доставки стента або балон для постдилатації, докладачи повільне та постійне зусилля.
 5. Затягніть ротаційний гемостатичний клапан.

Примітки.

- 1) Якщо під час вилучення катетера з розкритого стента виникає опір, дотримуйтеся таких етапів для полегшення повторного згортання балона:
 - Повторно накачайте балон до номінального тиску, потім відкачайте та скіньте тиск на нейтральний.
 - Повторіть описані вище кроки 1–5.
- 2) Якщо після успішного вилучення балона з розкритого стента відчувається будь-який опір при втягуванні системи доставки стента або балона для постдилатації у провідниковий катетер, вилучте всю систему одним блоком.
- Недотримання наведеного вище порядку дій та/або прикладання до системи доставки стента надмірної сили можуть призвести до втрати або пошкодження стента та/або компонентів системи доставки.
- За необхідності зберіть положення провідника для доступу до наступної артерії або ураженої ділянки залиште провідник на місці та вилучте решту компонентів системи.

10.5 Після імплантації

- Слід бути дуже обережними під час проходження через щойно розкритий стент провідником, балоном, системою доставки або катетером для візуалізації, щоб уникнути порушення геометричної конфігурації стента.
- Подальший рестеноз може потребувати повторного розширення сегмента артерії, який містить стент. Договірний/ий результат після повторного розширення стентів на сьогоднішній день невизначений.
- Якщо стан пацієнта потребує використання засобів візуалізації, див. *розділ 10.10 «Інформація щодо сумісності з магнітно-резонансною томографією (МРТ)»*.

10.6 Використання в окремих групах пацієнтів

10.6.1 Вагітність

Категорія безпеки використання у вагітних С: див. *розділ 10.7.4 «Важливість»*. Досліджень достатнього рівня щодо використання препарату everopolіmus XIENCE PRO[®] у вагітних жінок не проводилося. Вплив на розвиток плода не досліджувалася¹.

Виріб не випробовували у вагітних жінок або чоловіків, які мають намір стати батьками.

Стент XIENCE PRO[®] можна застосовувати вагітним жінкам тільки за умови, що потенційна користь перевищує потенційні ризики.

10.6.2 Період лактації

Див. *розділ 10.7.5 «Період лактації»*. Наразі невідомо, чи потрапляє everopolіmus у грудне молоко людини. Перед імплантуванням стента слід прийняти рішення щодо переривання годування грудьми, враховуючи важливість стента для матері.

10.6.3 Використання у дітей

Безпечність та ефективність використання коронарної стент-системи з покриттям everopolіmus XIENCE PRO[®] у дітей не встановлено.

10.7 Взаємодія з лікарськими засобами

10.7.1 Взаємодія з іншими лікарськими препаратами та речовинами

Everopolіmus активно метаболізується за допомогою цитохрому P4503A4 (CYP3A4) у печінці й частково в стінках кишечника, а також є субстратом для транспортного Р-глікопротеїну (Pgp). Отже, на абсорбцію та подальшу елімінацію everopolіму можуть впливати лікарські засоби, які також діють на метаболічні шляхи CYP3A4 та Pgp.

¹ KX03 Certican® у Великій Британії, KX03 Afimitor® Великий Британії, KX03 Votubia® у Великій Британії, інструкції для медичного застосування лікарського засобу Afimitor® в США, інструкція для медичного застосування лікарського засобу Zorftess в США¹. Щоб отримати останні версії цих коротких характеристик лікарського засобу (KX03) або інструкції для медичного застосування лікарського засобу, відвідайте сайти www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu і www.fda.gov.

Відомо про декілька препаратів, що впливають на метаболізм еверолімуму. Також може виникати взаємодія з іншими лікарськими засобами. Офіційні дослідження взаємодії лікарських засобів не проводилися, тому кількість еверолімуму, що виділяється зі стента XIENCE PRO^S, значно мала. Тому під час ухвалення рішення про імплантацію стента XIENCE PRO^S пацієнту, який приймає лікарський засіб із відомою взаємодією з еверолімумом, або під час ухвалення рішення про початок терапії таким лікарським засобом у пацієнта, якому щойно імплантували стент XIENCE PRO^S, слід приділити належну увагу можливим системним і місцевим взаємодіям у судинній стінці.

У випадку призначення перорального прийому еверолімуму може відбутися його взаємодія із зазначеними нижче лікарськими засобами або їжею.

- Інгібітори ізонімізу CYP3A4/Р-глікопротеїну:
 - протригібкові речовини (наприклад, флуконазол, фетоназол, кетоназол, ітраконазол, позаконазол, вориконазол);
 - антибіотики-макроліди (наприклад, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин);
 - блокатори кальцевих каналів (наприклад, верапаміл, нікардипін, дилтіазем);
 - інгібітори протеази (наприклад, ритонавір, атазанавір, саквінавір, дарунавір, індинавір, нефінавір, ампренавір, фосампренавір);
 - інші (наприклад, циклоспорин, нефазодон, цизаприд, метопроламід, бромокриптин, циметидин, даназол, силденафіл, терфенадин, астемізол, грейпфрут / сік грейпфрута, дигоксин).
- Індуктори ізонімізу CYP3A4/Р-глікопротеїну:
 - антибіотики (наприклад, рифампілін, рифабутин, ципрофлоксацин, офлоксацин);
 - протисудомні препарати (наприклад, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн);
 - неункулоєзидні інгібітори зворотної транскриптази (наприклад, ефавіренз, невірапін);
 - глюкокортикоїди (наприклад, дексаметазон, преднізон, преднізолон);
 - інгібітори ГМГ-КоА редуктази (наприклад, симаєстатин, ловаєстатин);
 - інші (наприклад, зівробір).

Щоб дізнатися більше про взаємодію з лікарськими засобами, перегляньте останню версію інструкції для медичного застосування лікарського препарату еверолімум¹.

10.7.2 Потенційна імуносупресивна дія

Еверолімум, діюча речовина стента XIENCE PRO^S, є імуносупресивним засобом. У ході досліджень серії SPIRIT та XIENCE Імуносупресивна дія не спостерігалася. Однак у пацієнтів із кількома стентами XIENCE PRO^S одночасно є можливість, що загальна концентрація еверолімуму тимчасово згігатиє імуносупресивного рівня, особливо в пацієнтів із печінковою недостатністю або таких, що приймають інгібітори CYP3A4 чи Р-глікопротеїну. Тому слід бути обережними під час використання цього виробу в пацієнтів, які приймають інші імуносупресивні засоби або мають ризик імуносупресії.

10.7.3 Потенційний стимулювальний вплив на рівень ліпідів

Пероральне застосування препарату еверолімум у пацієнтів із нирковим трансплантатом та поширеним нирково-клітинним раком було пов'язане з підвищеними рівнями холестерину та тригліцеридів у сироватці крові, що в деяких випадках потребувало лікування. Такий ефект спостерігався під час застосування як низьких, так і високих доз тривалої пероральної терапії та залежав від дози препарату. За умов дотримання інструкції із застосування очікуваний вплив системних концентрацій препарату еверолімум, що виділяється стентом XIENCE PRO^S, значно менший за вплив концентрації препарату в пацієнтів із трансплантатом. Підвищення рівня холестерину та тригліцеридів протягом клінічних досліджень серії SPIRIT та XIENCE не спостерігалося. Пероральний прийом препарату еверолімум у комбінації з циклоспорином був пов'язаний із підвищенням рівня холестерину й тригліцеридів у сироватці крові.

10.7.4 Вагітність

Категорія безпеки використання у вагітних С. Досліджень достатнього рівня щодо використання препарату еверолімуму чи стента XIENCE PRO^S у вагітних жінок не проводилося.

Вплив на розвиток плода не досліджувався¹. Вплив подібного стента, XIENCE V, на пренатальний і постнатальний розвиток шурів не відізнявся від контрольної групи (див. розділ 10.8 «Канцерогенність, генотоксичність і репродуктивна токсичність»). При застосуванні на тваринах пероральних доз 0,1 мг/кг або вище еверолімум продемонстрував репродуктивну токсичність, зокрема, ембріотоксичність та фетотоксичність.

Перед імплантацією стента XIENCE PRO^S та протягом року після неї рекомендується застосовувати ефективні засоби контрацепції. Хоча цей виріб не протипозазаний вагітним жінкам, ризики та вплив на репродуктивну функцію наразі невідомі¹.

10.7.5 Період лактації

Наразі невідомо, чи потрапляє еверолімум у грудне молоко людини. Фармакокінетичні властивості та профіль безпеки в новонароджених пацієнтів невідомі. Тому матір слід попередити про потенційні серйозні небажані реакції на еверолімум у дитини, яка перебуває на грудному вигодовуванні. Перед імплантацією стента XIENCE PRO^S слід прийняти рішення про переривання годування грудьми чи використання альтернативної процедури.

10.8 Канцерогенність, генотоксичність і репродуктивна токсичність

Канцерогенність, генотоксичність і репродуктивна токсичність стента XIENCE PRO^S не оцінювалися; однак довгострокові дослідження канцерогенності та тератогенності були проведені з подібним стентом, XIENCE V. Результати досліджень стента XIENCE V, які описано далі, також застосовні до коронарної стент-системи з покриттям еверолімум XIENCE PRO^S через схожий дизайн стентів і матеріали системи доставки та ідентичну технологію покриття стентів.

З метою оцінювання канцерогенного потенціалу стентів XIENCE V проводилося 26-тижневне дослідження на трансгенних мишах після черезшкірної імплантації. Під час клінічного спостереження в ході дослідження не було зафіксовано відхилень, які би вказували на канцерогенну дію на виробовувану групу (стент XIENCE V). Виробовувана група не продемонструвала підвищення частоти новоутворень у порівнянні з негативною контрольною групою. Однак позитивна контрольна

група й експериментальна позитивна контрольна група продемонстрували помітне підвищення частоти новоутворень порівняно як із виробовуваною, так і з негативною контрольною групою. Враховуючи результати цього дослідження, стент XIENCE V не є канцерогенним при імплантації трансгенним мишам протягом 26 тижнів.

Дослідження генотоксичності стента XIENCE V проводилися на клітинах ссавців та бактеріях. До цих досліджень увійшли генні мутації бактерій (тест Еймса), генні мутації клітин ссавців (хромосомні аберації), тест на хлостогенність у клітинах ссавців і мікродермальні тест еритроцитів ссавців. З огляду на результати цих досліджень стент XIENCE V не є генотоксичним.

Окрім того, проводилися дослідження репродуктивної токсичності (тератогенності) на самках шурів Спрінг-Доплі. Стент XIENCE V не впливав на фертильність чи репродуктивну здатність самок шурів Спрінг-Доплі. Статистичної різниці між даними виробовуваного виробу (стента XIENCE V) та контрольної системи за будь-якими параметрами не виявлено. Виробовуваний виріб не впливав на чисельність потомства та не спричиняв відхилень смертності *in utero*. Окрім того, стент XIENCE V не спричиняв ніякої репродуктивної токсичності в потомстві протягом дослідження.

10.9 Речовини обмеженого застосування

Один або більше компонентів цього виробу містять речовину, визначену як канцероген, мутаген, репротоксин (CMR) категорії 1B, у масовій концентрації понад 0,1 %: кобальт; номер у реєстрі Хімічної реферативної служби (Chemical Abstracts Service, CAS): 7440-48-4; ідентифікаційний номер EC: 231-158-0.

Сучасні наукові дані підтверджують, що медичні вироби, виготовлені зі сплавів кобальту та сплавів ніержанної сталі, які містять кобальт, не підвищують ризик онкологічних захворювань і не чинять несприятливого впливу на репродуктивну систему.

10.10 Інформація щодо сумісності з магнітно-резонансною томографією (МРТ)

Доклінічні дослідження показали, що наявність стента XIENCE PRO^S одного або в конфігурації із накладданим декількох стентів із сумарною довжиною до 71 мм, не є протипозазаним для проведення МРТ. Пацієнт із таким виробом може безпечно проходити сканування в системі МРТ за таких умов:

- статичне магнітне поле 1,5 або 3 Тл;
- максимальна швидкість наростання градієнта становить 200 Тл/м/с на вісь;
- максимальний просторовий градієнт магнітного поля 3000 Гс/см (30 Тл/м);
- максимальний зарезарований для системи МРТ середній питомий коефіцієнт поглинання для всього тіла (SAR) 2,0 Вт/кг (нормальний робочий режим).

За умов сканування, описаних вище, очікується, що стент XIENCE PRO^S викликатице максимальне підвищення температури менше ніж на 4,5 °C після 15 хв неперервного сканування.

Під час доклінічних досліджень артефакт на зображенні, спричинений виробом, простягався приблизно на 6 мм від контури стента XIENCE PRO^S при МРТ з послідовністю імпульсів градієнтного чи спінового ехо та напруженості поля 3 Тл.

За таких умов МРТ стента XIENCE PRO^S не повинні мігрувати. Доклінічні дослідження з метою виключити можливість міграції або нагрівання стента в силовоому полі з напруженістю, вищою за 3 Тл, не проводилися. МРТ при 1,5 або 3 Тл може проводитися одразу після імплантації стента XIENCE PRO^S.

11.0 ПОТЕНЦІЙНІ НЕБАЖАНІ ЯВИЩА

До небажаних явищ, пов'язаних із процедурами ЧКВ та використанням стента в нативних коронарних артеріях, можуть належати такі:

- алергічні реакції та гіперчутливість до латексу, контрастної речовини, анестезії, матеріалів виробу (кобальту, хрому, нікелю, вольфраму, метакрилового полімеру та фторополімеру), а також медикаментозна алергія на препарат еверолімум, антикоагулянти чи антитромбоцитарні препарати;
- ускладнення судинного доступу, що можуть вимагати переливання крові чи відновлення судини, зокрема:
 - о реакції в місці введення катетера;
 - о кровотеча (синець, екусидія, гематома, кровоовилив, заочеревинний кровоовилив);
 - о артеріовенозна фістула, псевдоаневризма, аневризма, розшарування, перфорация/розрив;
 - о емболізація (повітрям, тканиною, бляшкою, тромботичним матеріалом або виробом);
 - о ушкодження периферичного нерва;
 - о периферична ішемія;
- ускладнення з боку коронарної артерії, що можуть потребувати додаткового втручання, зокрема:
 - о тотальна оклюзія або раптове закриття;
 - о артеріовенозна фістула, псевдоаневризма, аневризма, розшарування, перфорация/розрив;
 - о пролапс тканини / зміщення бляшки;
 - о емболізація (повітрям, тканиною, бляшкою, тромботичним матеріалом або виробом);
 - о тромбоз коронарної артерії чи стента (гострий, підгострий, пізній, дуже пізній);
 - о стеноз або рестеноз;
- ускладнення з боку перикарда, що можуть потребувати додаткового втручання, зокрема:
 - о тампонада серця;
 - о ексудативний перикардит;
 - о перикардит;
- серцеві аритмії (зокрема неспецифічні, порушення провідності, передсердні та шлуночкові аритмії);
- ішемічні стани серцевої тканини, зокрема:
 - о ішемія міокарда;
 - о інфаркт міокарда (зокрема гострий);
 - о спазм коронарної артерії;
 - о нестабільна або стабільна стенокардія;
- інсульт / порушення мозкового кровообігу (ПМК) або транзиторна ішемічна атака (ТА);
- недостатність систем органів:
 - о зупинка серцево-легеневої діяльності;
 - о серцева недостатність;
 - о серцево-легенева недостатність (зокрема набряк легенів);
 - о ниркова недостатність;
 - о шок;

- кровотеча;
- порушення з боку клітин крові (зокрема тепарин-індукована тромбоцитопенія [ТТП]);
- гіпотензія/гіпертензія;
- інфекція;
- нудота й блювота;
- сильне серцебиття, запаморочення та синкопальні стани;
- біль у грудній клітці;
- гарячка;
- біль;
- смерть.

Небажані явища, пов'язані зі щоденним пероральним прийманням препарату еверолімуму у дозі, що варіюється від 1,5 мг до 10 мг на добу, можна переглянути в короткій характеристиці лікарського засобу (КХЛЗ) та інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Описані далі ризики, зокрема очікувані небажані явища, характерні для категорії пацієнтів із захворюваннями серця, перелічені в розділах із протипозазаннями, попередженнями та застереженнями інструкції для медичного застосування лікарського засобу або КХЛЗ еверолімуму та/або спостерігалися з частотою $\geq 10\%$ у ході клінічних досліджень із пероральним застосуванням еверолімуму за різними показаннями. У КХЛЗ та інструкції для медичного застосування лікарського засобу¹ див. докладнішу інформацію та відомості про менш часті небажані явища:

- біль у животі;
- анемія;
- ангіоневротичний набряк (підвищений ризик при супутньому застосуванні інгібіторів ангіотензін-перетворюючого ферменту [АПФ]);
- тромбоцитні явища в артеріях;
- кровотеча та коагулопатія (зокрема гемолітично-уремічний синдром [ГУС], тромбоцитна тромбоцитопенічна пурпура [ТПП] та тромбоцитна мікроангіопатія — підвищений ризик у разі супутнього використання циклоспоринов);
- закреп;
- кашель;
- цукровий діабет;
- діарея;
- здишкання;
- ембріофетальна токсичність;
- еритема;
- еритродермія;
- головний біль;
- тромбоз печінкової артерії (ТТА);
- зажорювання печінки (зокрема гепатит і жовтуха);
- гіперчутливість до активної речовини препарату еверолімуму або інших похідних раламіцинів;
- гіпертензія;
- інфекція (бактеріальна, грибова, вірусна або протозойна, зокрема інфекції, спричинені опортуністичними патогенами). Є повідомлення про поліомієовірус-асоційовану нефропатію (ПВАН). JC вірус-асоційовану прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ), смертельні інфекції та сепсис у пацієнтів, що отримували еверолімум перорально;
- тромбоз ниркової артерії та венки;
- відхилення клінічних показників від норми (підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, протеїнурія, гіпокаліємія, гіперкаліємія, гіперлікемія, дисліпідемія, зокрема підвищення рівня холестерину та тригліцеридів; відхилення від норми показників функціонального стану печінки; зниження рівня гемоглобіну, лімфоцитів, нейтрофілів та тромбоцитів);
- лімфома та рак шкіри;
- чоловіче безпліддя;
- порушення менструального циклу;
- нудота;
- нефротоксичність (у поєднанні з циклоспорином);
- пневмоніт неінфекційної етіології (зокрема інтерстиціальне захворювання легенів);
- виразки в ротовій порожнині;
- біль;
- панкреатит;
- ексудативний перикардит;
- периферичний набряк;
- ексудативний плеврит;
- пневмонія;
- гіпертермія;
- висип;
- ниркова недостатність;
- інфекція верхніх дихальних шляхів;
- інфекція сечового тракту;
- венозна тромбоемболія;
- блювота;
- порушення загоєння ран (зокрема інфікування рани та лімфоцелі).

12.0 ПОВІДОМЛЕННЯ ПРО НЕБАЖАНІ ЯВИЩА

Користувач та/або пацієнт мають повідомити виробнику та компетентному органу держави-члена ЄС, де знаходиться користувач та/або пацієнт, про будь-який серйозний інцидент, пов'язаний з коронарною стент-системою з покриттям еверолімуму XIENCE PRO^S.

13.0 КОРОТКИЙ ОГЛЯД ЩОДО БЕЗПЕЧНОСТІ ТА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ

Короткий огляд щодо безпечності та клінічної ефективності (SSCP) цього виробу можна знайти на вебсайті: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Знайдіть виріб за кодом UDI-DI, наведеним у таблиці 1-1. На вебсайті Європейської бази даних щодо медичних виробів (EUDAMED) можна ознайомитися з коротким оглядом щодо безпечності та клінічної ефективності цього виробу.

14.0 ВІДБІР ТА ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ

14.1 Індивідуальний підхід до лікування

Перед використанням EECSS серії XIENCE™ необхідно взяти до уваги описані вище ризики та користь для кожного пацієнта. Фактори відбору пацієнтів, як слід оцінити, повинні включати судження щодо ризиків антитромбоцитарної терапії. Особливу увагу необхідно приділяти пацієнтам, у яких нещодавно був активний гастрит або виразкова хвороба шлунка.

У поєднанні з EECSS XIENCE мають застосовуватися антитромбоцитарні препарати відповідно до рекомендацій Американської кардіологічної колегії (American College of Cardiology, ACC), Американської асоціації серця (American Heart Association, AHA), Товариства серцево-судинної ангіографії та інтервенційних втручань (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, SCAI) та Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC). Лікарям необхідно використовувати інформацію з великого масиву клінічних доказів, які стосуються стентів XIENCE, разом з актуальною літературою про стенти, що виділяють лікарські речовини, актуальними вказівками та потребами окремих пацієнтів, щоб визначити антитромбоцитарний / антикоагулянтний режим, який застосовуватиметься для кожного конкретного пацієнта в загальній лікарській практиці.

Необхідно дотримуватися рекомендацій актуальних вказівок щодо подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТ). Рішення перервати або припинити ПАТ приймає лікар, який проводить лікування, беручи до уваги стан здоров'я окремого пацієнта. Дані, зібрані протягом двох років під час клінічних досліджень з стентами XIENCE, показують низьку частоту тромбозів стента і відсутність підвищеного ризику виникнення тромбозу стента у випадку, коли в будь-який час через місяць після імплантації коронарного стента XIENCE необхідна непередбачувана перерва або припинення ПАТ. Крім того, стенти серії XIENCE продемонстрували низькі значення частоти тромбозів стента протягом періоду 1–6 місяців у пацієнтів із високим ризиком кровотечі, у яких ПАТ після ЧКВ проводилася протягом 1 місяця (не менше ніж 28 днів).

Дуже важливо, щоб пацієнти дотримувалися рекомендацій щодо післяпроцедурної антитромбоцитарної терапії. Передчасне припинення прийому призначених антитромбоцитарних лікарських препаратів може призвести до підвищеного ризику виникнення тромбозу, інфаркту міокарда або смерті. Перед ЧКВ, якщо очікується хірургічна або стоматологічна процедура, за якої необхідне зазвчасне припинення антитромбоцитарної терапії, спеціаліст, що проводить це втручання, та пацієнт повинні вирішити, чи стент, що виділяє лікарську речовину, та пов'язана з ним антитромбоцитарна терапія є прийнятним варіантом ЧКВ. Після проведення ЧКВ, якщо рекомендовано виконання хірургічної або стоматологічної процедури, необхідно зважити на ризик і користь від неї порівняно з можливим ризиком дострокового припинення антитромбоцитарної терапії.

Через можливість розвитку кардіологічних явищ потрібно ретельно наглядати за пацієнтами, яким необхідно достроково припинити антитромбоцитарну терапію внаслідок активної кровотечі, і після стабілізації, на розсуд лікуючого лікаря, антитромбоцитарну терапію слід відновити якнайшвидше.

15.0 ВІДОМОСТІ ПРО КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

15.1 Перевірка перед використанням

1. Уважно огляньте стерильний пакет перед розкриттям та перевірте на наявність пошкоджень стерильного бар'єру. Виріб не можна використовувати, якщо цілісність стерильного пакета було порушено.
 2. Виріб не можна використовувати після кінцевої дати терміну придатності.
 3. Відкрийте пакет із фольги та вийміть внутрішній пакет.
- Примітка.** Зовнішня поверхня внутрішнього пакета НЕ стерильна. Відкрийте внутрішній пакет та передайте чи обережно покладіть виріб у стерильному полі з дотриманням асептичних норм.
4. Перед використанням EECSS XIENCE PRO™s обережно вийміть систему з упаковки та перевірте на наявність згинів, скручування та інших пошкоджень. Перевірте, чи стент не виходить за межі рентгеноконтрастних маркерів балона. Не використовуйте в разі виявлення будь-яких дефектів. Не виконуйте маніпуляції зі стентом, не торкайтеся його й не тримайте його в руках, оскільки це може викликати пошкодження покриття, забруднення або зсув стента з балона доставки.

Примітка. Якщо при роботі з EECSS XIENCE PROs ви помітили, що проксимальний кінець стрижня з неіржавої сталі було зігнуто чи скручено, не використовуйте цей катетер.

15.2 Необхідні матеріали:

- відповідна артеріальна гілзьза;
- відповідний провідниковий катетер (катетери);
- 2–3 шприци (10–20 куб. см);
- гепаринізований фізіологічний розчин (HepNS), 1000 од./500 куб. см;
- ротаційний гемостатичний клапан з відповідним мінімальним внутрішнім діаметром 2,44 мм (0,096 дюйма);
- провідник 0,36 мм (0,014 дюйма) x 175 см (мінімальна довжина);
- пристрій для керування провідником;
- інтродюсер для введення провідника;
- контрастна речовина, розведена гепаринізованим фізіологічним розчином у співвідношенні 1:1;
- інфляційний пристрій;
- антипластичний балон для попередньої дилатації належного розміру;
- нееластичний антипластичний балон для пост-дилатації належного розміру;
- триходовий запірний кран;
- відповідні антикоагулянти та антитромбоцитарні лікарські засоби.

15.3 Підготовка до використання

15.3.1 Виявлення з ушкодження

Примітка. Пакет із фольги не є стерильним бар'єром. Стерильним бар'єром є внутрішній пакет, вкладений у пакет із фольги. Тільки вміст внутрішнього пакета слід розглядати як стерильний. Зовнішня поверхня внутрішнього пакета НЕ стерильна.

1. Щоб підготувати систему доставки, обережно вийміть її із захисної трубки. У разі використання системи швидкої замки (RX) не згинайте її не перекручуєте гіпотрубку під час вищипання.

2. Вийміть сердечник виробу та захисну гілзьзу стента: візьміть катетер безпосередньо проксимально до стента (найближче до місця криплення балона), а іншою рукою візьміть за захисну оболонку стента й обережно витягніть у дистальному напрямку. Якщо під час вищипання сердечника та захисної гілзьзи стента відчувається незвичний опір, не використовуйте цей виріб і замініть його іншим. Дотримуйтеся процедури повернення невикористаного виробу.

15.3.2 Промивання каналу провідника

1. Промийте канал провідника гепаринізованим фізіологічним розчином, допоки рідина не почне витікати з вихідного жобка.

Примітка. Уникайте маніпуляцій зі стентом під час промивання каналу провідника, оскільки це може зрушити з місця стент на балоні.

15.3.3 Підготовка системи доставки

1. Підготуйте інфляційний пристрій / шприц із розчином контрастної речовини.
2. Приєднайте інфляційний пристрій / шприц до запірного крана, приєднайте його до порту для накачування на виробі. Не згинайте гіпотрубку виробу під час з'єднання з інфляційним пристроєм / шприцом.
3. Розташуйте систему доставки вертикально таким чином, щоб кінчик був спрямований донизу.
4. Відкрийте запірний кран, який веде до системи доставки, і створіть від'ємний тиск протягом 30 секунд. Скиньте до нейтрального, щоб запобігти контрастно речовиною.
5. Закрийте запірний кран, який веде до системи доставки, видавіть усе повітря з інфляційного пристрою / шприца.
6. Повторіть кроки 3–5, допоки все повітря не буде видалено. Якщо бульбашки не зникають, не використовуйте виріб.
7. Якщо використовувався шприц, приєднайте підготовлений інфляційний пристрій до запірного крана.
8. Відкрийте запірний кран, який веде до системи доставки.
9. Запиште нейтральний тиск.

Примітка. Не прикладайте від'ємний тиск до системи доставки під час введення системи доставки в судину. Це може викликати зсув стента з балона.

Примітка. Якщо в катетері наявне повітря, повторіть кроки 3–5 розділу 15.3.3 «Підготовка системи доставки», щоб запобігти нерівномірному розширенню стента.

15.4 Процедура доставки

1. Підготуйте судинне місце доступу відповідно до стандартної практики.
2. Рішення попередньо розширити уражену ділянку за допомогою балона відповідного розміру повинне ґрунтуватися на особливостях пацієнта й ураженої ділянки. Якщо виконється попереднє розширення, обмеже довжину попереднього розширення за допомогою балона ЧТКА, щоб уникнути утворення ділянок травмування судини за межами стента XIENCE PROs.
3. Для довгих уражених ділянок визначте діаметр стента за діаметром найбільш дистальної частини судини.

Примітка. Під час вибору між стентами двох діаметрів для вузьких уражених ділянок виберіть стент меншого діаметра і накачайте його. Інформація про відповідність наведена на етикетці виробу.

4. Підтримуйте в інфляційному пристрої, приєднаному до системи доставки, нейтральний тиск. Відкрийте ротаційний гемостатичний клапан якнайширше.
5. Установіть систему доставки на проксимальну частину провідника, утримуючи провідник у наміченій ураженій ділянці.
6. Обережно прокрутіть систему доставки по провідниковому катетеру вздовж провідника до наміченої ураженої ділянки. У разі застосування системи швидкої замки (RX) гіпотрубка обов'язково має записатися прямою. Перед просуванням системи доставки стент в коронарну артерію ввійте в стабільність провідникового катетера.

Примітка. Якщо перед виходом стента з провідникового катетера відчувається незвичний опір, не прикладайте силу для просування. Опір може вказувати на перешкоду і прикладання надмірної сили може призвести до пошкодження або зсуву стента. Підтримуйте розташування провідника в ураженій ділянці та вилучіть систему доставки та провідниковий катетер одним блоком.

7. Просувати систему доставки по провіднику до наміченої ураженої ділянки з використанням прямої рентгенокопічної візуалізації. Щоб розташувати стент в ураженій ділянці, скористайтесь рентгеноконтрастними маркерами балона. Підтвердьте розташування стента за допомогою ангіографії. Якщо розташування стента не оптимальне, необхідно обережно змінити розташування або вийняти стент (див. розділ 15.6 «Процедура вилучення»). Маркери балона показують як край стента, так і плечі балона. Не слід розкривати стент, якщо його не розташовано належним чином в ураженій ділянці.

Примітка. Якщо стент-систему необхідно вилучити до розкриття стента, переконайтеся, що провідниковий катетер розташовано коаксіально по відношенню до системи доставки стента, і з обережністю витягніть систему доставки стента в провідниковий катетер. Якщо в будь-який момент протягом втягування стента до провідникового катетера буде відчуватися опір, систему доставки стента та провідниковий катетер необхідно вилучити одним блоком. Вилучення слід проводити з використанням прямої рентгенокопічної візуалізації.

8. Затягніть ротаційний гемостатичний клапан. Стент готовий до розкриття.

15.5 Процедура розкриття

УВАГА! Див. таблицю 1-3 «Характеристики виробу in vitro», щоб дізнатися про діаметр стента, номінальний тиск і РРТ.

1. Перед розкриттям за допомогою рентгеноконтрастних маркерів балона повторно ввійте в правильному розташуванні стента відносно наміченої ураженої ділянки.
2. Розкривайте стент повільно, докладачи до системи доставки тиск із зростанням на 2 атм. кожні 5 секунд, поки стент не розкриється повністю. Повністю розкритий стент, наповнений балон швидко зменшиться до номінального тиску. За звичайною практикою застосовуватимуть початковий тиск розкриття, щоб внутрішній діаметр розкритого стента був приблизно в 1,1 разу більший, ніж належний діаметр судини.
3. Для довгих уражених ділянок визначте потрібний розмір стента за діаметром найбільш дистальної частини судини та розкрийте стент за допомогою як мінімуму номінального тиску. Підтримуйте тиск протягом 30 секунд. За необхідності до системи доставки можна повторно докласти тиск або далі подавати тиск, щоб забезпечити повне прилягання стента до стінки артерії.

4. Підтримуйте тиск протягом 30 секунд до повного розширення стента. Щоб правильно оцінювати оптимальний діаметр стента проти діаметрів проксимальної та дистальної частини нативної коронарної артерії (належні діаметри судини), необхідно використовувати рентгенокопічну візуалізацію під час розширення стента. Оптимальне розширення стента та належне прилягання вимагають повного контакту зі стінкою артерії.

Примітка. Інструкцію щодо вилучення системи доставки стента див. у розділі 15.6 «Процедура вилучення».

5. За необхідності в системі доставки можна підтримувати або підвищувати тиск, щоб забезпечити повне прилягання стента до стінки артерії.

Примітка. Не перевищуйте заявлений РРТ 16 атм. (1621 kPa).

6. Повністю відкрийте всю уражену ділянку та площу, оброблену за допомогою балона (включно з розшаруваннями), стентом XIENCE PROs, при цьому має бути забезпечене достатнє покриття стентом здорової тканини проксимально та дистально по відношенню до ураженої ділянки.
7. Відкачайте балон, створюючи за допомогою інфляційного пристрою від'ємний тиск протягом 30 секунд. Перед спробою переміщення системи доставки ввійте в повному відкачуванні балона. Якщо під час вилучення системи доставки відчувається незвичний опір, приділіть особливу увагу розташуванню провідникового катетера.

Примітка. Інструкцію щодо вилучення системи доставки стента див. у розділі 15.6 «Процедура вилучення».

8. За допомогою стандартних ангіографічних методик упевніться в належному розташуванні та розкритті стента. Щоб отримати оптимальний результат, стент повинен покривати всю ділянку артерії зі стенозом. Щоб правильно оцінювати оптимальний діаметр розкритого стента в порівнянні з діаметром (діаметрами) проксимальної та дистальної частини коронарної артерії, необхідно використовувати рентгенокопічну візуалізацію під час розширення стента. Оптимальне розширення вимагає повного контакту стента зі стінкою артерії. Контакт стента зі стінкою необхідно підтвердити за допомогою звичайної ангіографії або внутрішньосудинного ультразвукового дослідження (ВСУЗД) чи оптичної когерентної томографії (ОКТ).
9. Якщо розмір розкритого стента недостатній по відношенню до належного розташування та розкриття стента. Щоб отримати оптимальний результат, стент повинен покривати всю ділянку артерії зі стенозом. Щоб правильно оцінювати оптимальний діаметр розкритого стента в порівнянні з діаметром (діаметрами) проксимальної та дистальної частини коронарної артерії, необхідно використовувати рентгенокопічну візуалізацію під час розширення стента. Оптимальне розширення вимагає повного контакту стента зі стінкою артерії. Контакт стента зі стінкою необхідно підтвердити за допомогою звичайної ангіографії або внутрішньосудинного ультразвукового дослідження (ВСУЗД) чи оптичної когерентної томографії (ОКТ).

УВАГА! Не розширюйте стент понад вказані межі.

	Номінальний діаметр стента	Обмеження розширення
	2,0 мм – 3,25 мм	3,75 мм
	3,5 мм – 4,0 мм	5,5 мм

10. Якщо для покриття ураженої ділянки та площі, обробленої за допомогою балона, необхідно докласти стентів XIENCE PROs, для уникнення можливого ретензую зору між окремими стентами радимо розташувати стенти так, щоб вони наклалися один на другий. Щоб забезпечити відсутність зазорів між стентами, маркерні смуги балона наступного стента XIENCE PROs перед розширенням необхідно розташувати в межах уже розкритого стента.
11. Повторно перевірте розташування стента та результати ангіографії. Повторіть накачування, допоки не буде досягнуто оптимального розкриття стента.

15.6 Процедура вилучення

Вилучення катетера доставки стента з розкритого стента

1. Відкачайте балон, створюючи від'ємний тиск на інфляційному пристрої. Відкачування довгих та більших за розміром балонів може забрати більше часу (до 30 секунд), ніж відкачування менших та коротших балонів. За допомогою рентгенокопічного контролю упевніться, що балон відкачано й зчепайте ще 10–15 секунд.
2. Встановіть інфляційний пристрій на «від'ємний» або «нейтральний» тиск.
3. Стабілізуйте розташування провідникового катетера безпосередньо зовні устя коронарної артерії та зафіксуйте його. Підтримуйте розташування провідника в сегменті артерії зі стентом.
4. Обережно видавіть систему доставки стента за допомогою повільного й постійного тиску.
5. Затягніть ротаційний гемостатичний клапан.

Якщо під час вилучення катетера для доставки стента виникає опір, щоб полегшити повторне згортання балона, дотримуйтеся такої послідовності дій:

- повторно накачайте балон до номінального тиску;
- повторіть описані вище кроки 1–5.

Вилучення системи доставки після встановлення стента, підтвердження розкриття стента

1. За допомогою стандартних ангіографічних методик упевніться в належному розташуванні та розкритті стента. Щоб отримати оптимальний результат, стент повинен покривати всю ділянку артерії зі стенозом. Щоб правильно оцінювати оптимальний діаметр розкритого стента в порівнянні з діаметром (діаметрами) проксимальної та дистальної частини коронарної артерії, необхідно використовувати рентгенокопічну візуалізацію під час розширення стента. Оптимальне розширення вимагає повного контакту стента зі стінкою артерії. Контакт стента зі стінкою необхідно підтвердити за допомогою звичайної ангіографії або внутрішньосудинного ультразвукового дослідження (ВСУЗД) чи оптичної когерентної томографії (ОКТ).
2. Якщо для покриття ураженої ділянки та площі, обробленої за допомогою балона, необхідно докласти стентів XIENCE PROs, для уникнення можливого ретензую зору між окремими стентами радимо розташувати стенти так, щоб вони наклалися один на другий.
3. Щоб забезпечити відсутність зазорів між стентами, маркерні смуги балона наступного стента XIENCE PROs перед розширенням необхідно розташовувати в межах уже розкритого стента.

4. Повторно перевірте розташування стента та результати ангіографії, щоб оцінити стентовану ділянку. Повторюйте накачування, допоки не буде досягнуто оптимального розкриття стента. Якщо необхідне додаткове розширення, упевніться, що остаточний діаметр стента відповідає належному діаметру судини. Упевніться, що стінка стента контактує зі стінкою артерії.

15.7 Розширення стентованих сегментів після розкриття

1. Необхідно вжити всіх заходів для повного розширення стента.
2. Якщо розмір розкритого стента залишається недостатнім відносно діаметра судини або не досягнуто повного контакту зі стінкою судини, можна використати більший балон для подальшого розширення стента. Стент можна додатково розширити за допомогою низькопрофільного нееластичного балона високого тиску. За необхідності стентований сегмент слід обережно пройти повторно з пропасом провідника, щоб уникнути зсуву стента. Балон повинен розташовуватися посередині стента та не виходити за межі стентованої ділянки.

УВАГА! Не можна розширювати стент більше, ніж зазначено в розділі 15.5 «Процедура розкриття».

15.8 Імплантаційна карта пацієнта

Лікар або медичний центр мають внести такі дані в імплантаційну карту пацієнта:

- зазначте ідентифікатор пацієнта (на лицьовій стороні карти), дані медичного центру чи лікаря, адресу та номер телефону, дату імплантування в імплантаційній карті пацієнта (на зворотній стороні карти);
- переключите стікери з етикетки виробу на карту.

Перш ніж виписати пацієнта, йому потрібно надати **повністю заповнену** імплантаційну карту.

16.0 СЕРІЙ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ SPIRIT І XIENCE

Коронарна стент-система з покриттям еверолімусу (ECCSS) XIENCE PRO™S створена на основі аналогічних виробів XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Xpedition™ та XIENCE Alpine™.

ECCSS XIENCE PRO^S використовує схожу з XIENCE PRIME, XIENCE Xpedition та XIENCE Alpine платформу стента, формулу покриття лікарською речовиною, основу лікарської речовини, номінальний загальний вміст лікарської речовини та однаковий матеріал балона, який контактує зі стентом.

ECCSS XIENCE PRO^S відрізняється від XIENCE Alpine тільки системою доставки стента. У системі доставки XIENCE PRO^S використовуються ті ж самі принципи роботи та матеріали, що і в інших системах доставки стентів та коронарних дилатаційних катетерів Abbott RX.

ECCSS XIENCE PRO^S, у порівнянні з XIENCE V і XIENCE PRIME, має однакові характеристики безпеки стента, однакове розташування стента між маркерами балона, подібний профіль введення кінчика, а також подібну довжину конуса для стента XIENCE PRO^S довжиною до 28 мм. Ґрунтуючись на однакових властивостях стента XIENCE PRO^S та стентів XIENCE PRIME і XIENCE V, можна передбачити, що робочі характеристики ECCSS XIENCE PRO^S будуть подібними до робочих характеристик стентів XIENCE V та XIENCE PRIME. Тому в цьому розділі наведені дані клінічних досліджень стентів XIENCE V та XIENCE PRIME.

16.1 Передрестраційні клінічні дослідження

Основні дані з безпеки та ефективності стента XIENCE V були отримані під час серій передрестраційних клінічних досліджень. РКД SPIRIT III було основним рандомізованим клінічним дослідженням (РКД), у якому встановили, що безпека та ефективність стента XIENCE V не поступають показникам стента TAXUS¹ Express⁴ (стент TAXUS). Дослідження SPIRIT IV — це проспективне рандомізоване активно контрольоване односторонньо сліпа багатоцентрова оцінка стента XIENCE V у порівнянні зі стентом TAXUS Express (стент TAXUS) під час лікування до трьох уражених ділянок *de novo* довжиною ≤ 28 мм у нативних коронарних артеріях із належним діаметром судин (НДС) від ≥ 2,5 мм до ≤ 4,25 мм. У дослідженні SPIRIT IV встановлено перевагу стента XIENCE V над стентом TAXUS Express. Реєстр SPIRIT Small Vessel (SV) — це проспективне непорівнювальне відкрите багатоцентрове реєстрове дослідження, проведене в США, у якому встановлено безпеку та ефективність стента XIENCE V діаметром 2,25 мм. SPIRIT PRIME — це проспективне відкрите багатоцентрове нерандомізоване клінічне дослідження з двома паралельними групами, у яких використовувався основний розмір стент-систем XIENCE PRIME та XIENCE PRIME LL. У ньому було встановлено безпеку та ефективність стентів XIENCE PRIME і XIENCE PRIME LL. У таблицях 16.1-1–16.1-4 наведено дизайни досліджень, результати ангіографічних обстежень (для досліджень, які потребують подальших ангіографічних спостережень), а також основні клінічні результати за 1 рік та пізніших подальших спостережень відповідно.

Таблиця 16.1-1. Дизайн серій клінічних досліджень SPIRIT виробу XIENCE V (передрестраційних)

	РКД SPIRIT III	SPIRIT IV	Реєстр SPIRIT Small Vessel	Клінічне дослідження SPIRIT PRIME	
				Реєстр основного розміру	Реєстр довгих уражених ділянок
Тип / дизайн дослідження	• Багатоцентрове • Рандомізоване • Односторонньо сліпе • Активно контрольоване	• Багатоцентрове • Рандомізоване • Односторонньо сліпе • Активно контрольоване	• Багатоцентрове • Відкрите • Непорівнювальне	• Багатоцентрове • Відкрите • Непорівнювальне	• Багатоцентрове • Відкрите • Непорівнювальне
Кількість залучених учасників	Усього: 1002 XIENCE V: 668 Контроль TAXUS Express: 334	Усього: 3690 XIENCE V: 2460 Контроль TAXUS Express: 1230 ¹	Усього: 150 XIENCE V 2,25 мм	Усього: 400 XIENCE PRIME	Усього: 100 XIENCE PRIME
Лікування	До двох уражених ділянок <i>de novo</i> в різних судинах епікарду	До трьох уражених ділянок <i>de novo</i> , максимум дві уражені ділянки в одній судині епікарду	До двох уражених ділянок <i>de novo</i> в різних судинах епікарду	До двох уражених ділянок <i>de novo</i> в різних судинах епікарду	До двох уражених ділянок <i>de novo</i> в різних судинах епікарду
Розмір ураженої ділянки	НДС: ≥ 2,5 ≤ 3,75 мм Довжина: ≤ 28 мм	НДС: ≥ 2,5 ≤ 4,25 мм ² Довжина: ≤ 28 мм	НДС: ≥ 2,25 ≤ 2,50 мм Довжина: ≤ 28 мм	НДС: ≥ 2,25 ≤ 4,25 мм Довжина: ≤ 22 мм	XIENCE PRIME CS: НДС: ≥ 2,25 ≤ 4,25 мм Довжина: ≤ 22 мм XIENCE PRIME LL: НДС: ≥ 2,5 ≤ 4,25 мм Довжина: > 22 мм та ≤ 32 мм
Первинна кінцева точка	Пізнє зменшення в сегменті через 240 днів	Недостатність ураження-мішені за 1 рік унаслідок ішемії (включає серцеву смерть, пов'язаний із шльовою судиною інфаркт міокарду [ІМ] і ревааскуляризацію ураження-мішені [TLR] унаслідок ішемії)	TLF (недостатність ураження-мішені) за 1 рік	TLF (недостатність ураження-мішені) за 1 рік	TLF (недостатність ураження-мішені) за 1 рік
Додаткова первинна кінцева точка	Недостатність судини-мішені (TVF) за 270 днів	Немає	Немає	Немає	Немає
Подальше клінічне спостереження	30, 180, 240, 270 днів, 1–5 років	30, 180, 270 днів, 1–3 роки	30, 240 днів, 1–3 роки	30, 180 днів, 1–3 роки	30, 180 днів, 1–3 роки
Подальше ангіографічне спостереження	240 днів (N = 564)	Немає	240 днів (N = 69)	Немає	Немає

¹ В групі стента TAXUS був 1 учасник, якому імплантували 1 стент TAXUS¹ Liberté¹.

² НДС від ≥ 2,5 мм до ≤ 3,75 мм та стенти розміром до 3,5 мм, поки стенти TAXUS розміром 4,0 мм не виготовляються серійно.

Таблиця 16.1-2. Результати ангіографічного обстеження під час проведення серій клінічних досліджень SPIRIT (передрестраційних)

Результати ангіографічного спостереження	РКД SPIRIT III 240 днів		SPIRIT Small Vessel 240 днів
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	XIENCE V 2,25 мм (N = 69) (M = 69)
Пізнє зменшення в стенті (мм)	0,16 ± 0,41 (342)	0,30 ± 0,53 (158)	0,20 ± 0,40 (52)
Пізнє зменшення в сегменті (мм)	0,14 ± 0,39 (343)	0,26 ± 0,46 (158)	0,16 ± 0,41 (52)
Подвійний рестеноз у стенті	2,3 % (8/343)	5,7 % (9/158)	3,8 % (2/52)
Подвійний рестеноз в сегменті	4,7 % (16/344)	8,9 % (14/158)	9,6 % (5/52)

Примітки.

- Дані є середніми (мм) ± стандартне відхилення (СВ) або % (n/N).
- N — загальна кількість пацієнтів, M — загальна кількість уражених ділянок.
- 240-денні дослідження SPIRIT III та SV включають вікно подальшого спостереження (240 + 28 днів).

Таблиця 16.1-3. Основні 1-річні клінічні результати серії клінічних досліджень SPIRIT (передресстраційних)							
	SPIRIT IV		PKД SPIRIT III		SPIRIT Small Vessel	Клінічне дослідження SPIRIT PRIME	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	XIENCE V 2,25 мм (N = 144)	Реєстр основного розміру (N = 401)	Реєстр довгих уражених ділянок (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)	н/д	н/д
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)
Усі випадки смерті	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)
Серцева смерть	0,4 % (10/2416)	0,4 % (5/1195)	0,8 % (5/657)	0,9 % (3/320)	1,5 % (2/136)	0,3 % (1/399)	0,0 % (0/104)
IM	1,9 % (45/2416)	3,1 % (37/1195)	2,7 % (18/655)	4,1 % (13/319)	1,5 % (2/136)	1,8 % (7/399)	4,8 % (5/104)
Серцева смерть або IM	2,2 % (54/2416)	3,3 % (39/1195)	3,4 % (22/655)	4,7 % (15/319)	2,9 % (4/136)	2,0 % (8/399)	4,8 % (5/104)
TLR унаслідок ішемії	2,3 % (56/2416)	4,6 % (55/1195)	3,4 % (22/655)	5,6 % (18/319)	5,1 % (7/136)	2,5 % (10/399)	2,9 % (3/104)
TVR (не цільове ураження) унаслідок ішемії	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							
ARC (підтверджений/ можливий)	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 (підтверджений)	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)

Примітки.

- Усі підрахунки, наведені в цій таблиці, є підрахунками кількості учасників. Учасники враховані тільки один раз для кожного явища за кожен період часу.
- 1 рік містить вікно подальшого спостереження (365 + 28 днів) для всіх досліджень.
- TLF включає серцеву смерть, пов'язаний з цільовою судиною IM та TLR унаслідок ішемії. У дослідженнях SPIRIT SV та PRIME застосовувалось клінічно показане визначення TLR замість TLR унаслідок ішемії.
- TVF включає серцеву смерть, IM, а також TLR і реваскуляризацію іншої ділянки цільової судини (TVR) унаслідок ішемії. В дослідженнях SPIRIT SV та PRIME застосовувались визначення клінічно показаних TLR та TVR замість TLR та TVR внаслідок ішемії, яке використовувалось для досліджень SPIRIT II, SPIRIT III та SPIRIT IV.
- Тяжкі небажані явища з боку серця (MACE) включають серцеву смерть, IM і TLR унаслідок ішемії.

Таблиця 16.1-4. Основні клінічні результати серії клінічних досліджень SPIRIT, отримані під час останніх подальших спостережень (передресстраційних)

	SPIRIT IV 3 роки		PKД SPIRIT III 5 років		SPIRIT Small Vessel 2 роки	Клінічне дослідження SPIRIT PRIME 1 рік	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	XIENCE V 2,25 мм (N = 144)	Реєстр основного розміру (N = 401)	Реєстр довгих уражених ділянок (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)	н/д	н/д
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)
Усі випадки смерті	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)
Серцева смерть	1,4 % (34/2348)	1,9 % (22/1158)	2,7 % (17/621)	4,3 % (13/300)	1,5 % (2/133)	0,3 % (1/399)	0,0 % (0/104)
IM	3,1 % (73/2348)	4,7 % (55/1158)	4,6 % (28/605)	7,0 % (20/286)	1,5 % (2/133)	1,8 % (7/399)	4,8 % (5/104)
Серцева смерть або IM	4,5 % (105/2348)	6,0 % (70/1158)	7,1 % (43/605)	11,2 % (32/286)	3,0 % (4/133)	2,0 % (8/399)	4,8 % (5/104)
TLR унаслідок ішемії	6,3 % (148/2348)	7,9 % (92/1158)	8,9 % (54/605)	12,9 % (37/286)	5,3 % (7/133)	2,5 % (10/399)	2,9 % (3/104)
TVR (не цільове ураження) унаслідок ішемії	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							
ARC (підтверджений/ можливий)	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 (підтверджений)	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)

Примітки.

- Усі підрахунки, наведені в цій таблиці, є підрахунками кількості учасників. Учасники враховані тільки один раз для кожного явища за кожен період часу.
- Дані охоплюють вікно подальшого спостереження + 28 днів для всіх досліджень.
- TLF включає серцеву смерть, пов'язаний з цільовою судиною IM та TLR унаслідок ішемії. У дослідженнях SPIRIT SV та PRIME застосовувалось клінічно показане визначення TLR замість TLR унаслідок ішемії.
- TVF включає серцеву смерть, IM, а також TLR і реваскуляризацію іншої ділянки цільової судини (TVR) унаслідок ішемії.
- MACE включають серцеву смерть, IM і TLR унаслідок ішемії.

16.2 Післяреєстраційні клінічні дослідження

Дослідження XIENCE V USA — це проспективне багатоцентрове післяреєстраційне дослідження, проведене на вимогу FDA для оцінки тривалої безпечності та ефективності EECSS XIENCE V в умовах реальної клінічної практики після початку серійного виробництва в США, а також на підтримку ініціативи FDA щодо ПАТ. Метою клінічного дослідження без контрольної групи SPIRIT V Single Arm Study (SAS) була тривала оцінка робочих характеристик EECSS XIENCE V у лікуванні пацієнтів з ураженнями коронарної артерії *de novo*. XIENCE V India — це проспективне відкрите багатоцентрове спостереження непорівнювальне реєстрове дослідження для оцінки тривалої безпечності та ефективності EECSS XIENCE V під час комерційного використання в умовах реальної клінічної практики в Індії. У таблицях 16.2-1–16.2-2 наведено дизайни актуальних клінічних досліджень, а також основні клінічні результати за 1 рік і пізніших подальших спостережень відповідно.

Результати цих післяреєстраційних клінічних досліджень показали безпечність та ефективність EECSS XIENCE V в умовах реальної клінічної практики. Крім того, система EECSS XIENCE V забезпечила покращення результатів, про які повідомляли пацієнти (зокрема покращення якості життя, зменшення частоти стенокардії, підвищення стабільності стенокардії та зменшення фізичних обмежень) за 6 місяців. У пацієнтів із захворюванням коронарних артерій покращення тривало протягом щонайменше 1 року.

Таблиця 16.2-1. Дизайн серії клінічних досліджень SPIRIT та XIENCE V (післяреєстраційних)

	XIENCE V USA когорта фази I	XIENCE V USA когорта фази довготривалого подальшого спостереження	XIENCE V USA когорта AV-PAT	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India
Тип/дизайн дослідження	- Багатоцентрове - Проспективне - Непорівнювальне	- Багатоцентрове - Проспективне - Непорівнювальне	- Багатоцентрове - Рандомізоване - Подвійне сліпе - Плацебо-контрольоване	- Багатоцентрове - Проспективне - Непорівнювальне	- Багатоцентрове - Проспективне - Непорівнювальне
Кількість залучених учасників	8040	4663	868	2663	977
Лікування	Стандартний догляд у центрі	Стандартний догляд у центрі	Пацієнтів рандомізовано розподілили на групи, у яких приймали тієнопіридин або плацебо разом з аспірином протягом додаткових 18 місяців	Максимум одна нативна уражена ділянка <i>de novo</i> в кожній великій епікардальній судині або боковому відгалуженні (попереднє стентування або брахітеріapia не проводилися), максимум 4 запланованих стенти, що виділяють еверолімус	Стандартний догляд у центрі
Розмір ураженої ділянки	Ангіографічні обмеження відсутні			НДС = ≥ 2.25 ≤ 4.0 мм Довжина згідно з візуальною оцінкою ≤ 28 мм	Ангіографічні обмеження відсутні
Первинна кінцева точка	Підтверджений/можливий (за ARC) тромбоз стента протягом періоду до 1 року	Підтверджений/можливий (за ARC) тромбоз стента протягом 1–5 років	MACE (складається із кількості всіх смертей, ІМ та інсульту) протягом 12–33 місяців	Складена частота з кількості всіх смертей, ІМ, TVR протягом 30 днів	TC ARC (підтверджений / можливий) 1 рік та щорічно протягом 3 років
Додаткова первинна кінцева точка	Серцева смерть або будь-який випадок ІМ за 1 рік	Серцева смерть або будь-який випадок ІМ протягом 1–5 років	Підтверджений/можливий (за ARC) тромбоз стента протягом 12–33 місяців	Немає	Серцева смерть і будь-який випадок ІМ за 1 рік
Подальше клінічне спостереження	14, 30, 180 днів і 1 рік	2, 3 та 4 роки	15, 24, 30 і 33 місяці	30 днів, 1 і 2 роки	14, 30, 180 днів та 1, 2 та 3 роки
Подальше ангіографічне спостереження	Немає	Немає	Немає	Немає	Немає

Таблиця 16.2-2. Основні клінічні результати серій клінічних досліджень SPIRIT та XIENCE V (післяреєстраційних)					
	XIENCE V USA фаза I 1 рік	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V India	
	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)	н/д	н/д	н/д	н/д
Усі смерті, ІМ (ARC) і TVR	н/д	7,04 % (185/2627)	10,34 % (265/2562)	н/д	н/д
Серцева смерть або ІМ (ARC)	7,2 % (545/7522)	4,23 % (111/2627)	5,74 % (147/2562)	1,9 % (19/986)	2,8 % (28/942)
Серцева смерть або ІМ	3,3 % (249/7505)	н/д	н/д	н/д	н/д
TLR	4,6 % (349/7522)	1,90 % (50/2627)	3,04 % (78/2562)	1,2 % (12/986)	1,5 % (14/942)
TVR, не TLR	2,3 % (176/7522)	1,45 % (38/2627)	2,26 % (58/2562)	0,1 % (1/986)	0,1 % (1/942)
Усі смерті	2,6 % (194/7522)	1,71 % (45/2627)	2,97 % (76/2562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Серцева смерть	1,4 % (108/7522)	1,10 % (29/2627)	1,87 % (48/2562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Усі ІМ (ARC)	6,3 % (475/7522)	3,54 % (93/2627)	4,45 % (114/2562)	1,3 % (13/986)	1,6 % (15/942)
Усі ІМ	2,2 % (162/7505)	н/д	н/д	н/д	н/д
Тромбоз стента					
ARC (підтверджений/можливий)	0,81 % (60/7380)	0,65 % (17/2607)	0,79 % (20/2523)	0,51 % (5/986)	0,53 % (5/939)
ARC (підтверджений)	0,54 % (40/7380)	н/д	н/д	0,41 % (4/986)	0,43 % (4/939)

- Примітки.**
- Усі підрахунки, наведені в цій таблиці, є підрахунками кількості учасників. Учасники враховані тільки один раз для кожного явища за кожен період часу.
 - Дані за 1 рік дослідження XIENCE V USA включають 42-денне вікно або період до дати рандомізації, якщо вона настанала раніше ніж за 407 днів до наступної фази заповнення пацієнтів у дослідження. Дані XIENCE V India за 1 рік містять 47-денне вікно. Дані SPIRIT V за 1 рік містять 28-денне вікно.
 - Дані SPIRIT V за 2 роки містять 28-денне вікно. Дані XIENCE V India за 2 роки містять 47-денне вікно.
 - TLF (ARC) включає серцеву смерть, ІМ, пов'язаний із цільовою судиною (за визначенням ARC), і клінічно показану TLR. TLF включає серцеву смерть, ІМ, пов'язаний із цільовою судиною (за протокоальним визначенням), і клінічно показану TLR.

16.3 **Показання для однієї/якої (28 днів) ПАТ**

Безпека використання стентів XIENCE у пацієнтів із високим ризиком кривотечі (ВРК), які отримували 1-місячну (28 днів) подвійну антитромбоцитарну терапію (ПАТ) після ЧКВ, була встановлена в дослідженні XIENCE 28.

Дослідження XIENCE 28 — це проспективне багаточентрове відкрите нерандомізоване дослідження без контрольної групи, що проводилося для оцінки безпеки 1-місячної (28 днів) подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТ) у пацієнтів із високим ризиком кривотечі (ВРК), які перенесли ЧКВ з використанням стента XIENCE. Пацієнти мали право на включення в дослідження XIENCE 28, якщо відповідали клінічним критеріям, характерним для ВРК, і якщо ризик сильної кривотечі в разі більш ніж 1-місячної ПАТ, на думку лікаря, перевищував користь антитромбоцитарних засобів. Пацієнтами з ВРК вважалися ті особи, які відповідали принаймні одному з таких критеріїв: а) вік ≥ 75 років; b) клінічні показання для хронічної (принаймні 6 місяців) антикоагулянтної терапії; c) в анамнезі значна кривотеча, яка потребувала медичної допомоги, протягом 12 місяців після первинної процедури; d) інсульт в анамнезі (шемічний або геморагічний); e) ниркова недостатність (креатинін ≥ 2,0 мг/дл) або відмова нирки (залежність від діалізу); f) системні захворювання, пов'язані з підвищеним ризиком кривотечі (наприклад, гематологічні порушення, включно з тромбоцитопенією в даний момент або в анамнезі з кількістю тромбоцитів < 100 000/мм³ або будь-якими відомими порушеннями згортання крові, пов'язаними з підвищеним ризиком кривотечі); g) анемія з рівнем гемоглобіну < 11 г/дл. Стент XIENCE був імплантований згідно зі стандартними процедурами лікування центру. Ангіографічних обмежень довшин ураженої ділянки не було, але найбільша довжина стента XIENCE, дозволена в дослідженні, становила 38 мм. Подальше клінічне спостереження виконувалося за 1 місяць, 3 місяці, 6 місяців і 12 місяців.

Дослідження XIENCE 28 охоплювало 58 центрів у США та Канаді (XIENCE 28 USA) і 52 центри за межами США (дослідження XIENCE 28 Global) охоплювало центри в Європі та Азії). ЧКВ з використанням стента XIENCE було виконано загалом для 1605 пацієнтів із ВРК, які протягом першого місяця (не менше ніж 28 днів) після первинної процедури отримували ПАТ (аспирин + інгібітор рецептора P2Y12). Пацієнти вважалися «чистими після 1 місяця» й могли припинити приймати P2Y12 за 1 місяць і продовжувати монотерапію аспирином до кінця дослідження, якщо в них не було небажаних явищ (інфаркту міокарда, повторної коронарної реваскуляризації, інсульту або підтвердженого/можливого тромбозу стента) — вони отримувалися режиму ПАТ (визначається як відсутність переривання на > 7 днів поспіль) протягом першого місяця після процедури. Метою дослідження було показати, що результати первинної кінцевої точки для всіх випадків смерті або інфаркту міокарда (ІМ; модифіковані критерії ARC) протягом 1–6 місяців після імплантації стентів XIENCE у пацієнтів із високим ризиком кривотечі, які отримували ПАТ протягом 1 місяця, не гірші, ніж результати групи історичного контролю, яка отримувала ПАТ протягом 12 місяців, після розподілу за коефіцієнтом схожості (PS). Метод розподілу за PS використовувався для достовірного порівняння результатів дослідження XIENCE 28 із групою історичного контролю дослідження XIENCE V USA (XV USA). Пацієнти з досліджень XIENCE 28 і XV USA були розподілені на п'ять категорій на підставі PS, розрахованого з огляду на всі відкриті показники. Пацієнти з подібним показником PS включалися в одну категорію. Потім для кожної категорії розраховували частоту виникнення небажаних явищ. Метою вторинної основної кінцевої точки було продемонструвати, що результати 1-місячної ПАТ з точки зору виникнення значних кривотеч (типи кривотечі 2–5 за класифікацією Академічного консорціуму дослідження кривотеч (Bleeding Academic Research Consortium, BARC)) протягом 1–6 місяців після імплантації стентів XIENCE пацієнтам із високим ризиком кривотечі були кращими, ніж у групі історичного контролю з дослідження XV USA, після розподілу за PS.

Відкриті показники пацієнтів та уражене у групі учасників дослідження XIENCE 28, визначені «чистими після 1 місяця»

3 1392 пацієнтів, визначених «чистими після 1 місяця», 32,5 % були жінками, а воні середній вік становив 76 років. Що стосується критеріїв ВРК, вік 68,2 % пацієнтів становив 75 років і більше, 47,4 % мали ниркову недостатність, 44,4 % приймали пероральний антикоагулянт, 10,4 % мали в анамнезі інсульт, 3,3 % мали в анамнезі значні кривотечі, 14,5 % мали анемію, а 2,3 % — тромбоцитопенію. Поширеними факторами ризику були гіпертензія (84,7 %) і дисліпідемія (67,5 %). Що стосується стану серцевої діяльності, то у 34,1 % пацієнтів спостерігався гострий коронарний синдром (ACS) (інфаркт міокарда без підйому сегмента ST [NSTEMI] або нестабільна стенокардія), а 65,9 % мали хронічний коронарний синдром. У більшості пацієнтів (80,3 %) проводилося лікування однієї/якої ураженої ділянки, а середня загальна довжина стента на одного пацієнта становила 27,2 ± 14,4 мм.

Аналіз первинної кінцевої точки

Первинної кінцевої точки було досягнуто шляхом демонстрації того, що стенти XIENCE є безпечними для пацієнтів із високим ризиком кривотечі, які отримують ПАТ протягом 1 місяця (не менше ніж 28 днів) після ЧКВ. Враховуючи кількість пацієнтів і зареєстровані показники в кожній категорії, результати демонструють р-значення не нижчої ефективності, яке становить 0,0005, що відповідає попередньо визначеному рівню значущості 0,025. Розподілена за PS протягом 1–6 місяців середня частота всіх випадків смерті/ІМ у пацієнтів, визначених «чистими після 1 місяця», становила 3,5 % у дослідженні XIENCE 28 у порівнянні з 4,3 % у групі історичного контролю з дослідження XV USA (таблиця 16.3-1). Це свідчить про те, що показник сукупної частоти всіх випадків смерті/ІМ протягом 1–6 місяців за 1-місячного режиму ПАТ не гірший, ніж за рекомендованого 12-місячного режиму ПАТ у групі історичного контролю.

Аналіз вторинної основної кінцевої точки

Метод розподілу за PS також використовувався для порівняння досліджуваної групи XIENCE 28 із групою історичного контролю за кінцевою точкою кривотечі типу 2–5 за BARC. Враховуючи кількість пацієнтів і зареєстровані показники в кожній категорії, результати демонструють р-значення вищої ефективності 0,1888, що не відповідає попередньо визначеному рівню значущості 0,025. Хоча рівня значущості не було досягнуто, розподілена за PS середня частота виникнення кривотечі типу 2–5 за BARC у пацієнтів, визначених «чистими після 1 місяця», протягом 1–6 місяців була чисельно нижчою в дослідженні XIENCE 28, ніж у групі історичного контролю (4,9 % проти 5,9 %, таблиця 16.3-1).

Таблиця 16.3-1. Результати первинної та вторинної кінцевих точок: усі випадки смерті / усі випадки ІМ і виникнення кривотечі типу 2–5 за BARC у період 1–6 місяців у пацієнтів, визначених «чистими після 1 місяця»

	XIENCE 28 Пацієнти, визані «чистими після 1 місяця» (N = 1392)	XIENCE V USA Пацієнти, визані «чистими після 1 місяця» (N = 1411)	р-значення
Усі смерті / усі ІМ	3,5 %	4,3 %	0,0005 *
Кривотеча типу 2–5 за BARC	4,9 %	5,9 %	0,1888 **

* р-значення не нижчої ефективності; порогове значення не нижчої ефективності й односторонній рівень значущості становлять 2,5 % та 0,025 відповідно.

** р-значення вищої ефективності; рівень значущості вищої ефективності становить 0,025.

Інші вторинні кінцеві точки

Інші вторинні кінцеві точки, проаналізовані в межах дослідження XIENCE 28, включали кривотечу типу 3–5 за BARC і тромбоз стента в період 1–6 місяців у пацієнтів, визначених «чистими після 1 місяця».

Хоча це не було попередньо визначено, методологія розподілу за PS використовувалася для забезпечення справедливого порівняння частоти кривотеч типу 3–5 за BARC у дослідженні XIENCE 28 і групі історичного контролю XV USA. Цей аналіз свідчить про кращі результати стосовно випадків виникнення кривотеч при використанні ПАТ протягом 1 місяця, якщо порівнювати з ПАТ протягом 12 місяців. Розподілена за PS середня частота виникнення кривотечі типу 3–5 за BARC у пацієнтів, визначених «чистими після 1 місяця», протягом 1–6 місяців була значно нижчою в дослідженні XIENCE 28, ніж у групі історичного контролю (2,2 % проти 4,5 %; таблиця 16.3-2).

Таблиця 16.3-2. Аналіз розподіленої за PS середньої частоти виникнення кривотечі типу 3–5 за BARC протягом 1–6 місяців у пацієнтів, визначених «чистими після 1 місяця»

	XIENCE 28 Пацієнти, визані «чистими після 1 місяця» (N = 1392)	XIENCE V USA Пацієнти, визані «чистими після 1 місяця» (N = 1411)	р-значення*
Кривотеча типу 3–5 за BARC (середня частота, розподілена за PS)	2,2 %	4,5 %	0,0156

* р-значення вищої ефективності; рівень значущості вищої ефективності становить 0,025. Спеціальний аналіз.

Розподілена не за PS частота виникнення підтвердженого/можливого тромбозу стента протягом 1–6 місяців у пацієнтів, визначених «чистими після 1 місяця», становила 0,3 % як у дослідженні XIENCE 28, так і в групі історичного контролю (таблиця 16.3-3).

Таблиця 16.3-3. Тромбоз стента після 1–6 місяців у пацієнтів, визначених «чистими після 1 місяця» (без розподілу за PS)

	XIENCE 28 Пацієнти, визані «чистими після 1 місяця» (N = 1392)	XIENCE V USA Пацієнти, визані «чистими після 1 місяця» (N = 1411)
Підтверджений/можливий тромбоз стента за ARC	0,3 %	0,3 %

17.0 ФОРМА ВИПУСКУ

Стерильно – Прилад стерилізовано оксидом етилену. Апірогенний. Не використовувати, якщо пакування відкрите або пошкоджене.

Цей одноразовий виріб забороняється повторно використовувати для іншого пацієнта, оскільки після першого використання виріб уже не функціонує належним чином. Зміни механічних, фізичних та/або хімічних характеристик, які відбуваються в умовах повторного використання, очищення та/або повторної стерилізації, можуть пошкодити цінність конструкції та/або матеріалів, призвести до забруднення через вузькі зазори та/або канали й порушити безпечність та/або функціональність виробу. Відсутність оригінального маркування може призвести до неправильного використання та неможливості відстеження. Відсутність оригінального пакування може призвести до пошкодження виробу, втрати стерильності й ризику травмування пацієнта та/або користувача.

Вміст – 1 (одна) коронарна стент-система з покриттям everolimus XIENCE PRO™S.

Зберігання – Зберігати в сухому темному та прохолодному місці. Зберігати в захищеному від світла місці. Не виймати з картонної упаковки до використання. Зберігати за 25° C (77° F); допускається відхилення в межах 15–30° C (59–86° F).

XIENCE PRO™S

Everolimus Eluting Coronary Stent System

INFORMASI UNTUK PEMBERI RESEP

Daftar Isi

1.0 DESKRIPSI PERANGKAT

Tabel 1-1: Nama dan Ukuran Produk

Tabel 1-2: Komposisi *Stent* dan Lapisan XIENCE PRO[™]S Everolimus *Eluting Coronary Stent*

Tabel 1-3: Spesifikasi Perangkat *in vitro*

2.0 INDIKASI

3.0 TUJUAN PENGGUNAAN

4.0 PENGGUNA YANG DIMAKSUD DAN PELATIHAN PENGGUNA

5.0 MANFAAT KLINIS YANG DIMAKSUD

6.0 KONTRAINDIKASI

7.0 PERKIRAAN USIA PAKAI PERANGKAT

8.0 PERINGATAN

9.0 BATASAN

10.0 TINDAKAN PENCEGAHAN

10.1 Penanganan *Stent*

10.2 Penempatan *Stent*

10.3 Penggunaan bersama Prosedur Lain

10.4 Pelepasan *Stent*/Sistem

10.5 Pasca-Implantasi

10.6 Penggunaan dalam Populasi Khusus

10.6.1 Kehamilan

10.6.2 Laktasi

10.6.3 Penggunaan pada Anak

10.7 Interaksi Obat

10.7.1 Interaksi dengan Obat atau Zat Lainnya

10.7.2 Kemungkinan Imunosupresi

10.7.3 Kemungkinan Peningkatan Lipid

10.7.4 Kehamilan

10.7.5 Laktasi

10.8 Karsinogenisitas, Genotoksitas, dan Toksisitas Reproduksi

10.9 Zat-Zat yang Dibatasi

10.10 Informasi Keamanan Pencitraan Resonansi Magnetik (MRI)

11.0 KEMUNGKINAN ADVERSE EVENT

12.0 PELAPORAN ADVERSE EVENT

13.0 RINGKASAN KESELAMATAN DAN KINERJA KLINIS

14.0 PEMILIHAN PASIEN DAN TREATMENT

14.1 Individualisasi Perawatan

15.0 INFORMASI PENGGUNAAN KLINIS

15.1 Pemeriksaan Sebelum Penggunaan

15.2 Bahan-Bahan yang Diperlukan

15.3 Persiapan

15.3.1 Membuka Kemasan

15.3.2 Pembilasan Lumen *Guide Wire*

15.3.3 Persiapan *Delivery System*

15.4 Prosedur *Delivery*

15.5 Prosedur Pemasangan

15.6 Prosedur Pelepasan

15.7 Dilatasi Pasca-Pemasangan Segmen *Stent*

15.8 Kartu Implan Pasien

16.0 UJI KLINIS KELOMPOK SPIRIT DAN XIENCE

16.1 Uji Klinis Sebelum Dipasarkan

Tabel 16.1-1: Rancangan Uji Klinis Kelompok SPIRIT XIENCE V (Sebelum Dipasarkan)

Tabel 16.1-2: Hasil Angiografi Uji Klinis Kelompok SPIRIT (Sebelum Dipasarkan)

Tabel 16.1-3: Hasil Klinis 1 Tahun Utama dari Uji Klinis Kelompok SPIRIT (Sebelum Dipasarkan)

Tabel 16.1-4: Hasil Klinis Utama Uji Klinis Kelompok SPIRIT dari Tindak Lanjut Terbaru (Sebelum Dipasarkan)

16.2 Uji Klinis Setelah Dipasarkan

Tabel 16.2-1: Rancangan Uji Klinis Kelompok SPIRIT dan XIENCE V (Setelah Dipasarkan)

Tabel 16.2-2: Hasil Klinis Utama Uji Kelompok SPIRIT dan XIENCE V (Setelah Dipasarkan)

16.3 Indikasi DAPT Satu Bulan (Selama 28 Hari)

Tabel 16.3-1: Hasil Titik Akhir Primer dan Sekunder Berkekuatan Uji – Semua Kematian/Semua MI dan Perdarahan BARC 2–5 dari 1–6 Bulan pada Pasien Aman 1 Bulan

Tabel 16.3-2: Analisis Terstratifikasi PS terhadap Perdarahan BARC 3–5 dari 1–6 Bulan pada Pasien Aman 1 Bulan

Tabel 16.3-3: Trombosis *Stent* dari 1–6 Bulan pada Pasien Aman 1 Bulan (Tak Terstratifikasi PS)

17.0 CARA PENYEDIAAN

1.0 DESKRIPSI PERANGKAT

XIENCE PRO[™]S Everolimus *Eluting Coronary Stent System* (EECSS) merupakan perangkat medis, yang mencakup:

Stent XIENCE PRO[™]S aloi kobalt kromium (CoCr) L-605 yang dipasang sebelumnya dan dilapisi dengan dua lapisan, yaitu lapisan primer dan lapisan matriks obat. Lapisan primer terbuat dari poli n-butil metakrilat (PBMA), yang merupakan polimer nonaktif yang meningkatkan daya lekat antara *stent* dan lapisan matriks obat. Lapisan matriks obat terbuat dari kopolimer poli vinilidena fluorida-ko-heksafluoropropilena (PVDF-HFP) yang dicampur dengan obat anti-proliferasi everolimus.

Kelompok produk ini terdiri dari:

Tabel 1-1: Nama dan Ukuran Produk

Nama Produk	Basic UDI-DI	<i>Stent Diameter</i> (mm)	<i>Stent Length</i> (mm)
XIENCE PRO [™] S	8717648DES0001TC	2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25; 3,5; 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

Massa *stent* aloi kobalt kromium (CoCr) L-605, dosis everolimus yang tersedia, dan kandungan PVDF-HFP dan PBMA pada *stent* bervariasi berdasarkan ukuran sebagai berikut:

Tabel 1-2: Komposisi *Stent* dan Lapisan XIENCE PRO[™]S Everolimus *Eluting Coronary Stent*

<i>Stent Diameter</i> (mm)	<i>Stent Length</i> (mm)	Massa <i>Stent</i> AloI Kobalt Kromium L-605 (mg)	Dosis Obat (µg)	PVDF-HFP (µg)	PBMA (µg)
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	8	7,8	39	189	42
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	12	11,4	58	286	64
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	15	13,8	72	350	79
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	18	16,2	85	415	93
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	23	21,0	111	543	122
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	28	24,6	131	640	144
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	33	29,4	157	769	173
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	38	33,0	177	866	194
3,5; 4,0	8	11,1	53	261	59
3,5; 4,0	12	15,4	72	351	79
3,5; 4,0	15	20,6	99	485	109
3,5; 4,0	18	24,0	117	575	129
3,5; 4,0	23	29,2	145	709	159
3,5; 4,0	28	36,2	181	888	199
3,5; 4,0	33	41,3	209	1.023	230
3,5; 4,0	38	46,5	236	1.157	260

- Dua penanda radiopak, yang terletak di bawah balon, menandai *working length* balon dan *expanded stent length* secara fluoroskopi.
- Dua *shaft marker proximal delivery system* (95 cm dan 105 cm *proximal* terhadap distal tip) menunjukkan posisi relatif *delivery system* terhadap ujung *guiding catheter* brakia atau *guiding catheter* temur. *Working length* kateter adalah 145 cm.
- Perubahan warna *shaft* menunjukkan titik tempat keluarnya *guide wire*.

Tabel 1-3: Spesifikasi Perangkat *in vitro*

<i>Stent Diameter</i> (mm)	<i>Stent Length</i> (mm)	* Kompatibilitas Minimum <i>Guiding Catheter</i> (ID)	** <i>in vitro Stent Nominal Pressure</i>		Rated Burst Pressure (RBP)		Area Bebas <i>Stent</i> (%)
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056"/ 1,42 mm)	9	912	16	1.621	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056"/ 1,42 mm)	9	912	16	1.621	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056"/ 1,42 mm)	9	912	16	1.621	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056"/ 1,42 mm)	12	1.216	16	1.621	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056"/ 1,42 mm)	12	1.216	16	1.621	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056"/ 1,42 mm)	12	1.216	16	1.621	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056"/ 1,42 mm)	12	1.216	16	1.621	84
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056"/ 1,42 mm)	12	1.216	16	1.621	86

- * Lihat spesifikasi masing-masing produsen untuk ekuivalen (F).
- ** Pastikan *stent* terpasang sepenuhnya (lihat *Bagian 15.5 Prosedur Pemasangan*). Tekanan pemasangan harus didasarkan pada karakteristik lesi.

2.0 INDIKASI

XIENCE PRO[™]S Everolimus *Eluting Coronary Stent System* diindikasikan untuk meningkatkan diameter lumen arteri koroner dalam kasus berikut:

- Pasien penderita penyakit jantung iskemik simptomatik yang disebabkan oleh lesi arteri koroner asal *de novo* yang terpisah.
- Untuk memulihkan aliran koroner pada pasien yang mengalami infark miokardium akut, yang muncul dalam waktu 12 jam sejak awal gejala.
- Untuk perawatan penderita diabetes konkomitan, sindrom koroner akut, lesi pembuluh ganda (dua lesi dalam dua pembuluh epikardium yang berbeda), lesi yang berada dalam pembuluh koroner kecil; lesi ketika perawatan menyebabkan tergangkapnya pembuluh cabang (lesi dengan pembuluh cabang berdiameter < 2 mm, atau stenosis ostium < 50%); untuk perawatan pasien usia lanjut (usia ≥ 65), dan untuk perawatan bagi pria dan juga wanita.
- Untuk perawatan pasien dengan risiko perdarahan tinggi (HBR) yang menjalani terapi antiplatelet ganda (DAPT) selama 28 hari.
- Untuk perawatan pasien dengan stenosis ulang (restenosis) dalam *stent* pada lesi arteri koroner; lesi arteri koroner dengan oklusi total dan kronis (yang didefinisikan sebagai lesi arteri koroner dengan aliran TIMI 0 dan berlangsung lebih dari 3 bulan); dan lesi bifurkasi arteri koroner.

Di semua kasus, panjang lesi yang dirawat harus kurang dari *nominal stent length* (8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm, 33 mm, atau 38 mm) dengan *reference vessel diameter* ≥ 2,00 mm dan ≤ 4,25 mm.

3.0 TUJUAN PENGGUNAAN

XIENCE PRO[™]S Everolimus *Eluting Coronary Stent System* dimaksudkan untuk meningkatkan diameter lumen arteri koroner.

4.0 PENGGUNA YANG DIMAKSUD DAN PELATIHAN PENGGUNA

Perangkat ini dirancang untuk digunakan oleh dokter jantung intervensi/dokter radiologi intervensi/dokter bedah vaskular, atau dokter lain yang telah dilatih tentang teknik intervensi kardiovaskular, di laboratorium kateterisasi jantung atau ruang bedah, dengan menggunakan peralatan pencitraan, melalui teknik perkutan atau pembedahan *cutdown* untuk merawat penyempitan aterosklerotik di arteri koroner.

5.0 MANFAAT KLINIS YANG DIMAKSUD

Berikut ini adalah manfaat klinis yang dimaksud dari XIENCE PRO[™]S Everolimus *Eluting Coronary Stent System* untuk indikasi koroner:

- Hasil yang lebih baik dengan revaskularisasi dibandingkan perawatan medis
- Hasil yang lebih baik dengan *stent* salut obat generasi baru dibandingkan perangkat intervensi koroner perkutan (PCI) lainnya
- Tidak ada peningkatan risiko iskemik, dan adanya penurunan risiko perdarahan besar (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] 3–5) dengan DAPT yang lebih pendek untuk populasi HBR

6.0 KONTRAINDIKASI

XIENCE PRO[™]S Everolimus *Eluting Coronary Stent System* memiliki kontraindikasi untuk penggunaan pada:

- Pasien yang memiliki hipersensitivitas atau kontraindikasi terhadap everolimus atau senyawa yang terkait secara struktural, atau hipersensitivitas yang diketahui terhadap komponen *stent* (kobalt, kromium, nikel, tungsten, polimer metakrilik, dan fluoropolimer), atau hipersensitivitas terhadap zat kontras.
- Pasien yang tidak dapat mentoleransi, termasuk memiliki alergi atau hipersensitivitas terhadap, regimen antikoagulasi prosedur atau regimen antiplatelet setelah prosedur.

7.0 PERKIRAAN USIA PAKAI PERANGKAT

XIENCE PRO™ S Everolimus *Eluting Coronary Stent System* adalah perangkat medis yang diimplantasi untuk meningkatkan diameter lumen arteri koroner pada pembuluh koroner yang mengalami stenosis dan oklusi sebagian atau seluruhnya (lesi *de novo* atau pembuluh darah yang kembali mengalami stenosis).

Perkiraan usia pakai dari XIENCE PRO S Everolimus *Eluting Coronary Stent System* adalah minimal 10 tahun.

XIENCE PRO S Everolimus *Eluting Coronary Stent* tidak dimaksudkan untuk dilepas setelah implantasi.

8.0 PERINGATAN

- XIENCE PRO™ S Everolimus *Eluting Coronary Stent* dan *delivery system*-nya hanya untuk sekali pakai. Jangan digunakan kembali, diproses ulang, atau disterilkan ulang. Perhatikan tanggal "Gunakan sebelum" produk pada kemasan. Penggunaan kembali, pemrosesan ulang, atau sterilisasi ulang dapat mengganggu integritas struktural perangkat dan/atau *delivery system* dan/atau menyebabkan kegagalan perangkat, yang dapat mengakibatkan cedera, penyakit, atau kematian pada pasien. Penggunaan kembali, pemrosesan ulang, atau sterilisasi ulang juga dapat menimbulkan risiko kontaminasi perangkat dan/atau menyebabkan infeksi atau infeksi silang pada pasien, termasuk, namun tidak terbatas pada, penularan penyakit menular dari satu pasien ke pasien lain. Kontaminasi perangkat dan/atau *delivery system* dapat menyebabkan cedera, penyakit, atau kematian pada pasien.
- Terapi antipletelet harus diberikan pascaprosedur (lihat *Bagian 14.1 Individualisasi Perawatan*).
- Produk ini tidak boleh digunakan pada pasien-pasien yang mungkin tidak mematuhi terapi antipletelet yang disarankan.
- Pasien harus dipilih dengan bijaksana, karena penggunaan perangkat ini menyebabkan risiko terkait tromboisis *stent*, komplikasi vaskular, dan/atau peristiwa perdarahan.
- Tidak direkomendasikan untuk merawat pasien yang memiliki lesi yang mencegah pengembangan penuh balon angioplasti.
- XIENCE PRO S Everolimus *Eluting Coronary Stent* dilapisi dengan everolimus dan lapisan polimer pada *stent length* implant penuh.
- Bagian distal dan tengah perangkat, ujungnya, dan bagian runcing dari balon dilapisi dengan HYDROCOAT™ Hydrophilic Coating.
- Lihat *Bagian 15.3 Persiapan* untuk informasi lebih lanjut tentang cara menyiapkan dan menggunakan perangkat ini guna memastikan kinerja yang diinginkan. Tidak mematuhi peringatan dalam label ini bisa mengakibatkan kerusakan lapisan perangkat, yang mungkin memerlukan intervensi atau mengakibatkan *adverse event* serius.

9.0 BATASAN

Implantasi *stent* harus dilakukan hanya oleh dokter yang telah mengikuti pelatihan yang sesuai.

10.0 TINDAKAN PENCEGAHAN

10.1 Penanganan Stent

- Penempatan *stent* harus dilakukan di pusat perawatan kesehatan tempat pembedahan *graft bypass* arteri koroner (*coronary artery bypass graft*/CABG) darurat dapat segera dilakukan.
 - Kantung foilnya bukan pelindung steril. Kantung bersegel bagian dalam (kantung) di dalam kantong foil adalah pelindung steril. **Hanya isi dari kantong bagian dalam yang dapat diganggu steril.** Pemukaan luar kantung bagian dalam TIDAK steril.
 - Untuk memastikan bahwa sterilitasnya selalu terjaga, pastikan pelindung steril kemasan bagian dalam belum dibuka atau tidak rusak sebelum digunakan.
 - Hati-hati ketika mengendalikan ujung *guiding catheter* selama *delivery* sistem, pemasangan, dan penarikan balon. Sebelum menarik *stent delivery system*, pastikan pengempisan balon sepenuhnya secara visual dengan fluoroskopi untuk menghindari pergerakan *guiding catheter* ke dalam pembuluh dan kerusakan arteri yang dapat terjadi setelahnya.
 - Amatlah berhati-hati agar tidak memegang atau dengan cara apa pun mengganggu *stent* pada balon. Hal ini sangatlah penting saat mengeluarkan kateter dari kemasan, saat menempatkan melalui *guide wire*, dan saat memajukannya melalui adaptor *rotating hemostatic valve* dan hub *guiding catheter*.
 - Jangan memanipulasi, menyentuh, atau memegang *stent*, karena dapat menyebabkan kerusakan lapisan, kontaminasi, atau terlepasnya *stent* dari *balon delivery*.
 - Jangan menyeka perangkat dengan kain kasa kering atau terlalu sering menyeka perangkat karena bisa merusak lapisan perangkat.
 - Jangan menggunakan alkohol, larutan antiseptik, atau pelarut lainnya untuk menyiapkan awal perangkat karena bisa menyebabkan perubahan yang tidak bisa diprediksi pada lapisan yang dapat berpengaruh terhadap keamanan dan kinerja perangkat.
 - Jangan merendam XIENCE PRO™ S Everolimus *Eluting Coronary Stent*. Lihat petunjuk di *Bagian 15.3.2 Pembilasan Lumen Guide Wire*.
 - Gunakan media pengembangan balon yang sesuai saja. Jangan gunakan udara atau medium gas untuk mengembangkan balon, karena dapat menyebabkan pengembangan yang tidak merata dan kesulitan dalam pemasangan *stent*. Jika Anda menggunakan medium gas dan balon pecah, dapat terjadi emboli udara dan/atau cedera pembuluh.
 - Setelah digunakan, perangkat ini, aksesorinya, dan kemampuannya harus diklasifikasikan dengan tepat pada saat dibuang (misalnya, bahaya biologi, benda tajam, limbah tidak berbahaya, dll.), dan dibuang dengan hati-hati sesuai dengan prosedur fasilitas serta undang-undang dan peraturan yang berlaku.
- 10.2 Penempatan Stent
- Gunakan *guiding catheter* dengan ukuran lumen yang sesuai untuk mengakomodasi *stent delivery system*.
 - Jangan mempersiapkan atau terlebih dahulu mengembangkan *delivery system* sebelum pemasangan *stent* kecuali bila demikian petunjuknya. Gunakan teknik pengempisan balon yang dijelaskan dalam *Bagian 15.3.3 Persiapan Delivery System*.
 - Jika melakukan predilatasi, gunakan ukuran balon yang tepat. Jika tidak dilakukan, dapat meningkatkan kesulitan penempatan *stent* dan menyebabkan komplikasi prosedur.
 - Keputusan untuk melakukan predilatasi lesi dengan ukuran balon yang tepat harus berdasarkan pada karakteristik pasien dan karakteristik lesinya. Pemasangan *stent* secara langsung dalam lesi koroner yang tidak terlalu kompleks dengan perangkat

predikat telah terbukti efektif dan aman seperti halnya pemasangan *stent* dengan predilatasi untuk panjang perangkat hingga 28 mm di dunia nyata. Jika melakukan predilatasi, pastikan panjang predilatasi sesuai balon PTCA untuk menghindari terjadinya area cedera pembuluh yang berada di luar batasan *stent* yang diimplan.

- Ketika memasukkan *delivery system* ke dalam pembuluh, jangan menyebabkan tekanan negatif pada *delivery system*. Hal ini dapat menyebabkan *stent* terlepas dari balon.
 - Jangan melakukan torsi pada kateter lebih dari satu (1) putaran penuh.
 - Implantasi *stent* dapat menyebabkan diseksi pembuluh yang berada di posisi distal dan/atau *proximal* terhadap *stent*, dan dapat menyebabkan penutupan mendadak/oklusi total pembuluh, yang mengharuskan intervensi tambahan (bedah CABG, dilatasi lesi lanjut, penempatan *stent* tambahan, atau lainnya).
 - Stent* yang tidak mengembangkan dapat ditarik ke dalam *guiding catheter* satu kali saja. *Stent* yang tidak mengembangkan tidak boleh dimasukkan kembali ke arteri setelah ditarik kembali ke dalam *guiding catheter*. Gerakan keluar masuk berikutnya melalui distal end *guiding catheter* tidak boleh dilakukan, karena *stent* dapat mengalami kerusakan atau terlepas ketika *stent* ditarik kembali ke dalam *guiding catheter*.
 - Jika terasa resistensi kapan pun saat melepas *coronary stent system* yang tidak dipasang, harap ikuti langkah-langkah di *Bagian 10.4 Pelepasan Stent/Sistem*.
 - Jangan mengembangkan *stent* jika belum ditempatkan dengan tepat di dalam pembuluh (Lihat *Bagian 10.4 Pelepasan Stent/Sistem*).
 - Diameter balon yang dikembangkan dari sistem yang digunakan untuk memasang *stent* harus mendekati diameter pembuluh. Ukuran *stent* yang terlalu besar dapat menyebabkan pembuluh robek. Untuk memastikan pengembangan *stent* sepenuhnya, balon sebaiknya dikembangkan hingga *nominal pressure* minimum.
 - Jangan melebihi *rated burst pressure* (RBP) yang tercantum pada label produk. Awasi tekanan balon selama pengembangan. Penggunaan tekanan melebihi yang disebutkan pada label produk dapat menyebabkan robeknya balon, dengan kemungkinan kerusakan intimal dan diseksi.
 - Meskipun balon *stent delivery system* cukup kuat untuk mengembangkan *stent* tanpa pecah, robekan balon yang melingkar secara distal terhadap *stent* dan sebelum pengembangan *stent* selesai dapat menyebabkan balon tertambat ke *stent*, sehingga memerlukan operasi pengangkatan. Jika balon pecah, balon harus ditarik. Jika perlu, kateter dilatasi baru diganti melalui *guide wire* untuk menyelesaikan pengembangan *stent*.
 - Jangan mendilatasi *stent* melebihi batas yang disebutkan di *Bagian 15.5 Prosedur Pemasangan*.
 - Pada saat dilakukan, pascadilatasi harus dilakukan pada tekanan tinggi dengan balon yang tidak kompatibel.
 - Stent* yang kurang mengembangkan dapat menyebabkan pergerakan *stent*. Hati-hati saat menentukan ukuran *stent* yang tepat guna memastikan bahwa *stent* sepenuhnya menyentuh dengan dinding arteri saat balon dikembangkan. Sebis mungkin pastikan bahwa *stent* dilatasi dengan memadai. Lihat *Bagian 15.0 Informasi Penggunaan Klinisi*.
 - Penempatan *stent* dapat mengganggu patensi cabang samping.
 - Metode pengambilan kembali *stent* (penggunaan *wire* tambahan, senar, dan/atau forcep) dapat menyebabkan trauma tambahan pada vaskulatur koroner dan/atau lokasi akses vaskular. Komplikasi bisa mencakup perdarahan, hematoma, atau pseudoaneurisme.
 - Saat merawat beberapa lesi dalam pembuluh darah yang sama, pasang *stent* pada lesi distal sebelum memasang *stent* pada lesi *proximal*. Bila menempatkan *stent* dengan urutan seperti ini, tidak perlu lagi melintasi *stent proximal* ketika menempatkan *stent* distal dan mengurangi kemungkinan rusaknya atau terlepasnya *stent proximal*.
 - Pastikan area *stent* menutupi seluruh lesi/lokasi diseksi dan tidak ada celah di antara *stent*.
 - Jika memerlukan beberapa *stent* salut obat, hanya gunakan bahan *stent* dengan komposisi serupa (misalnya XIENCE™ Everolimus *Eluting Coronary Stent System* dengan substrat *stent* kobalt-kromium yang sama dan lapisan polimer salut obat yang sama). Kemungkinan interaksi dengan *stent* salut obat lainnya atau *stent* yang dilapisi belum dievaluasi, karena itu harus dihindari. Menempatkan beberapa *stent* dengan bahan logam berbeda dan saling bersentuhan dapat meningkatkan kemungkinan korosi secara *in vivo*, meskipun uji korosi secara *in vitro* dengan menggunakan *stent* aloi CoCr L-605 yang dikombinasikan dengan *stent* aloi baja tahan karat 316L tidak memperlihatkan peningkatan korosi.
 - Tingkat paparan pasien terhadap obat dan polimer berhubungannya secara langsung dengan jumlah *stent* yang diimplan. Pasien bisa mendapatkan maksimum empat XIENCE PRO S Everolimus *Eluting Coronary Stent* atau Everolimus *Eluting Coronary Stent* lainnya dari *Stent* Kelompok XIENCE (yaitu, XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Expedition™, XIENCE Alpine™, XIENCE Sierra™, XIENCE Skypoint™) ≤ 38 mm, tergantung pada jumlah pembuluh yang dirawat dan panjang lesinya. Pasien-pasien yang mendapat penempatan *stent* darurat akan mendapat *Stent* Kelompok XIENCE tambahan. Penggunaan beberapa *Stent* Kelompok XIENCE akan membuat pasien mendapatkan lebih banyak obat dan polimer.
 - Keamanan dan efektivitas *stent* XIENCE PRO S pada pasien yang mendapatkan brakiterapi sebelumnya pada lesi target, atau penggunaan brakiterapi untuk stenosis ulang di lokasi yang dirawat dengan *stent* XIENCE PRO S belum ditetapkan. Baik brakiterapi vaskular maupun implan *stent* XIENCE PRO S mengubah pemodelan ulang arteri. Kemungkinan efek kombinasi terhadap pemodelan ulang arteri oleh kedua perawatan ini belum diketahui.
- 10.3 Penggunaan bersama Prosedur Lain
- Meskipun persiapan pembuluh dalam lesi yang kompleks mungkin mencakup penggunaan berbagai perangkat aterektomi mekanis, keamanan dan efektivitas *stent* XIENCE PRO S belum ditetapkan dalam uji klinis dengan menggunakan perangkat aterektomi mekanis (kateter aterektomi direksional, kateter aterektomi rasional) atau kateter angioplasti laser.
- 10.4 Pelepasan Stent/Sistem
- Pelepasan *stent delivery system* sebelum pemasangan *stent*: Jika sistem *stent* harus dilepas sebelum pemasangan, pastikan bahwa *guiding catheter* diposisikan secara koaksial relatif terhadap *stent delivery system*, dan dengan hati-hati tarik *stent delivery system* ke dalam *guiding catheter*. Jika terasa resistensi yang tidak biasa kapan pun ketika menarik *stent* ke dalam *guiding catheter*, *stent delivery system* dan *guiding catheter* harus dilepaskan sebagai satu unit. Hal ini harus dilakukan di bawah visualisasi langsung dengan fluoroskopi.

• Penarikan *stent delivery system*/balon pascadilatasi dari *stent* yang telah dipasang:

- Kempiskan balon dengan menarik negatif pada *inflation device*. Balon yang lebih besar dan lebih panjang akan memakan waktu lebih lama (hingga 30 detik) untuk Kempis dibandingkan balon yang lebih kecil dan lebih pendek. Pastikan pengempisan balon di bawah fluoroskopi dan tunggu selama 10–15 detik lebih lama.
 - Posisikan *inflation device* pada tekanan "negatif" atau "netral".
 - Stabilkan posisi *guiding catheter* dan tambatkan di tempatnya. Pertahankan penempatan *guide wire* di sepanjang segmen *stent*.
 - Pelan-pelan lepaskan *stent delivery system*/balon pascadilatasi dengan tekanan perlahan dan stabil.
 - Kencangkan *rotating hemostatic valve*.
- Catatan:
- Jika terasa resistensi saat menarik kateter dari *stent* yang telah dipasang, gunakan langkah-langkah berikut untuk meningkatkan pembungkusan kembali balon:
 - Ombungkan kembali balon hingga *nominal pressure*, kempiskan, dan ubah tekanan menjadi netral.
 - Ulangi langkah 1 hingga 5 di atas.
 - Setelah berhasil menarik balon dari *stent* yang dipasang, jika terjadi resistensi kapan pun ketika menarik *stent delivery system* atau balon pascadilatasi ke dalam *guiding catheter*, lepaskan seluruh sistem sebagai satu unit.
 - Tidak mematuhi langkah-langkah ini dan/atau menggunakan kekuatan berlebihan pada *delivery system* bisa menyebabkan hilangnya atau rusaknya *stent* dan/atau komponen *delivery system*.
 - Jika perlu mempertahankan posisi *guide wire* untuk akses arteri/lesi berikutnya, biarkan *guide wire* di tempatnya dan lepaskan semua komponen sistem lain.

10.5 Pasca-Implantasi

- Bila perlu melintasi *stent* yang baru dipasang dengan *guide wire*, balon, *delivery system*, atau kateter pencitraan, hati-hatilah agar tidak mengganggu geometri *stent*.
- Stenosis ulang selanjutnya mungkin membutuhkan pengulangan dilatasi segmen arteri yang berisi *stent*. Hasil jangka panjang setelah dilatasi berulang pada *stent* belum diketahui saat ini.
- Jika pasien memerlukan pencitraan, lihat *Bagian 10.10 Informasi Keamanan Pencitraan Resonansi Magnetik (MRI)*.

10.6 Penggunaan dalam Populasi Khusus

10.6.1 Kehamilan

Kehamilan Kategori C: Lihat *Bagian 10.7.4 Kehamilan*. Tidak ada penelitian yang memadai terkait *stent* XIENCE PRO S atau everolimus pada wanita hamil. Pengaruh terhadap fetus yang sedang berkembang belum diteliti¹. Produk ini belum pernah diuji pada wanita hamil atau pria yang bermaksud memiliki keturunan.

Stent XIENCE PRO S boleh digunakan pada wanita hamil hanya jika kemungkinan manfaat *stent* melebihi kemungkinan risikonya.

10.6.2 Laktasi

Lihat *Bagian 10.7.5 Laktasi*. Belum diketahui apakah everolimus didistribusikan di dalam ASI. Harus ada keputusan apakah akan menghentikan pemberian ASI sebelum implantasi *stent*, dengan mempertimbangkan arti penting *stent* bagi si ibu.

10.6.3 Penggunaan pada Anak

Keamanan dan efektivitas *stent* XIENCE PRO S Everolimus *Eluting Coronary Stent* pada subjek anak belum ditetapkan.

10.7 Interaksi Obat

10.7.1 Interaksi dengan Obat atau Zat Lain

Everolimus dimetabolisme secara ekstensif oleh sitokrom P4503A4 (CYP3A4) pada hati, dan sampai batas tertentu dalam dinding usus, serta merupakan substrat bagi *counter transporter* P-glikoprotein (Pgp). Karena itu, penyerapan dan eliminasi everolimus selanjutnya bisa dipengaruhi oleh obat-obatan yang juga memengaruhi jalur CYP3A4 dan Pgp. Beberapa obat diketahui memengaruhi metabolisme everolimus, dan interaksi obat lainnya juga dapat terjadi.

Penelitian resmi tentang interaksi obat belum dilakukan terhadap *stent* XIENCE PRO S karena terbasanya paparan everolimus yang dielusl dari *stent*. Karena itu, harus ada pertimbangan yang saksama terhadap kemungkinan interaksi obat sistemik maupun interaksi obat lokal dalam dinding pembuluh darah, ketika memutuskan untuk menempatkan *stent* XIENCE PRO S pada pasien yang mengonsumsi obat dengan interaksi yang diketahui terhadap everolimus, atau ketika memutuskan memulai terapi dengan obat tersebut pada pasien yang baru saja mendapatkan *stent* XIENCE PRO S.

Ketika diresepkan sebagai obat oral, everolimus dapat berinteraksi dengan obat-obatan atau makanan berikut ini, termasuk tetapi tidak terbatas pada:

- Penghambat isozim P-glikoprotein/CYP3A4
 - Zat antijamur (misalnya flukonazol, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, voriconazol)
 - Antibiotik makrolida (misalnya eritromisin, klaritromisin, telitromisin)
 - Penghambat saluran kalsium (misalnya verapamil, nikardipin, diltiazem)
 - Penghambat protease (misalnya ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir)
 - Lainnya (misalnya siklosporin, nefazodone, cisaprid, metoklopramid, bromokriptin, simetidin, fenazon, sildenafil, terfenadin, astemizol, grapefruit/jus grapefruit, digoksin)
- Penginduksi isozim P-glikoprotein/CYP3A4
 - Antibiotik (misalnya rifampin, rifabutin, siprofloksasin, ofloksasin)
 - Antikejang (misalnya karbamazepin, fenobarbital, fenitoin)
 - Penghambat transkriptase balik non-nukleosida (misalnya efavirenz, nevirapin)
 - Glukokortikoid (misalnya deksametason, prednison, prednisolon)
 - Penghambat reduktase HMGCoA (misalnya simvastatin, lovastatin)
 - Lainnya (misalnya St. John's Wort)

Untuk informasi interaksi obat terperinci, mohon lihat label obat everolimus terbaru¹.

¹ SmPC Certican[®] Inggris, SmPC Afinitor[®] Inggris, SmPC Votubia[®] Inggris, label Afinitor[®] AS, dan label Zortress[®] AS. Lihat www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu, dan www.fda.gov untuk versi terkini SmPC/label ini.

10.7.2 Kemungkinan Imunosupresi

Everolimus, bahan aktif *stent* XIENCE PRO^S, adalah zat imunosupresif. Imunosupresi tidak terjadi pada kelompok SPIRIT dan XIENCE dalam uji klinis. Namun, pada pasien yang menerima beberapa *stent* XIENCE PRO^S secara bersamaan, konsentrasi sistemik everolimus mungkin dapat mendekati kadar imunosupresif untuk sementara, khususnya pada pasien yang juga menderita insufisiensi hati atau yang sedang mengonsumsi obat yang menghambat CYP3A4 atau P-glikoprotein. Karena itu, harus ada pertimbangan untuk pasien yang menggunakan zat imunosupresif lain atau yang berisiko mengalami imunosupresi.

10.7.3 Kemungkinan Peningkatan Lidid

Penggunaan everolimus oral dalam transplantasi ginjal dan pasien penderita karsinoma sel ginjal tingkat lanjut dikaitkan dengan peningkatan kadar kolesterol dan trigliserida serum, yang dalam sebagian kasus memerlukan perawatan. Efek terkait dosis terlihat pada terapi oral yang berlangsung lama baik pada dosis rendah maupun tinggi. Bila digunakan menurut indikasi penggunaan, paparan terhadap konsentrasi everolimus sistemik dari *stent* XIENCE PRO^S diperkirakan jauh lebih rendah dibanding paparan konsentrasi yang biasanya terjadi pada pasien transplantasi. Tidak terjadi peningkatan kadar trigliserida dan kolesterol serum pada kelompok SPIRIT dan XIENCE dalam uji klinis. Pemberian everolimus secara oral yang dikombinasikan dengan siklosporin telah dikaitkan dengan peningkatan kadar kolesterol dan trigliserida serum.

10.7.4 Kehamilan

Kehamilan Kategori C: Tidak ada penelitian yang memadai terkait *stent* XIENCE PRO^S atau everolimus pada wanita hamil.

Pengaruh terhadap fetus yang sedang berkembang belum diteliti¹. Efek *stent* yang serupa, yaitu XIENCE V, pada perkembangan tikus sebelum kelahiran dan setelah kelahiran tidak berbeda dibandingkan dengan kontrol (lihat *Bagian 10.8 Karsinogenisitas, Genotoksitas, dan Toksisitas Reproduksi*). Bila diberikan dengan dosis oral 0,1 mg/kg atau lebih kepada hewan, everolimus menunjukkan efek toksisitas pada reproduksi, termasuk toksisitas embrio dan toksisitas fetus.

Kontrasepsi yang efektif sebaiknya dimulai sebelum implantasi *stent* XIENCE PRO^S dan dilanjutkan selama satu tahun setelah implantasi. Meskipun tidak ada kontraindikasi, risiko dan efeknya terhadap reproduksi belum diketahui pada saat ini¹.

10.7.5 Laktasi

Belum diketahui apakah everolimus didistribusikan di dalam ASI. Profil keamanan dan farmakokinetik everolimus belum ditetapkan pada bayi. Karena itu, para ibu harus diberi tahu tentang kemungkinan reaksi yang tidak diinginkan yang serius terhadap everolimus pada bayi yang menyusui. Sebelum implantasi *stent* XIENCE PRO^S, harus ada keputusan apakah perlu menghentikan pemberian ASI atau melakukan prosedur alternatif.

10.8 Karsinogenisitas, Genotoksitas, dan Toksisitas Reproduksi

Karsinogenisitas, genotoksitas, dan toksisitas reproduktif *stent* XIENCE PRO^S belum dievaluasi; akan tetapi, studi karsinogenisitas dan teratologi jangka panjang telah dilakukan terhadap *stent* XIENCE V yang serupa. Hasil pengujian dari *stent* XIENCE V, seperti yang diuraikan di bawah, dapat diterapkan pada *stent* XIENCE PRO^S Everolimus *Eluting Coronary Stent System*, karena *stent* ini memiliki desain *stent* dan bahan *delivery system* yang serupa, serta teknologi pelapisan *stent* yang identik.

Sebuah penelitian karsinogenisitas dilakukan selama 26 minggu untuk mengevaluasi potensi karsinogen dari *stent* XIENCE V setelah implantasi subkutan pada tikus transgenik. Selama penelitian, tidak ada pengamatan klinis abnormal yang menunjukkan adanya efek karsinogen dari kelompok uji (*stent* XIENCE V). Tidak ada peningkatan insiden lesi neoplastik pada kelompok uji bila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Akan tetapi, terdapat peningkatan insiden lesi neoplastik yang signifikan pada kelompok kontrol positif dan kelompok kontrol positif eksperimental dibandingkan dengan kelompok uji atau kelompok kontrol negatif. Berdasarkan hasil penelitian ini, *stent* XIENCE V tampaknya tidak bersifat karsinogenik saat diimplan pada tikus transgenik selama 26 minggu.

Penelitian genotoksitas dilakukan pada *stent* XIENCE V di sel mamalia dan bakteri. Penelitian tersebut meliputi mutasi gen pada bakteri (Uji Ames), mutasi gen pada sel mamalia (aberasi kromosom), uji klastogenisitas pada sel mamalia, dan uji mikronukleus eritrosit mamalia. Berdasarkan hasil penelitian tersebut, *stent* XIENCE V tidak bersifat genotoksik.

Selain itu, studi toksisitas reproduktif (teratologi) dilakukan pada tikus Sprague-Dawley betina. *Stent* XIENCE V tidak memengaruhi kesuburan atau kemampuan reproduksi tikus Sprague-Dawley betina. Tidak ada perbedaan statistik antara objek uji (*stent* XIENCE V) dan sistem kontrol dalam hal parameter yang dievaluasi. Objek uji tidak memiliki pengaruh terhadap jumlah anak tikus yang lahir dan tidak menyebabkan peningkatan angka kematian *in utero*. Selain itu, *stent* XIENCE V tidak menyebabkan toksisitas reproduktif pada anak tikus dalam penelitian ini.

10.9 Zat-Zat yang Dibatasi

Satu atau lebih komponen perangkat ini mengandung zat berikut yang didefinisikan sebagai CMR 1B dengan konsentrasi di atas 0,1% b/b:

Kobalt; No. *Chemical Abstracts Service* (CAS) 7440-48-4; No. EC 231-158-0

Bukti ilmiah terkini mendukung bahwa perangkat medis yang terbuat dari aloi kobalt dan aloi baja tahan karat yang mengandung kobalt tidak menyebabkan peningkatan risiko kanker atau efek tidak diinginkan terhadap sistem reproduksi.

10.10 Informasi Keamanan Pencitraan Resonansi Magnetik (MRI)

Menurut pengujian nonklinis, *stent* XIENCE PRO^S, dalam konfigurasi tunggal dan tumpang tindih hingga panjang 71 mm, adalah MR Conditional. Pasien yang menggunakan perangkat ini dapat dipindai dengan aman dalam sistem MR yang memenuhi syarat berikut:

- Medan magnet statis sebesar 1,5 atau 3 Tesla
- Laju perubahan tegangan gradien maksimum 200 T/m/s per sumbu
- Medan gradien spasial maksimum 3.000 gauss/cm (30 T/m)
- Sistem MR melaporkan *whole-body-averaged specific absorption rate* (SAR) sebesar 2,0 W/kg (mode pengoperasian normal).

Menurut syarat pemindaian yang disebutkan di atas, *stent* XIENCE PRO^S diperkirakan menyebabkan kenaikan suhu maksimum yang kurang dari 4,5 °C setelah pemindaian terus-menerus selama 15 menit.

Dalam pengujian nonklinis, artefak citra yang disebabkan oleh perangkat ini meluas kira-kira 6 mm dari *stent* XIENCE PRO^S ketika dicitrakan dengan urutan detak *gradient echo* atau *spin echo* dan sistem MRI 3 Tesla.

Stent XIENCE PRO^S tidak boleh bermigrasi dalam lingkungan MRI ini. Pengujian nonklinis pada kekuatan medan lebih dari 3 Tesla belum dilakukan untuk mengevaluasi migrasi atau pemanasan *stent*. MRI pada 1,5 atau 3 Tesla dapat dilakukan segera setelah implantasi *stent* XIENCE PRO^S.

11.0 KEMUNGKINAN ADVERSE EVENT

Adverse event yang mungkin terkait prosedur perawatan PCI dan penggunaan *stent* dalam arteri koroner asal mencakup tetapi tidak terbatas pada:

- Reaksi alergi atau hipersensitivitas terhadap lateks, zat kontras, anestetik, bahan perantara (kobalt, kromium, nikel, tungsten, polimer metakrilik, dan fluoropolimer), dan reaksi obat terhadap everolimus, antikoagulasi, atau obat antiplatelet
- Komplikasi akses vaskular yang mungkin memerlukan transfusi atau perbaikan pembuluh, yang mencakup:
 - Reaksi di lokasi kateter
 - Perdarahan (ekimosis, rembesan, hematoma, hemoragi, hemoragi retroperitoneal)
 - Fistula arteriovena, pseudoaneurisme, aneurisme, diseksi, perforasi/ruptur
 - Emboli (udara, jaringan, plak, bahan trombotik, atau perangkat)
 - Cedera saraf perifer
 - Iskemia perifer
- Komplikasi arteri koroner yang mungkin memerlukan intervensi tambahan, termasuk:
 - Oklusi total atau penutupan mendadak
 - Fistula arteriovena, pseudoaneurisme, aneurisme, diseksi, perforasi/ruptur
 - Prolaps jaringan/pergeseran plak
 - Emboli (udara, jaringan, plak, bahan trombotik, atau perangkat)
 - Trombosis *stent* atau koroner (akut, sub-akut, terlambat, sangat terlambat)
 - Stenosis atau stenosis ulang
- Komplikasi perkardium yang mungkin membutuhkan intervensi tambahan, termasuk:
 - Tamponade jantung
 - Efusi perkardium
 - Perikarditis
- Aritmia jantung (termasuk gangguan aspesifik, gangguan konduksi, aritmia atrium dan aritmia ventrikel)
- Kondisi iskemik jantung, termasuk:
 - Iskemia miokardium
 - Infark miokardium (termasuk akut)
 - Kejang arteri koroner
 - Angina pektoris yang tidak stabil atau stabil
- *Stroke/cerebrovascular accident* (CVA) dan serangan iskemik sementara (TIA)
- Kegagalan organ sistem:
 - Henti jantung dan henti napas
 - Gagal jantung
 - Gagal jantung dan paru-paru (termasuk edema paru)
 - Insufisiensi ginjal/gagal ginjal
 - Syok
- Perdarahan
- Kelainan sel darah (termasuk trombositopenia yang dipicu oleh heparin [HIT])
- Hipotensi/hipertensi
- Infeksi
- Mual dan muntah
- Palpitasi, pusing, dan pingsan
- Nyeri dada
- Demam
- Nyeri
- Kematian

Adverse event terkait pemberian everolimus oral setiap hari dengan dosis bervariasi mulai dari 1,5 mg hingga 10 mg terdapat dalam Rangkuman Karakteristik Produk (SmPC) dan label obat¹. Risiko yang diuraikan di bawah ini mencakup perkiraan *adverse event* yang relevan untuk populasi kardial yang disebutkan di bagian kontraindikasi, peringatan, dan tindakan pencegahan pada label/SmPC everolimus dan/atau dipantau pada insiden $\geq 10\%$ dalam uji klinis dengan everolimus oral untuk indikasi yang berbeda. Mohon lihat SmPC dan label obat¹ untuk rincian informasi dan *adverse event* yang lebih jarang terjadi:

- Nyeri perut
- Anemia
- Angioedema (peningkatan risiko karena penggunaan penghambat angiotensin-converting enzyme [ACE] konkomitan)
- Kejadian trombotik arteri
- Perdarahan dan koagulopati (termasuk sindrom uremik hemolitik [HUS], purpura trombositopenik trombotik [TTP], dan mikroangiopati trombotik – peningkatan risiko karena penggunaan siklosporin konkomitan)
- Sembelit
- Batuk
- Diabetes mellitus
- Diare
- Disnea
- Toksisitas embrio-fetus
- Eritema
- Eritroderma
- Sakit kepala
- Trombosis arteri hepatic (HAT)
- Kelainan hati (termasuk hepatitis dan sakit kuning)
- Hipersensitivitas terhadap zat aktif everolimus, atau terhadap turunan rapamisin lainnya
- Hipertensi
- Infeksi (infeksi bakteri, jamur, virus, atau protozoa, termasuk infeksi dengan patogen oportunistik). Nefropati terkait virus polioma (PVAN), multi-leukositofagosit progresif yang terkait dengan virus JC (PML), sepsis, dan infeksi fatal dilaporkan terkait pasien yang diobati dengan everolimus oral.
- Trombosis vena dan arteri ginjal
- Perubahan uji laboratorium (peningkatan kreatinin serum, proteinuria, hipokalemia, hiperkalemia; hiperglikemia, dislipidemia, termasuk hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia; uji fungsi hati abnormal; penurunan hemoglobin, limfosit, neutrofil, dan platelet)
- Limfoma dan kanker kulit

- Infertilitas pria
- Ketidakteraturan siklus menstruasi
- Mual
- Nefrotoksitas (bersama siklosporin)
- Pneumonitis yang tidak menular (termasuk penyakit paru-paru interstitial)
- Ulserasi oral
- Nyeri
- Pankreatitis
- Efusi perkardium
- Edema perifer
- Efusi pleura
- Pneumonia
- Preeksia
- Ruam
- Gagal ginjal
- Infeksi saluran pemapasan atas
- Infeksi saluran kemih
- Tromboemboli vena
- Muntah
- Komplikasi penyembuhan luka (termasuk infeksi luka dan limfokel)

12.0 PELAPORAN ADVERSE EVENT

Pengguna dan/atau pasien harus melaporkan semua insiden serius yang telah terjadi terkait XIENCE PRO^{™S} Everolimus *Eluting Coronary Stent System* kepada produsen dan otoritas berwenang di Negara Anggota Eropa tempat pengguna dan/atau pasien menetap.

13.0 RINGKASAN KESELAMATAN DAN KINERJA KLINIS

Ringkasan keselamatan dan kinerja klinis (SSCP) untuk perangkat ini tersedia di <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Cari perangkat dengan menggunakan Basic UDI-DI yang disertakan di Tabel 1-1. Ini adalah lokasi SSCP setelah peluncuran *European Database on Medical Devices* (Basis Data Eropa tentang Perangkat Medis/EUDAMED).

14.0 PEMILIHAN PASIEN DAN TREATMENT

14.1 Individualisasi Perawatan

Berbagai risiko dan manfaat yang dijelaskan di atas harus dipertimbangkan bagi tiap pasien sebelum menggunakan perangkat dari kelompok XIENCE[™] EECSS. Faktor pemilihan pasien yang akan dikaji harus menyertakan penilaian mengenai risiko terapi antiplatelet. Pertimbangan khusus harus diberikan bagi para pasien yang baru saja mengalami gastritis aktif atau penyakit ulkus peptik.

Obat-obatan antiplatelet harus digunakan bersama XIENCE EECSS, menurut panduan American College of Cardiology, American Heart Association, dan Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (ACC/AHA/SCAI) serta panduan European Society of Cardiology (ESC). Dokter harus menggunakan informasi dari banyak sekali bukti klinis untuk *stent-stent* XIENCE, bersama literatur terkini mengenai *stent* salut obat, panduan terbaru, dan kebutuhan khusus masing-masing pasien, untuk menentukan regimen antiplatelet/antikoagulasi yang akan digunakan untuk pasien mereka dalam praktik umum.

Panduan terkini untuk penghentian terapi antiplatelet ganda (DAPT) dianjurkan dan harus diikuti. Keputusan untuk mengintrupsi atau menghentikan DAPT merupakan tanggung jawab dokter yang merawat, dengan mempertimbangkan kondisi setiap pasien. Bila terjadi interupsi tak terduga atau DAPT harus dihentikan kapan pun setelah satu bulan semenjak implantasi XIENCE *coronary stent*, data dua tahun dari uji klinis koroner XIENCE menunjukkan tingkat trombosis *stent* yang rendah dan tidak terjadinya peningkatan risiko trombosis *stent*. Selain itu, *Stent* Kelompok XIENCE telah menunjukkan menunjukkan trombosis *stent* yang rendah dari 1–6 bulan pada pasien HBR dengan durasi DAPT 1 bulan (selama 28 hari) pasca-PCI.

Sangat penting bahwa pasien mematuhi saran mengenai terapi antiplatelet pascaprocedur. Penghentian secara dini pengobatan antiplatelet yang diresepkan dapat menyebabkan peningkatan risiko trombosis, infark miokardium, atau kematian. Sebelum PCI, jika prosedur pembedahan atau prosedur gigi diperkirakan akan dilakukan dan mengharuskan penghentian terapi antiplatelet lebih awal, intervensionalis dan pasien harus mempertimbangkan dengan hati-hati apakah *stent* salut obat dan saran terapi antiplatelet terkait adalah pilihan PCI yang tepat. Setelah PCI, jika disarankan untuk melakukan prosedur pembedahan atau prosedur gigi, berbagai risiko dan manfaat prosedur tersebut harus dipertimbangkan terhadap kemungkinan risiko terkait penghentian terapi antiplatelet secara dini.

Pasien yang membutuhkan penghentian terapi antiplatelet secara dini akibat perdarahan aktif yang signifikan harus dipantau dengan saksama untuk mengetahui adanya gangguan jantung. Setelah distabilkan, pasien harus kembali memulai terapi antiplatelet sesegera mungkin sesuai kebijakan dokter yang merawat.

15.0 INFORMASI PENGGUNAAN KLINIS

15.1 Pemeriksaan Sebelum Penggunaan

1. Periksa/ulas dengan hati-hati kemasan sterilitynya sebelum membuka dan periksa untuk mengetahui kerusakan pada pelindung sterilitynya. Jangan digunakan jika integritas kemasan sterilitynya terganggu.
2. Jangan gunakan produk ini setelah tanggal “Gunakan sebelum”.
3. Robeklah kantong foilnya dan keluarkan kantong bagian dalamnya.
Catatan: Bagian luar kantong dalamannya TIDAK steril. Buka kantong dalamannya dan pindahkan atau jatuhkan produk ke dalam bidang sterili dengan menggunakan teknik aseptik.
4. Sebelum menggunakan XIENCE PRO^{™S} EECSS, dengan hati-hati keluarkan sistem dari kemasan dan periksa apakah ada bentokan, tekukan, dan kerusakan lain. Pastikan bahwa *stent* tidak memanjang melebihi penanda balon radiopak. Jangan gunakan jika terlihat ada kerusakan. Jangan memanipulasi, menyentuh, atau memegang *stent* karena dapat menyebabkan kerusakan lapisan, kontaminasi, atau terlepasnya *stent* dari balon *delivery*.

Catatan: Kapan saja saat menggunakan XIENCE PRO^S EECSS, jika *shaft proximal* baja tahan karatnya bengkok atau tertekuk, hentikan penggunaan kateter.

15.2 Bahan-Bahan yang Diperlukan

- *Sheath* arteri yang sesuai
- *Guiding catheter* yang sesuai
- 2–3 *syringe* (10–20 cc)
- 1.000 u/500 cc larutan garam normal beheparin (HepNS)
- *Rotating hemostatic valve* dengan *inner diameter* minimum yang sesuai (0,096 inci [2,44 mm])
- *Guide wire* 0,014 inci (0,36 mm) x 175 cm (panjang minimum)
- *Torque device*

¹ SmPC Certican[®] Ingggris, SmPC Afinitor[®] Ingggris, SmPC Votubia[®] Ingggris, label Afinitor[®] AS, dan label Zortress[®] AS. Lihat www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu, dan www.fda.gov untuk versi terkini SmPC/label ini.

- *Guide wire introducer*
- Zat kontras yang diencerkan dengan larutan garam normal berheparin 1:1
- *Inflation device*
- Balon angioplasti predilatasi dengan ukuran yang sesuai
- Balon angioplasti pascadilatasi yang tidak kompatibel yang sesuai ukurannya
- *Stopcock* tiga arah
- Obat antikoagulasi dan antiplatelet yang sesuai

15.3 Persiapan

15.3.1 Membuka Kemasan

Catatan: Kantung *toilnya* bukan pelindung steril. Kantung bersegel bagian dalam (kantung) di dalam kantung foil adalah pelindung steril. Hanya isi dari kantung bagian dalam yang dapat dianggap steril. Pemukaan luar kantung bagian dalam TIDAK steril.

1. Keluarkan *delivery system* dengan hati-hati dari selang pelindungnya untuk persiapan *delivery system*. Ketika menggunakan sistem Rapid Exchange (RX), untuk membongkarkan atau menekuk selang hipodermik saat mengeluarkan.
2. Lepaskan mandrel produk dan *stent sheath* pelindung dengan memegang kateter tepat di bagian *proximal stent* (pada lokasi pengikatan balon *proximal*), dan dengan tangan yang lain, peganglah pelindung *stent* dan dengan lembut lepaskan secara distal. Jika terasa ada resistensi yang tidak biasa selama pengeluaran mandrel produk dan *stent sheath*, jangan gunakan produk ini dan ganti dengan yang lain. Patuhi prosedur pengembalian produk untuk perangkat yang belum terpakai.

15.3.2 Pembilasan Lumen Guide Wire

1. Bilas lumen *guide wire* dengan HepNS hingga cairan keluar dari takik tempat keluarnya *guide wire*.

Catatan: Jangan memanipulasi *stent* ketika membilas lumen *guide wire* karena dapat mengganggu penempatan *stent* pada balon.

15.3.3 Persiapan Delivery System

1. Siapkan *inflation device/syringe* dengan zat medium kontras yang telah diencerkan.
2. Pasanglah *inflation device/syringe* pada *stopcock*; pasangkan ke port penghubungan produk. Jangan bengkokkan tabung hipo produk saat menghubungkan ke *inflation device/syringe*.
3. Dengan ujung ke bawah, arahkan *delivery system* secara vertikal.
4. Buka *stopcock* ke *delivery system*; setel tekanan negatif selama 30 detik; lepaskan ke netral untuk pengisian zat kontras.
5. Tutup *stopcock* ke *delivery system*; keluarkan seluruh udara dari *inflation device/syringe*.
6. Ulangi langkah 3 hingga 5 sampai seluruh udara keluar. Jika masih ada gelembung, jangan gunakan produk.
7. Jika menggunakan *syringe*, pasang *inflation device* yang telah disiapkan ke *stopcock*.
8. Buka *stopcock* ke *delivery system*.
9. Biarkan pada posisi netral.

Catatan: Saat memasukkan *delivery system* ke dalam pembuluh, jangan menerapkan tekanan negatif pada *delivery system*. Hal ini dapat menyebabkan *stent* terlepas dari balon.

Catatan: Jika udara terlihat pada *shaft*, ulangi *Bagian 15.3.3 Persiapan Delivery System*, langkah 3 hingga 5, untuk mencegah pengembangan *stent* yang tidak merata.

15.4 Prosedur Delivery

1. Siapkan lokasi akses vaskular sesuai dengan praktik standar.
2. Keputusan untuk melakukan predilatasi pada lesi dengan ukuran balon yang sesuai harus didasarkan pada karakteristik pasien dan karakteristik lesinya. **Jika melakukan predilatasi**, batasi panjang predilatasi dengan menggunakan balon PTCA untuk menghindari terbentuknya area cedera pembuluh yang berada di luar batasan *stent* XIENCE PRO[®].
3. Untuk lesi yang panjang, atur ukuran *stent* ke diameter pembuluh pada bagian paling distal.

Catatan: Jika memilih antara dua *stent diameter* untuk lesi yang sempit, pilih *stent* berdiameter lebih kecil dan gembungkan. Lihat label produk untuk mengetahui informasi kesesuaian.

4. Pertahankan tekanan netral pada *inflation device* yang terpasang pada *delivery system*. Buka *rotating hemostatic valve* secepat mungkin.
5. Maut kembali *delivery system* pada bagian *proximal guide wire* sambil mempertahankan posisi *guide wire* di sepanjang lesi target.
6. Dengan hati-hati, majukan *delivery system* ke dalam *guiding catheter* dan melalui *guide wire* ke lesi target. Ketika menggunakan sistem rapid exchange (RX), pastikan tabung hipo selalu lurus. Pastikan stabilitas *guiding catheter* sebelum memajukan sistem *stent* ke dalam arteri koroner.

Catatan: Jika terasa resistensi tidak biasa sebelum *stent* keluar dari *guiding catheter*, jangan paksaan masuk. Resistensi mungkin menunjukkan masalah dan penggunaan kekuatan berlebihan dapat menyebabkan kerusakan atau terlepasnya *stent*. Pertahankan penempatan *guide wire* di sepanjang lesi dan lepaskan *delivery system* serta *guiding catheter* sebagai satu unit.

7. Majukan *delivery system* pada *guide wire* ke lesi target di bawah visualisasi fluoroskopi langsung. Gunakan penanda balon radiopak untuk menempatkan *stent* di sepanjang lesi. Lakukan angiografi untuk memastikan posisi *stent*. Jika posisi *stent* tidak optimal, *stent* harus diposisikan ulang dengan hati-hati atau dilepaskan (lihat *Bagian 15.6 Prosedur Pelepasan*). Penanda balon menunjukkan tepian *stent* dan bahu balon. Pengembangan *stent* tidak boleh dilakukan jika *stent* tidak diposisikan dengan tepat pada lesi target.

Catatan: Jika sistem *stent* harus dilepas sebelum pemasangan, pastikan bahwa *guiding catheter* diposisikan secara koaksial relatif terhadap *stent delivery system*, dan dengan hati-hati tarik *stent delivery system* ke dalam *guiding catheter*. Jika kapan saja terasa resistensi tidak biasa ketika menarik *stent* ke arah *guiding catheter*, *stent delivery system* dan *guiding catheter* harus dilepaskan sebagai satu unit. Hal ini harus dilakukan di bawah visualisasi langsung dengan fluoroskopi.

8. Kencangkan *rotating hemostatic valve*. Sekarang *stent* siap dipasang.

15.5 Prosedur Pemasangan

PERHATIAN: Lihat Tabel 1-3: Spesifikasi Perangkat *in vitro*, untuk *stent diameter*, *nominal pressure*, dan RBP.

1. Sebelum pemasangan, sekali lagi pastikan ketepatan posisi *stent* yang relatif terhadap lesi target, dengan menggunakan penanda balon radiopak.
2. Pelan-pelan pasanglah *stent* dengan memberikan tekanan pada *delivery system* dengan kenaikan 2 atm setiap 5 detik hingga *stent* mengembang sepenuhnya. Kembangkan *stent* sepenuhnya dengan mengembungkan ke *nominal pressure* minimum. Praktik yang diterima umumnya mengartikan tekanan pemasangan awal yang akan mencapai rasio *stent inner diameter* sekitar 1,1 kali lipat *reference vessel diameter*.

3. Untuk lesi yang panjang, atur ukuran *stent* ke diameter pembuluh pada bagian paling distal dan kembangkan *stent* ke *nominal pressure* minimum. Pertahankan tekanan selama 30 detik. Jika perlu, *delivery system* dapat diberi tekanan lagi atau diberi tekanan lebih lanjut untuk memastikan aposisi *stent* sepenuhnya pada dinding arteri.
4. Pertahankan tekanan selama 30 detik untuk pengembangan *stent* sepenuhnya. Visualisasi fluoroskopi selama pengembangan *stent* harus digunakan agar dengan tepat dapat menilai *stent diameter* yang optimal, dibandingkan diameter-diameter arteri koroner asal *proximal* dan distal (*reference vessel diameter*). Untuk pengembangan *stent* yang optimal dan aposisi yang sesuai, *stent* harus benar-benar bersentuhan dengan dinding arteri.

Catatan: Lihat *Bagian 15.6 Prosedur Pelepasan* untuk petunjuk penarikan *stent delivery system*.

5. Jika perlu, *delivery system* dapat diberi tekanan lagi atau diberi tekanan lebih lanjut untuk memastikan aposisi *stent* sepenuhnya pada dinding arteri.

Catatan: Jangan melebihi *rated burst pressure* (RBP) sebesar 16 atm (1.621 kPa) yang tercantum pada label.

6. Tutupi seluruh lesi sepenuhnya dan area yang diberi perawatan balon (termasuk diseksi) dengan *stent* XIENCE PRO[®], sehingga memungkinkan penutupan *stent* yang memadai ke jaringan sehat di posisi *proximal* dan distal lesi.
7. Kempiskan balon dengan menarik negatif pada *inflation device* selama 30 detik. Pastikan pengempisan balon sepenuhnya sebelum mencoba menggerakkan *delivery system*. Jika terasa resistensi tidak biasa selama penarikan *stent delivery system*, berikan perhatian khusus pada posisi *guiding catheter*.

Catatan: Lihat *Bagian 15.6 Prosedur Pelepasan* untuk petunjuk penarikan *stent delivery system*.

8. Pastikan posisi *stent* dan pemasangan *stent* dengan menggunakan teknik angiografi standar. Untuk hasil optimal, seluruh segmen arteri dengan stenosis harus ditutupi oleh *stent*. Visualisasi fluoroskopi selama pengembangan *stent* harus digunakan agar dengan tepat dapat menilai *expanded stent diameter* yang optimal, dibandingkan diameter arteri koroner *proximal* dan distal. Untuk mengembang dengan optimal, *stent* harus benar-benar bersentuhan dengan dinding arteri. Kontak dinding *stent* harus diverifikasi melalui angiografi, *ultrasound* intravaskular (IVUS), atau tomografi koherensi optik (OCT) rutin.
9. Jika ukuran *stent* yang dipasang masih kurang memadai terkait *reference vessel diameter*, balon yang lebih besar dapat digunakan untuk lebih mengembangkan *stent*. Jika tampilan angiografi awal tidak optimal, *stent* dapat lebih dikembangkan dengan menggunakan kateter dilatasi balon berprofil rendah, bertekanan tinggi, dan tidak kompatibel. Jika hal ini dibutuhkan, segmen yang diberi *stent* harus dilintasi ulang dengan hati-hati menggunakan *guide wire* prolaps agar tidak mengganggu geometri *stent*. *Stent* yang dipasang tidak boleh dibiarakan dalam keadaan kurang terdilatasi.

PERHATIAN: Jangan melakukan dilatasi *stent* di luar batas berikut ini.

<i>Nominal Stent Diameter</i>	<i>Batas Dilatasi</i>
2.0 mm – 3.25 mm	3.75 mm
3.5 mm – 4.0 mm	5.5 mm

10. Jika memerlukan lebih dari satu *stent* XIENCE PRO[®] untuk menutup lesi dan area yang mendapat perawatan balon, sebaiknya *stent* ditumpang-tindih dengan memadai untuk menghindari kemungkinan stenosis ulang pada celah. Untuk memastikan tidak ada celah di antara *stent*, tarik penanda balon pada *stent* XIENCE PRO[®] kedua harus ditempatkan di dalam *stent* yang dipasang sebelum melakukan pengembangan.
11. Pastikan kembali posisi *stent* dan hasil angiografi. Ulangi pengembangan hingga pemasangan *stent* yang optimal telah tercapai.

15.6 Prosedur Pelepasan

Penarikan kateter *delivery stent* dari *stent* yang dipasang:

1. Kempiskan balon dengan menarik negatif pada *inflation device*. Balon yang lebih besar dan lebih panjang akan memakan waktu lebih lama (hingga 30 detik) untuk kempis dibandingkan balon yang lebih kecil dan lebih pendek. Pastikan pengempisan balon di bawah fluoroskopi, dan tunggu selama 10–15 detik lebih lama.
2. Posisikan *inflation device* pada tekanan "negatif" atau "netral".
3. Stabilkan posisi *guiding catheter* tepat di luar ostium koroner, dan tambatkan di tempatnya. Pertahankan penempatan *guide wire* di sepanjang segmen *stent*.
4. Dengan lembut, lepaskan *stent delivery system* dengan tekanan perlahan dan stabil.
5. Kencangkan *rotating hemostatic valve*.

Jika terjadi resistensi kateter *delivery stent* selama penarikan, gunakan langkah-langkah berikut untuk meningkatkan pembungkusan kembali balon:

- Gembungkan kembali balon hingga *nominal pressure*.
- Ulangi langkah 1 hingga 5 di atas.

Pascapenarikan *stent delivery system*; Konfirmasi pemasangan *stent*:

1. Pastikan posisi *stent* dan pemasangan *stent* dengan menggunakan teknik angiografi standar. Untuk hasil optimal, seluruh segmen arteri dengan stenosis harus ditutupi oleh *stent*. Visualisasi fluoroskopi selama pengembangan *stent* harus digunakan agar dengan tepat dapat menilai *expanded stent diameter* yang optimal, dibandingkan diameter arteri koroner *proximal* dan distal. Untuk mengembang dengan optimal, *stent* harus benar-benar bersentuhan dengan dinding arteri. Kontak dinding *stent* harus diverifikasi melalui angiografi, *ultrasound* intravaskular (IVUS), atau tomografi koherensi optik (OCT) rutin.
2. Jika memerlukan lebih dari satu *stent* XIENCE PRO[®] untuk menutup lesi dan area yang mendapat perawatan balon, sebaiknya *stent* ditumpang-tindih dengan memadai untuk menghindari kemungkinan stenosis ulang pada celah.
3. Untuk memastikan tidak ada celah di antara *stent*, tarik penanda balon pada *stent* XIENCE PRO[®] kedua harus ditempatkan di dalam *stent* yang dipasang sebelum melakukan pengembangan.
4. Pastikan kembali posisi *stent* dan hasil angiografi untuk menilai area yang diberi *stent*. Ulangi pengembangan hingga pemasangan *stent* yang optimal telah tercapai. Jika memerlukan pascadilatasi, pastikan *stent diameter* akhir sesuai dengan *reference vessel diameter*. Pastikan bahwa dinding *stent* menyentuh dinding arteri.

15.7 Dilatasi Pasca-Pemasangan Segmen Stent

1. Sebiasa mungkin pastikan *stent* dilatasi dengan memadai.
2. Jika ukuran *stent* yang dipasang masih tidak memadai sehubungan dengan diameter pembuluh, atau jika tidak sepenuhnya menyentuh dinding pembuluh, gunakan balon lebih besar untuk lebih mengembangkan *stent*. *Stent* dapat lebih dikembangkan dengan menggunakan kateter balon berprofil rendah, bertekanan tinggi, dan tidak kompatibel. Jika perlu, segmen dengan *stent* harus dilintasi ulang secara hati-hati dengan *guide wire* prolaps agar *stent* tidak terlepas. Balon harus diposisikan di bagian tengah di dalam *stent* dan tidak boleh melebihi area *stent*.

PERHATIAN: Jangan mendilatasi *stent* melebihi batas yang disebutkan di *Bagian 15.5 Prosedur Pemasangan*.

15.8 Kartu Implan Pasien

Dokter atau pusat perawatan kesehatan harus menyelesaikan langkah-langkah berikut pada kartu implan pasien:

- Isi identifikasi pasien (bagian depan kartu), informasi tentang pusat perawatan kesehatan atau dokter, alamat dan nomor kontak, dan tanggal implan pada kartu implan (bagian belakang kartu).
- Tempelkan stiker dari label produk ke kartu.

Pasien harus diberi kartu implan pasien yang lengkap sebelum dipulangkan.

16.0 UJI KLINIS KELOMPOK SPIRIT DAN XIENCE

XIENCE PRO™ S EECSS didasarkan pada perangkat predikat XIENCE V™ EECSS, XIENCE PRIME™ EECSS, XIENCE Xpedition™ EECSS, dan XIENCE Alpine™ EECSS.

XIENCE PRO EECSS menggunakan platform *stent* yang serupa, formulasi lapisan obat yang identik, primer obat yang identik, kandungan obat total *nominal* yang serupa, dan material balon yang bersentuhan dengan *stent* yang identik seperti XIENCE PRIME EECSS, XIENCE Xpedition EECSS, dan XIENCE Alpine EECSS.

Yang membedakan XIENCE PRO[®] EECSS dengan XIENCE Alpine EECSS adalah *delivery system stent*. XIENCE PRO[®] *Stent Delivery System* menggunakan prinsip pengoperasian dan bahan yang sama dengan sistem *stent* dan *coronary dilatation catheter* Abbott RX lainnya.

Dibandingkan XIENCE V EECSS dan XIENCE PRIME EECSS, XIENCE PRO[®] EECSS memiliki spesifikasi keamanan *stent* yang sama, penempatan *stent* yang sama pada balon di antara penanda balon, profil masuk ujung yang serupa, dan panjang bagian runcing yang serupa untuk ukuran *stent* XIENCE PRO[®] dengan panjang hingga 28 mm. Berdasarkan kemiripan sifat *stent* XIENCE PRO[®] dengan *stent* XIENCE PRIME dan XIENCE V, kinerja XIENCE PRO[®] EECSS dapat diperkirakan serupa dengan kinerja *stent* XIENCE V dan XIENCE PRIME. Karena itu, data uji klinis untuk *stent* XIENCE V dan XIENCE PRIME dirangkum dalam bagian ini.

16.1 Uji Klinis Sebelum Dipasarkan

Keamanan dan keefektifan utama *stent* XIENCE V telah ditetapkan dari serangkaian uji klinis sebelum dipasarkan. SPIRIT II RCT merupakan uji klinis acak (RCT) yang penting untuk menetapkan sifat noninferior *stent* XIENCE V terhadap *stent* TAXUS[®] Express[®] (*stent* TAXUS). Uji SPIRIT IV merupakan evaluasi yang bersifat prospektif, acak, menggunakan produk pembanding, buta tunggal, dan multi-pusat untuk *stent* XIENCE V dibandingkan *stent* TAXUS Express (*stent* TAXUS) dalam perawatan hingga tiga lesi *de novo* sepanjang ≤ 28 mm dalam arteri koroner asal dengan RVD ≥ 2,5 mm hingga ≤ 4,25 mm. Uji SPIRIT IV menetapkan superioritas *stent* XIENCE V dibandingkan *stent* TAXUS Express. Registri SPIRIT Small Vessel (SV) merupakan penelitian registri yang bersifat prospektif, dilakukan pada satu kelompok saja, label terbuka, multi-pusat di A.S. yang menetapkan keamanan dan keefektifan *stent* XIENCE V berdiameter 2,25 mm. SPIRIT PRIME merupakan uji klinis yang bersifat prospektif, label terbuka, multi-pusat, non-acak dan dilakukan pada dua kelompok menggunakan sistem *stent* XIENCE PRIME dan XIENCE PRIME LL ukuran inti yang menetapkan keamanan dan keefektifan *stent* XIENCE PRIME dan XIENCE PRIME LL. Tabel 16.1-1 hingga 16.1-4 masing-masing menyajikan rancangan uji, hasil angiografi (untuk penelitian yang membutuhkan tindak lanjut angiografi), dan hasil klinis utama pada 1 tahun dan dari tindak lanjut terakhir.

Tabel 16.1-1: Rancangan Uji Klinis Kelompok SPIRIT XIENCE V (Sebelum Dipasarkan)					
	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	Registri SPIRIT Small Vessel	Uji Klinis SPIRIT PRIME	
				Registri Ukuran Inti	Registri Lesi Panjang
Tipe/Rancangan Penelitian	- Multi-pusat - Acak - Buta tunggal - Dengan produk pembandingan	- Multi-pusat - Acak - Buta tunggal - Dengan produk pembandingan	- Multi-pusat - Label terbuka - Dilakukan pada satu kelompok saja	- Multi-pusat - Label terbuka - Dilakukan pada satu kelompok saja	- Multi-pusat - Label terbuka - Dilakukan pada satu kelompok saja
Jumlah Subjek yang Didaftarkan	Total: 1.002 XIENCE V: 668 Kontrol TAXUS Express: 334	Total: 3.690 XIENCE V: 2.460 Kontrol TAXUS Express: 1.230 ¹	Total: 150 XIENCE V 2,25 mm	Total: 400 XIENCE PRIME	Total: 100 XIENCE PRIME
Perawatan	Maksimal dua lesi <i>de novo</i> dalam pembuluh epikardium yang berbeda	Maksimal tiga lesi <i>de novo</i> , maksimal dua lesi untuk setiap pembuluh epikardium yang berbeda	Maksimal dua lesi <i>de novo</i> dalam pembuluh epikardium yang berbeda	Maksimal dua lesi <i>de novo</i> dalam pembuluh epikardium yang berbeda	Maksimal dua lesi <i>de novo</i> dalam pembuluh epikardium yang berbeda
Ukuran Lesi	RVD: ≥ 2,5 ≤ 3,75 mm Panjang: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm ² Panjang: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,25 < 2,50 mm Panjang: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Panjang: ≤ 22 mm	XIENCE PRIME CS: RVD: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Panjang: ≤ 22 mm XIENCE PRIME LL: RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm Panjang: > 22 mm dan ≤ 32 mm
Titik Akhir Primer	<i>Late loss</i> dalam segmen pada 240 hari	Kegagalan lesi target karena iskemia pada 1 tahun (komposit dari kematian akibat penyakit jantung, MI pembuluh target, atau TLR karena iskemia)	TLF (kegagalan lesi target) pada 1 tahun	TLF (kegagalan lesi target) pada 1 tahun	TLF (kegagalan lesi target) pada 1 tahun
Titik Akhir Ko-Primer	TVF pada 270 hari	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
Tindak Lanjut Klinis	30, 180, 240, 270 hari, 1 sampai 5 tahun	30, 180, 270 hari, 1 sampai 3 tahun	30, 240 hari, 1 sampai 3 tahun	30, 180 hari, 1 sampai 3 tahun	30, 180 hari, 1 sampai 3 tahun
Tindak Lanjut Angiografi	240 hari (N = 564)	Tidak ada	240 hari (N = 69)	Tidak ada	Tidak ada

¹ Dalam kelompok *stent* TAXUS, ada 1 subjek yang mendapatkan 1 *stent* TAXUS[®] Liberté[®].
² RVD ≥ 2,5 mm hingga ≤ 3,75 mm dan ukuran *stent* hingga 3,5 mm sampai TAXUS 4,0 mm tersedia untuk diuji.

Hasil Angiografi	SPIRIT III RCT 240 Hari		SPIRIT Small Vessel 240 Hari
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	XIENCE V 2,25 mm (N = 69) (M = 69)
Late Loss Dalam <i>Stent</i> (mm)	0,16 ± 0,41 (342)	0,30 ± 0,53 (158)	0,20 ± 0,40 (52)
Late Loss Dalam Segmen (mm)	0,14 ± 0,39 (343)	0,26 ± 0,46 (158)	0,16 ± 0,41 (52)
Stenosis Ulang Biner Dalam <i>Stent</i>	2,3% (8/343)	5,7% (9/158)	3,8% (2/52)
Stenosis Ulang Biner Dalam Segmen	4,7% (16/344)	8,9% (14/158)	9,6% (5/52)

Catatan:
– Data adalah rata-rata (mm) ± SD atau % (n/N).
– N adalah jumlah total pasien. M adalah jumlah total lesi.
– SPIRIT III dan SV 240 hari mencakup masa tindak lanjut (240 + 28 hari).

	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT Small Vessel	Uji Klinis SPIRIT PRIME	
	XIENCE V (N = 2.458)	TAXUS (N = 1.229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	XIENCE V 2,25 mm (N = 144)	Registri Ukuran Inti (N = 401)	Registri Lesi Panjang (N = 104)
TLF	4,0% (97/2.416)	6,8% (81/1.195)	5,3% (35/655)	9,7% (31/319)	8,1% (11/136)	4,5% (18/399)	7,7% (8/104)
TVF	5,5% (134/2.416)	7,7% (92/1.195)	8,5% (56/655)	11,6% (37/319)	11,0% (15/136)	Tidak Berlaku	Tidak Berlaku
MACE	4,1% (98/2.416)	6,9% (82/1.195)	6,0% (39/655)	10,3% (33/319)	8,1% (11/136)	4,5% (18/399)	7,7% (8/104)
Semua Kematian	1,0% (25/2.416)	1,3% (15/1.195)	1,2% (8/657)	1,3% (4/320)	1,5% (2/136)	0,8% (3/399)	1,0% (1/104)
Kematian Akibat Penyakit Jantung	0,4% (10/2.416)	0,4% (5/1.195)	0,8% (5/657)	0,9% (3/320)	1,5% (2/136)	0,3% (1/399)	0,0% (0/104)
MI	1,9% (45/2.416)	3,1% (37/1.195)	2,7% (18/655)	4,1% (13/319)	1,5% (2/136)	1,8% (7/399)	4,8% (5/104)
Kematian Akibat Penyakit Jantung atau MI	2,2% (54/2.416)	3,3% (39/1.195)	3,4% (22/655)	4,7% (15/319)	2,9% (4/136)	2,0% (8/399)	4,8% (5/104)
TLR Karena Iskemia	2,3% (56/2.416)	4,6% (55/1.195)	3,4% (22/655)	18,3% (18/319)	5,1% (7/136)	2,5% (10/399)	2,9% (3/104)
TVR Karena Iskemia, Non-TL	2,2% (54/2.416)	2,4% (29/1.195)	3,2% (21/655)	4,7% (15/319)	5,9% (8/136)	2,8% (11/399)	2,9% (3/104)
Trombosis <i>Stent</i>							
ARC (Pasti/Mungkin)	0,29% (7/2.391)	1,10% (13/1.181)	0,9% (6/650)	0,6% (2/316)	1,5% (2/136)	0,5% (2/399)	0,0% (0/104)
ARC (Pasti)	0,3% (6/2.385)	0,8% (10/1.183)	0,8% (5/650)	0,3% (1/317)	0,7% (1/138)	0,5% (2/399)	0,0% (0/104)

Catatan:
– Semua jumlah yang disajikan dalam tabel ini adalah jumlah subjek. Subjek hanya dihitung satu kali untuk setiap kejadian untuk setiap periode waktu.
– 1 tahun mencakup masa tindak lanjut (365 + 28 hari) untuk semua uji klinis.
– TLF mencakup kematian akibat penyakit jantung, MI yang diatribusikan pada pembuluh target, dan TLR karena iskemia. SPIRIT SV dan PRIME menggunakan definisi TLR yang diindikasikan secara klinis, bukan TLR karena iskemia.
– TVF mencakup kematian akibat penyakit jantung, MI, TLR dan TVR karena iskemia, lesi nontarget. SPIRIT SV dan PRIME menggunakan definisi TLR dan TVR yang diindikasikan secara klinis, dan bukan definisi TLR dan TVR karena iskemia, yang digunakan untuk SPIRIT II, SPIRIT III, dan SPIRIT IV.
– MACE mencakup kematian akibat penyakit jantung, MI, dan TLR karena iskemia.

Tabel 16.1-4: Hasil Klinis Utama Uji Klinis Kelompok SPIRIT dari Tindak Lanjut Terbaru (Sebelum Dipasarkan)							
	SPIRIT IV 3 Tahun		SPIRIT III RCT 5 Tahun		SPIRIT Small Vessel 2 Tahun	Uji Klinis SPIRIT PRIME 1 Tahun	
	XIENCE V (N = 2.458)	TAXUS (N = 1.229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	XIENCE V 2.25 mm (N = 144)	Registri Ukuran Inti (N = 401)	Registri Lesi Panjang (N = 104)
TLF	9,5% (223/2.348)	11,9% (138/1.158)	13,4% (81/605)	20,6% (59/286)	8,3% (11/133)	4,5% (18/399)	7,7% (8/104)
TVF	13,3% (312/2.348)	14,5% (168/1.158)	20,3% (123/605)	26,6% (76/286)	12,0% (16/133)	Tidak Berlaku	Tidak Berlaku
MACE	9,8% (231/2.348)	12,3% (142/1.158)	14,4% (87/605)	22,0% (63/286)	8,3% (11/133)	4,5% (18/399)	7,7% (8/104)
Semua Kematian	3,4% (81/2.348)	5,2% (60/1.158)	6,0% (37/621)	10,3% (31/300)	1,5% (2/133)	0,8% (3/399)	1,0% (1/104)
Kematian Akibat Penyakit Jantung	1,4% (34/2.348)	1,9% (22/1.158)	2,7% (17/621)	4,3% (13/300)	1,5% (2/133)	0,3% (1/399)	0,0% (0/104)
MI	3,1% (73/2.348)	4,7% (55/1.158)	4,6% (28/605)	7,0% (20/286)	1,5% (2/133)	1,8% (7/399)	4,8% (5/104)
Kematian Akibat Penyakit Jantung atau MI	4,5% (105/2.348)	6,0% (70/1.158)	7,1% (43/605)	11,2% (32/286)	3,0% (4/133)	2,0% (8/399)	4,8% (5/104)
TLR Karena Iskemia	6,3% (148/2.348)	7,9% (92/1.158)	8,9% (54/605)	12,9% (37/286)	5,3% (7/133)	2,5% (10/399)	2,9% (3/104)
TVR Karena Iskemia, Non-TL	5,6% (132/2.348)	5,4% (63/1.158)	8,8% (53/605)	11,9% (34/286)	6,8% (9/133)	2,8% (11/399)	2,9% (3/104)
Trombosis <i>Stent</i>							
ARC (Pasti/Mungkin)	0,62% (14/2.263)	1,73% (19/1.098)	1,5% (9/582)	1,9% (5/268)	1,5% (2/132)	0,5% (2/399)	0,0% (0/104)
ARC (Pasti)	0,49% (11/2.263)	1,2% (14/1.098)	1,2% (7/582)	0,7% (2/268)	0,8% (1/132)	0,5% (2/399)	0,0% (0/104)

Catatan:

- Semua jumlah yang disajikan dalam tabel ini adalah jumlah subjek. Subjek hanya dihitung satu kali untuk setiap kejadian untuk setiap periode waktu.
- Data termasuk masa tindak lanjut selama + 28 hari untuk semua uji klinis.
- TLF mencakup kematian akibat penyakit jantung, MI yang distribusikan pada pembuluh target, dan TLR karena iskemia. SPIRIT SV dan PRIME menggunakan definisi TLR yang diindikasikan secara klinis, bukan TLR karena iskemia.
- TVF mencakup kematian akibat penyakit jantung, MI, TLR dan TVR karena iskemia, lesi nontarget.
- MACE mencakup kematian akibat penyakit jantung, MI, dan TLR karena iskemia.

16.2 Uji Klinis Setelah Dipasarkan

Penelitian XIENCE V USA adalah penelitian pascapemasaran yang bersifat prospektif, multi-pusat, dan diwajibkan FDA untuk mengevaluasi keberlanjutan keamanan dan keefektifan XIENCE V EECSS di dunia nyata setelah dijual di A.S. dan untuk mendukung inisiatif DAPT FDA. Tujuan SPIRIT V Single Arm Study (SAS) adalah untuk melanjutkan penilaian kinerja XIENCE V EECSS untuk perawatan pasien lesi arteri koroner *de novo*. XIENCE V India adalah registri yang bersifat prospektif, label terbuka, multi-pusat, observasional, dan dilakukan pada satu kelompok saja untuk mengevaluasi keberlanjutan keamanan dan keefektifan XIENCE V EECSS selama penggunaan komersial di dunia nyata di India. Tabel 16.2-1 hingga 16.2-2 secara berturut-turut menyajikan rancangan uji klinis, hasil klinis utama pada 1 tahun dan dari tindak lanjut terbaru.

Semua hasil uji klinis pascapemasaran ini menunjukkan keamanan dan keefektifan XIENCE V EECSS di dunia nyata. Selain itu, XIENCE V EECSS meningkatkan hasil yang dilaporkan oleh pasien (termasuk peningkatan kualitas hidup, berkurangnya frekuensi angina, meningkatnya stabilitas angina, dan berkurangnya keterbatasan fisik) pada waktu 6 bulan, dan peningkatan ini bertahan selama 1 tahun pada pasien penderita penyakit arteri koroner.

Tabel 16.2-1: Rancangan Uji Klinis Kelompok SPIRIT dan XIENCE V (Setelah Dipasarkan)					
	Kohort Fase I XIENCE V USA	Kohort Tindak Lanjut Jangka Panjang XIENCE V USA	Kohort AV-DAPT XIENCE V USA	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India
Type/Rancangan Penelitian	- Multi-pusat - Prospektif - Dilakukan pada satu kelompok saja	- Multi-pusat - Prospektif - Dilakukan pada satu kelompok saja	- Multi-pusat - Acak - Buta ganda - Kontrol Plasebo	- Multi-pusat - Prospektif - Dilakukan pada satu kelompok saja	- Multi-pusat - Prospektif - Dilakukan pada satu kelompok saja
Jumlah Subjek yang Didaftarkan	8.040	4.663	868	2.663	977
Perawatan	Sesuai perawatan standar di lokasi	Sesuai perawatan standar di lokasi	Pasien diacak untuk mendapatkan perawatan dengan tienopiridin atau plasebo selama 18 bulan tambahan bersama aspirin	Maksimal satu lesi target asal <i>de novo</i> untuk setiap pembuluh epikardium besar atau cabang samping (tidak ada implan <i>stent</i> sebelumnya, tidak menjalani brakiterapi sebelumnya), maksimal 4 EES terencana	Sesuai perawatan standar di lokasi
Ukuran Lesi	Tidak ada batasan angiografi			RVD = ≥ 2,25 ≤ 4,0 mm Panjang ≤ 28 mm berdasarkan perkiraan visual	Tidak ada batasan angiografi
Titik Akhir Primer	Trombosis <i>stent</i> pasti dan mungkin ARC hingga 1 tahun	Trombosis <i>stent</i> pasti dan mungkin ARC dari tahun ke-1 sampai ke-5	MACE (komposit semua kematian, MI, dan stroke) 12–33 bulan	Angka komposit semua kematian, MI, TVR pada 30 hari	ST (Pasti / mungkin) ARC 1 tahun dan setiap tahun setelah lewat 3 tahun
Titik Akhir Ke-Primer	Kematian akibat penyakit jantung atau MI apa pun pada 1 tahun	Kematian akibat penyakit jantung atau MI apa pun dari tahun ke-1 hingga ke-5	ST pasti dan mungkin ARC 12–33 bulan	Tidak ada	Kematian akibat penyakit jantung dan MI apa pun pada 1 tahun
Tindak Lanjut Klinis	14, 30, 180 hari, dan 1 tahun	2, 3, dan 4 tahun	15, 24, 30, dan 33 bulan	30 hari dan 1 serta 2 tahun	14, 30, 180 hari dan 1, 2, serta 3 tahun
Tindak Lanjut Angiografi	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada

Tabel 16.2-2: Hasil Klinis Utama Uji Kelompok SPIRIT dan XIENCE V (Setelah Dipasarkan)					
	Fase I XIENCE V USA 1 Tahun	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V India	
	XIENCE V (N = 8.040)	1 Tahun XIENCE V (N = 2.663)	2 Tahun XIENCE V (N = 2.663)	1 Tahun XIENCE V (N = 990)	2 Tahun XIENCE V (N = 990)
TLF (ARC)	9,4% (707/7.522)	5,25% (138/2.627)	7,49% (192/2.562)	2,4% (24/986)	3,4% (32/942)
TLF	6,8% (513/7.505)	Tidak Berlaku	Tidak Berlaku	Tidak Berlaku	Tidak Berlaku
Semua Kematian, MI (ARC), dan TVR	Tidak Berlaku	7,04% (185/2.627)	10,34% (265/2.562)	Tidak Berlaku	Tidak Berlaku
Kematian Akibat Penyakit Jantung atau MI (ARC)	7,2% (545/7.522)	4,23% (111/2.627)	5,74% (147/2.562)	1,9% (19/986)	2,8% (26/942)
Kematian Akibat Penyakit Jantung atau MI	3,3% (249/7.505)	Tidak Berlaku	Tidak Berlaku	Tidak Berlaku	Tidak Berlaku
TLR	4,6% (349/7.522)	1,90% (50/2.627)	3,04% (78/2.562)	1,2% (12/986)	1,5% (14/942)
TVR, non-TLR	2,3% (176/7.522)	1,45% (38/2.627)	2,26% (58/2.562)	0,1% (1/986)	0,1% (1/942)
Semua Kematian	2,6% (194/7.522)	1,71% (45/2.627)	2,97% (76/2.562)	0,9% (9/986)	1,7% (16/942)
Kematian Akibat Penyakit Jantung	1,4% (108/7.522)	1,10% (29/2.627)	1,87% (48/2.562)	0,9% (9/986)	1,7% (16/942)
Semua MI (ARC)	6,3% (475/7.522)	3,54% (93/2.627)	4,45% (114/2.562)	1,3% (13/986)	1,6% (15/942)
Semua MI	2,2% (162/7.505)	Tidak Berlaku	Tidak Berlaku	Tidak Berlaku	Tidak Berlaku
Trombosis <i>Stent</i>					
ARC (Pasti/Mungkin)	0,81% (60/7.380)	0,65% (17/2.607)	0,79% (20/2.523)	0,51% (5/986)	0,53% (5/939)
ARC (Pasti)	0,54% (40/7.380)	Tidak Berlaku	Tidak Berlaku	0,41% (4/986)	0,43% (4/939)

Catatan:

- Semua jumlah yang disajikan dalam tabel ini adalah jumlah subjek. Subjek hanya dihitung satu kali untuk setiap kejadian untuk setiap periode waktu.
- Data 1 tahun XIENCE V USA mencakup masa 42 hari atau melalui tanggal yang diacak jika terjadi lebih cepat dari 407 hari untuk fase pendaftaran kedua. Data 1 tahun XIENCE V India mencakup masa 47 hari. Data 1 tahun SPIRIT V mencakup masa 28 hari.
- Data 2 tahun SPIRIT V mencakup masa 28 hari. Data 2 tahun XIENCE V India mencakup masa 47 hari.
- TLF (ARC) mencakup kematian akibat penyakit jantung, MI yang diatribusikan pada pembuluh target (sesuai definisi ARC), TLR yang diindikasikan secara klinis. TLF mencakup kematian akibat penyakit jantung, MI yang diatribusikan pada pembuluh target (sesuai definisi protokol), TLR yang diindikasikan secara klinis.

16.3 Indikasi DAPT Satu Bulan (Selama 28 Hari)

Uji XIENCE 28 menetapkan keamanan *stent* XIENCE pada pasien dengan risiko perdarahan tinggi (HBR) yang diobati dengan terapi antiplatelet ganda (DAPT) selama 1 bulan (selama 28 hari) pasca-PCI.

Uji XIENCE 28 adalah uji yang bersifat prospektif, dilakukan pada satu kelompok saja, multi-pusat, label terbuka, non-acak untuk mengevaluasi keamanan terapi antiplatelet ganda (DAPT) 1 bulan (selama 28 hari) pada pasien dengan risiko perdarahan tinggi (HBR) yang menjalani PCI dengan *stent* XIENCE. Pasien memenuhi syarat untuk disertakan dalam XIENCE 28 jika memenuhi kriteria klinis yang mengindikasikan HBR; dan jika menurut dokter perujuk, risiko perdarahan besar dengan DAPT lebih dari 1 bulan melebihi manfaat antitrombotiknya. Untuk dianggap sebagai HBR, pasien harus memenuhi setidaknya satu dari kriteria berikut: a) usia ≥ 75 tahun; b) indikasi klinis untuk terapi antikoagulasi kronis (minimum 6 bulan); c) riwayat perdarahan besar yang membutuhkan tindakan medis dalam 12 bulan setelah prosedur indeks; d) riwayat *stroke* (iskemik atau hemoragik); e) insufisiensi ginjal (kreatinin ≥ 2,0 mg/dL) atau gagal ginjal (bergantung pada dialisis); f) kondisi sistemik yang berhubungan dengan peningkatan risiko perdarahan (misalnya kelainan hematologi, termasuk riwayat trombositopenia atau trombositopenia saat ini yang didefinisikan sebagai jumlah platelet < 100.000/mm³, atau semua kelainan koagulasi yang diketahui terkait peningkatan risiko perdarahan); g) anemia dengan hemoglobin < 11 g/dL. *stent* XIENCE diimplan sesuai standar perawatan di lokasi. Tidak ada batasan angiografi pada panjang lesi, tapi *stent* XIENCE terpanjang yang diperbolehkan dalam pengujian tersebut adalah 38 mm. Tindak lanjut klinis dilakukan pada 1 bulan, 3 bulan, 6 bulan, dan 12 bulan.

Uji XIENCE 28 terdiri dari 58 lokasi di Amerika Serikat dan Kanada (XIENCE 28 USA) dan 52 lokasi di luar A.S. (XIENCE 28 Global mencakup lokasi di Eropa dan Asia). Total 1.605 pasien HBR menjalani PCI dengan *stent* XIENCE dan menjalani DAPT (aspirin + penghambat reseptor P2Y12) selama bulan pertama (selama 28 hari) pascaprocedur indeks. Pasien dinilai sebagai “aman 1 bulan” dan memenuhi syarat untuk menghentikan P2Y12 pada 1 bulan dan melanjutkan monoterapi aspirin hingga akhir penelitian, jika tidak terjadi apa pun pada pasien (bebas dari infark miokardium, revaskularisasi koroner berulang, *stroke*, atau trombosis *stent* pasti/mungkin) dan mematuhi DAPT (ditetapkan sebagai > 7 hari berturut-turut tanpa interupsi) selama bulan pertama pascaprocedur.

Tujuan uji ini adalah menunjukkan non-inferioritas titik akhir primer terkait semua kematian atau semua infark miokardium (MI; ARC yang dimodifikasi) mulai dari 1 sampai 6 bulan setelah implantasi *stent* XIENCE pada pasien HBR yang diobati dengan DAPT 1 bulan dibandingkan kontrol historis, yang diobati dengan DAPT hingga selama 12 bulan, setelah stratifikasi skor kecenderungan (PS). Metode stratifikasi PS digunakan untuk memberikan perbandingan yang adil antara XIENCE 28 dan kontrol historis XIENCE V USA (XV USA). Pasien dari XIENCE 28 dan XV USA dibagi menjadi lima strata berdasarkan PS yang dihitung dari karakteristik dasar pasien. Pasien dengan PS serupa ditempatkan di strata yang sama. Kemudian, tingkat kejadian dihitung untuk setiap strata. Titik akhir sekunder utama adalah untuk menunjukkan superioritas DAPT 1 bulan bagi perdarahan besar (*Bleeding Academic Research Consortium* [BARC] tipe 2–5) dari 1 sampai 6 bulan setelah implantasi *stent* XIENCE pada pasien HBR, dibandingkan dengan kontrol historis XV USA setelah stratifikasi PS.

Karakteristik Pasien dan Lesi Dasar pada Populasi Aman 1 Bulan XIENCE 28

Dari 1.392 pasien aman 1 bulan, 32,5% adalah wanita, dan usia rata-ratanya adalah 76 tahun. Berdasarkan kriteria HBR, 68,2% berusia 75 tahun ke atas, 47,4% mengalami insufisiensi ginjal, 44,4% menggunakan antikoagulan oral, 10,4% memiliki riwayat *stroke*, 3,3% memiliki riwayat perdarahan besar, 14,5% mengalami anemia, dan 2,3% mengalami trombositopenia. Faktor risiko dengan prevalensi tinggi antara lain adalah hipertensi (84,7%) dan dislipidemia (67,5%). Mengenai status jantung, 34,1% pasien mengalami sindrom koroner akut (ACS) (infark miokardium elevasi segmen non-ST [NSTEMI], atau angina tidak stabil) dan 65,9% mengalami sindrom koroner kronis. Mayoritas pasien (80,3%) memiliki satu lesi yang dirawat, dan rata-rata *stent length* total per pasien adalah 27,2 ± 14,1 mm.

Analisis Titik Akhir Primer

Titik akhir primer terpenuhi, yang menunjukkan bahwa *stent* XIENCE aman pada pasien HBR yang diobati dengan DAPT 1 bulan (selama 28 hari) pasca-PCI. Berdasarkan jumlah pasien dan tingkat yang diamati di setiap strata, hasilnya menunjukkan p-value non-inferioritas sebesar 0,0005, sehingga memenuhi tingkat signifikansi sebesar 0,025 yang telah ditentukan sebelumnya. Tingkat rata-rata terstratifikasi PS 1–6 bulan untuk semua kematian/semua MI pada pasien aman 1 bulan adalah 3,5% pada XIENCE 28 dibanding 4,3% pada kontrol historis XV USA (Tabel 16.3-1). Hal ini menunjukkan bahwa tingkat komposit 1–6 bulan semua kematian/semua MI untuk regimen DAPT 1 bulan adalah non-inferior terhadap regimen DAPT 12 bulan yang direkomendasikan dalam kontrol historis.

Analisis Titik Akhir Sekunder Utama

Metode stratifikasi PS juga digunakan untuk membandingkan kelompok uji XIENCE 28 dengan kontrol historis untuk titik akhir perdarahan BARC 2–5. Berdasarkan jumlah pasien dan tingkat yang diamati di setiap strata, hasilnya menunjukkan p-value superioritas sebesar 0,1888, yang tidak memenuhi tingkat signifikansi sebesar 0,025 yang telah ditentukan sebelumnya. Meskipun tingkat signifikansi tidak terpenuhi, angka tingkat rata-rata terstratifikasi PS 1–6 bulan dari perdarahan BARC 2–5, pada pasien aman 1 bulan, lebih rendah pada XIENCE 28 dibandingkan kontrol historis (4,9% dibanding 5,9%, Tabel 16.3-1).

Tabel 16.3-1: Hasil Titik Akhir Primer dan Sekunder Berkekuatan Uji – Semua Kematian/ Semua MI dan Perdarahan BARC 2–5 dari 1–6 Bulan pada Pasien Aman 1 Bulan

	XIENCE 28 Pasien Aman 1 Bulan (N = 1.392)	XIENCE V USA Pasien Aman 1 Bulan (N = 1.411)	p-value
Semua kematian/ Semua MI	3,5%	4,3%	0,0005*
Perdarahan BARC 2–5	4,9%	5,9%	0,1888**

* p-value non-inferioritas; margin non-inferioritas dan tingkat signifikansi satu sisi masing-masing adalah 2,5% dan 0,025.
** p-value superioritas; tingkat signifikansi superioritas adalah 0,025.

Titik Akhir Sekunder Lainnya

Titik akhir sekunder lainnya yang dianalisis pada XIENCE 28 adalah perdarahan BARC 3–5 dan trombosis *stent* dari 1–6 bulan pada pasien aman 1 bulan.

Meskipun tidak ditentukan sebelumnya, metodologi stratifikasi PS digunakan untuk memberikan perbandingan yang adil atas tingkat perdarahan BARC 3–5 antara XIENCE 28 dan kontrol historis XV USA. Analisis ini menunjukkan hasil perdarahan lebih baik terkait DAPT 1 bulan, dibandingkan DAPT 12 bulan. Tingkat rata-rata terstratifikasi PS 1–6 bulan untuk perdarahan BARC 3–5, pada pasien aman 1 bulan, lebih rendah secara signifikan pada XIENCE 28 dibandingkan kontrol historis (2,2% dibanding 4,5%, Tabel 16.3-2).

Tabel 16.3-2: Analisis Terstratifikasi PS terhadap Perdarahan BARC 3–5 dari 1–6 Bulan pada Pasien Aman 1 Bulan

	XIENCE 28 Pasien Aman 1 Bulan (N = 1.392)	XIENCE V USA Pasien Aman 1 Bulan (N = 1.411)	p-value*
Perdarahan BARC 3–5 (Tingkat rata-rata terstratifikasi PS)	2,2%	4,5%	0,0156

* p-value superioritas; tingkat signifikansi superioritas adalah 0,025. Analisis ad-hoc.

Tingkat trombosis *stent* pasti/mungkin tak terstratifikasi PS dari 1–6 bulan, pada pasien aman 1 bulan, adalah 0,3% baik pada kelompok XIENCE 28 maupun kelompok kontrol historis (Tabel 16.3-3).

Tabel 16.3-3: Trombosis *Stent* dari 1–6 Bulan pada Pasien Aman 1 Bulan (Tak Terstratifikasi PS)

	XIENCE 28 Pasien Aman 1 Bulan (N = 1.392)	XIENCE V USA Pasien Aman 1 Bulan (N = 1.411)
Trombosis <i>stent</i> Pasti/Mungkin ARC	0,3%	0,3%

17.0 CARA PENYEDIAAN

Steril – Perangkat ini disterilkan dengan gas etilen oksida. *Non-pyrogenic*. Jangan digunakan bila kemasan sudah terbuka atau rusak.

Perangkat sekali pakai ini tidak boleh dipakai ulang pada pasien lain karena tidak dirancang untuk memberikan kinerja yang dimaksudkan setelah penggunaan pertama. Perubahan karakteristik mekanis, fisik, dan/atau kimia yang terjadi akibat pemakaian ulang, pembersihan ulang, dan/atau sterilisasi ulang dapat mengganggu integritas rancangan dan/atau bahannya, yang menyebabkan kontaminasi akibat adanya celan dan/atau ruang sempit maupun hilangnya keamanan dan/atau kinerja perangkat. Ketidadaan label asli dapat menyebabkan kesalahan penggunaan dan menyebabkan tidak dapat dilacak. Ketidadaan kemasan asli dapat menyebabkan kerusakan perangkat, hilangnya sterilitas, dan risiko cedera terhadap pasien dan/atau pengguna.

Isi – Satu (1) XIENCE PRO™S Everolimus *Eluting Coronary Stent System*.

Penyimpanan – Simpan di tempat kering, gelap, dan sejuk. Lindungi dari cahaya. Jangan keluarakan dari kardus sampai siap digunakan. Simpan pada suhu 25 °C (77 °F); ekskursi diperbolehkan antara 15–30 °C (59–86 °F).

en: Graphical Symbols for Medical Device Labeling; **hr:** Grafički simboli za označavanje medicinskog uređaja; **sr:** Grafički simboli za označavanje medicinskog sredstva; **mk:** Графички симболи за означување медицински уреди; **vi:** Biểu tượng hình ảnh dành cho nhãn dụng cụ y tế



en: Manufacturer; **hr:** Proizvođač; **sr:** Proizvođač; **mk:** Производител; **vi:** Nhà sản xuất



en: Authorized representative in the European Community/ European Union; **hr:** Ovlašteni zastupnik u Europskoj zajednici / Europskoj uniji; **sr:** Ovlašćeni predstavnik u Evropskoj zajednici / Evropskoj uniji; **mk:** Овластен претставник во Европската заедница/Европската унија; **vi:** Đại diện được ủy quyền tại Cộng đồng châu Âu/Liên minh châu Âu



en: Importer in the European Community; **hr:** Uvoznik u Europskoj zajednici; **sr:** Uvoznik u Evropskoj zajednici; **mk:** Увозник во Европската заедница; **vi:** Nhà nhập khẩu tại Cộng đồng châu Âu



en: Use-by date; **hr:** Upotrijebiti do; **sr:** Upotrebiti do; **mk:** Датум на употреба; **vi:** Hạn sử dụng



en: Date of manufacture; **hr:** Datum proizvodnje; **sr:** Datum proizvodnje; **mk:** Датум на производство; **vi:** Ngày sản xuất



en: Batch code; **hr:** Kod serije; **sr:** Kod serije; **mk:** Код на серија; **vi:** Mã lô



en: Catalogue number; **hr:** Kataloški broj; **sr:** Kataloški broj; **mk:** Каталогски број; **vi:** Số catalog



en: Unique device identifier; **hr:** Jedinstvena oznaka uređaja; **sr:** Jedinstveni identifikator medicinskog sredstva; **mk:** Идентификација специфична за уредот; **vi:** Mã nhận dạng thiết bị duy nhất



en: Sterilized using ethylene oxide; **hr:** Sterilizirano primjenom etilen-oksida; **sr:** Sterilisano korišćenjem etilen-oksida; **mk:** Стерилизирано со користење етилен оксид; **vi:** Vô trùng bằng ethylene oxide



en: Non-pyrogenic; **hr:** Nepirogeno; **sr:** Nepirogeno; **mk:** Апирогено; **vi:** Không có tác nhân gây sốt



en: Packaging unit; **hr:** Ambalažna jedinica; **sr:** Jedinica pakovanja; **mk:** Единица амбалажа; **vi:** Đơn vị đóng gói



en: Medical device; **hr:** Medicinski uređaj; **sr:** Medicinsko sredstvo; **mk:** Медицински уред; **vi:** Dụng cụ y tế



en: MR Conditional; **hr:** Sigurna uporaba u okolini s MR-om pod određenim uvjetima; **sr:** Uslovno bezbedno korišćenje u MR okruženju; **mk:** Условено компатибилен за MP; **vi:** Điều kiện MR



en: Guiding catheter; **hr:** Vodeći kateter; **sr:** Vodeći kateter; **mk:** Водечки катетер; **vi:** Ống thông dẫn



en: French size; **hr:** Francuska veličina; **sr:** Francuska veličina; **mk:** Француска (French) величина; **vi:** Kích cỡ tính bằng French (F)



en: Rapid exchange; **hr:** Brza izmjena; **sr:** Brza izmena; **mk:** Брза размена (Rapid Exchange); **vi:** Trao đổi nhanh



en: Consult instructions for use or consult electronic instructions for use; **hr:** Pročitajte upute za uporabu ili upute za uporabu u elektroničkom obliku; **sr:** Pogledajte uputstvo za upotrebu ili pogledajte elektronsko uputstvo za upotrebu; **mk:** Проверете во упатството за употреба или проверете во електронското упатство за употреба; **vi:** Tham khảo hướng dẫn sử dụng hoặc tham khảo hướng dẫn sử dụng điện tử



en: Do not re-use; **hr:** Nije za ponovnu uporabu; **sr:** Ne koristiti ponovo; **mk:** Не употребувајте го повторно; **vi:** Không được tái sử dụng



en: Do not resterilize; **hr:** Nemojte ponovno sterilizirati; **sr:** Ne sterilisati ponovo; **mk:** Не стерилизирајте го повторно; **vi:** Không được tái tiệt trùng



en: Do not use if package is damaged and consult instructions for use; **hr:** Nemojte upotrebljavati ako je ambalaža oštećena i pročitajte upute za uporabu; **sr:** Ne koristiti ako je pakovanje oštećeno i pogledajte uputstvo za upotrebu; **mk:** Не употребувајте го ако е оштетена амбалажата и проверете во упатството за употреба; **vi:** Không sử dụng nếu bao bì bị hỏng và tham khảo hướng dẫn sử dụng

POST DILATATION LIMIT

en: Post dilatation limit; **hr:** Ograničenje naknadne dilatacije; **sr:** Ograničenje nakon dilatacije; **mk:** Граница по дилатација; **vi:** Giới hạn nong sau



en: Single sterile barrier system; **hr:** Jedinstveni sustav sterilne barijere; **sr:** Jednoslojan sistem sterilne barijere; **mk:** Единечен систем за стерилна бариера; **vi:** Hệ thống lớp bảo vệ vô trùng đơn



en: Single sterile barrier system with protective packaging outside; **hr:** Sustav jedne sterilne barijere sa zaštitnom vanjskom ambalažom; **sr:** Jednoslojan sistem sterilne barijere sa spoljnim zaštitnim pakovanjem; **mk:** Систем за единечна стерилна бариера со заштитно пакување однадвор; **vi:** Hệ thống lớp bảo vệ vô trùng đơn có bao bì bảo vệ bên ngoài



en: Keep away from sunlight; **hr:** Čuvati zaštićeno od sunčeve svetlosti; **sr:** Držite dalje od sunčeve svetlosti; **mk:** Чувајте го настрана од сончева светлина; **vi:** Không tiếp xúc với ánh nắng



en: Keep dry; **hr:** Čuvati na suhom; **sr:** Držite suvim; **mk:** Одржувајте го суво; **vi:** Giữ khô ráo



en: Inner diameter; **hr:** Unutarnji promjer; **sr:** Unutrašnji prečnik; **mk:** Внатрешен дијаметар; **vi:** Đường kính trong



en: Contains hazardous substances (CAS registry number); **hr:** Sadrži opasne tvari (broj CAS registra); **sr:** Sadrži opasne supstance (Broj u CAS registru); **mk:** Содржи опасни супстанции (Регистерски број на CAS); **vi:** Có chứa các chất nguy hiểm (số đăng ký CAS)



en: Contains or presence of; **hr:** Sadržava ili postoje tragovi; **sr:** Sadrži ili prisustvo; **mk:** Содржи или присуство на; **vi:** Có chứa hoặc có mặt



en: Contains a medicinal substance; **hr:** Sadrži lijekovitu tvar; **sr:** Sadrži lek; **mk:** Содржи лековита супстанција; **vi:** Có chứa dược chất



EXCURSIONS

en: Excursion limits permitted to temperature; **hr:** Ograničenja dopuštenog odstupanja temperature; **sr:** Dozvoljene granice temperaturnih odstupanja; **mk:** Граници на дозволени отстапки од температурата; **vi:** Giới hạn thay đổi nhiệt độ cho phép



en: Temperature; **hr:** Temperatura; **sr:** Temperatura; **mk:** Температура; **vi:** Nhiệt độ



en: UK Responsible Person; **hr:** Odgovorna osoba za UK; **sr:** Ovlašćeno lice za UK; **mk:** Одговорно лице за Обединетото Кралство; **vi:** Người đại diện Phụ trách tại Vương quốc Anh

XIENCE PRO™ S

Sustav koronarnog stenta s elucijom everolimusa

INFORMACIJE ZA OSOBE KOJE PROPISUJU LIJEKOVE

Sadržaj

1.0	OPIS UREĐAJA
	Tablica 1-1: Naziv i veličine proizvoda
	Tablica 1-2: Sastav stenta i presvlake koronarnih stentova s elucijom everolimusa XIENCE PRO ^S
	Tablica 1-3: Specifikacije uređaja <i>in vitro</i>
2.0	INDIKACIJE
3.0	NAMJENA
4.0	KORISNICI I OBUKA KORISNIKA
5.0	KLINIČKA KORIST
6.0	KONTRAINDIKACIJE
7.0	OČEKIVANI RADNI VJEK UREĐAJA
8.0	UPOZORENJA
9.0	OGRAĐENOST
10.0	MJERE OPREZA
10.1	Rukovanje stentom
10.2	Postavljanje stenta
10.3	Uporaba u kombinaciji s drugim postupcima
10.4	Vađenje stenta/sustava
10.5	Nakon implantacije
10.6	Uporaba u posebnim populacijama
10.6.1	Trudnoća
10.6.2	Laktacija
10.6.3	Primjena u djece
10.7	Međudjelovanje lijekova
10.7.1	Međudjelovanje s lijekovima ili drugim tvarima
10.7.2	Potencijal imunosupresije
10.7.3	Potencijal porasta lipida
10.7.4	Trudnoća
10.7.5	Laktacija
10.8	Karcinogenost, genotoksičnost i reproduktivna toksičnost
10.9	Ograničene tvari
10.10	Sigurnosne informacije o snimanju magnetskom rezonancijom (MR)
11.0	POTENCIJALNI ŠTETNI DOGAĐAJI
12.0	PRILJAVLJIVANJE ŠTETNIH DOGAĐAJA
13.0	SAŽETAK O SIGURNOSTI I KLINIČKOJ UČINKOVITOSTI
14.0	ODABIR I LIJEČENJE BOLESNIKA
14.1	Individualizacija liječenja
15.0	PODACI O KLINIČKOJ UPORABI
15.1	Pregled prije uporabe
15.2	Potreban materijal
15.3	Priprema
15.3.1	Uklanjanje ambalaže
15.3.2	Ispiranje lumena žice vodilje
15.3.3	Priprema sustava za dostavu
15.4	Postupak dostave
15.5	Postupak postavljanja
15.6	Postupak vađenja
15.7	Dilatacija segmenata stenta nakon postavljanja
15.8	Kartica implantata bolesnika
16.0	KLINIČKA ISPITIVANJA SKUPINA SPIRIT I XIENCE
16.1	Klinička ispitivanja prije stavljanja na tržište
	Tablica 16.1-1: Oblici kliničkih ispitivanja skupine SPIRIT i XIENCE V (prije stavljanja na tržište)
	Tablica 16.1-2: Angiografski rezultati kliničkih ispitivanja skupine SPIRIT (prije stavljanja na tržište)
	Tablica 16.1-3: Glavni 1-godišnji klinički rezultati kliničkih ispitivanja skupine SPIRIT (prije stavljanja na tržište)
	Tablica 16.1-4: Glavni klinički rezultati kliničkih ispitivanja skupine SPIRIT od posljednjeg praćenja (prije stavljanja na tržište)
16.2	Klinička ispitivanja nakon stavljanja na tržište
	Tablica 16.2-1: Oblici kliničkih ispitivanja skupina SPIRIT i XIENCE V (nakon stavljanja na tržište)
	Tablica 16.2-2: Glavni klinički rezultati ispitivanja skupina SPIRIT i XIENCE V (nakon stavljanja na tržište)
16.3	Indikacija jednomjesečnog DAPT-a (u trajanju od barem 28 dana)
	Tablica 16.3-1: Rezultati primarnih i statistički značajnih sekundarnih ishoda – svi smrtni slučajevi / svi infarkti miokarda (MI) i krvarenja BARC 2 – 5 u razdoblju od 1 – 6 mjeseci u bolesnika koji su primali DAPT 1 mjesec
	Tablica 16.3-2: Analiza krvarenja BARC 3 – 5 stratificirana prema PS-u na temelju 1 – 6 mjeseci u bolesnika koji su primali DAPT 1 mjesec
	Tablica 16.3-3: Tromboza stenta na temelju 1 – 6 mjeseci u bolesnika koji su primali DAPT 1 mjesec (nestratificirana prema PS-u)
17.0	ISPORUKA

1.0 OPIS UREĐAJA

Sustav koronarnog stenta s elucijom everolimusa (EECSS) XIENCE PRO™ S medicinski je uređaj koji uključuje:

Prethodno sastavljeni stent od legure kobalta i kroma (CoCr) L-605 XIENCE PRO^S s dvama premazima, temeljnim premazom i premazom matrice lijeka. Sloj temeljnog premaza sastoji se od poli n-butil metakrilata (PBMA) koji je neaktivni polimer za poboljšanje adhezije između sloja stenta i matrice lijeka. Sloj matrice lijeka sastoji se od kopolimernog poliviniliden fluorid-ko-heksafluoropropilena (PVDF-HFP) pomiješanog s antiproliferativnim lijekom everolimusom.

Skupina proizvoda sastoji se od:

Tablica 1-1: Naziv i veličine proizvoda

Naziv proizvoda	Osnovni UDI-DI	Promjer stenta (mm)	Dužina stenta (mm)
XIENCE PRO ^S	8717648DES0001TC	2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25; 3,5; 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

Masa stenta od legure kobalta i kroma (CoCr) L-605, dostupna doza everolimusa i sadržaj PVDF-HFP-a i PBMA-a na stentu razlikuju se ovisno o veličini kako slijedi:

Tablica 1-2: Sastav stenta i presvlake koronarnih stentova s elucijom everolimusa XIENCE PRO^S

Promjer stenta (mm)	Dužina stenta (mm)	Masa stenta od legure kobalta i kroma L-605 (mg)	Doza lijeka (µg)	PVDF-HFP (µg)	PBMA (µg)
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	8	7,8	39	189	42
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	12	11,4	58	286	64
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	15	13,8	72	350	79
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	18	16,2	85	415	93
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	23	21,0	111	543	122
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	28	24,6	131	640	144
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	33	29,4	157	769	173
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	38	33,0	177	866	194
3,5; 4,0	8	11,1	53	261	59
3,5; 4,0	12	15,4	72	351	79
3,5; 4,0	15	20,6	99	485	109
3,5; 4,0	18	24,0	117	575	129
3,5; 4,0	23	29,2	145	709	159
3,5; 4,0	28	36,2	181	888	199
3,5; 4,0	33	41,3	209	1023	230
3,5; 4,0	38	46,5	236	1157	260

- Dvije rendgenski vidljive oznake smještene ispod balona pod fluoroskopijom pokazuju radnu dužinu balona i dužinu proširenog stenta.
- Dvije proksimalne oznake na osnovini sustava za dostavu (95 cm i 105 cm proksimalno od distalnog vrha) označavaju relativni položaj sustava za dostavu u odnosu na završetak brahijalnog ili femoralnog vodećeg katetera. Dužina radnog katetera iznosi 145 cm.
- Promjena boje osovine označava izlazno udubljenje žice vodilje.

Tablica 1-3: Specifikacije uređaja *in vitro*

Promjer stenta (mm)	Dužina stenta (mm)	* Kompatibilnost s najmanjim vodećim kateterom (ID)	** Nazivni tlak u stentu <i>in vitro</i>		Nazivni tlak pucanja (RBP)		Područje bez stenta (%)
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056 inča / 1,42 mm)	9	912	16	1621	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056 inča / 1,42 mm)	9	912	16	1621	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056 inča / 1,42 mm)	9	912	16	1621	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056 inča / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056 inča / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056 inča / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056 inča / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	84
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (0,056 inča / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86

* Pogledajte specifikacije pojedinačnih proizvođača za informacije o ekvivalentu u frenchima (F).

** Zajamčite potpuno postavljanje stenta (pogledajte *odjeljak 15.5 Postupak postavljanja*). Tlakovi postavljanja trebaju se temeljiti na značajkama lezije.

2.0 INDIKACIJE

Sustav koronarnog stenta s elucijom everolimusa XIENCE PRO™ S indiciran je za poboljšanje promjera lumena koronarne arterije u sljedećim slučajevima:

- Bolesnici sa simptomatskom ishemijskom bolesti srca zbog diskretnih *de novo* prirodnih lezija koronarne arterije.
- Za obnavljanje koronarnog protoka u bolesnika koji imaju akutni infarkt miokarda, a koji se jave u roku od 12 sati od pojave simptoma.
- Za liječenje bolesnika s istodobnim dijabetesom, akutnim koronarnim sindromom, dvostrukim lezijama u žilama (dvije lezije u dvjema različitim epikardijalnim žilama), lezijama unutar malih koronarnih žila, lezijama kod kojih liječenje rezultira zatvaranjem bočnih ograna (lezije s bočnim ograncima < 2 mm u promjeru ili ostijalna stenoza < 50 %), za liječenje starijih bolesnika (dob ≥ 65 godina) i za liječenje muškaraca i žena.
- Za liječenje bolesnika s visokim rizikom od krvarenja (HBR) pod dvojnog antitrombotičnom terapijom (DAPT) u trajanju od barem 28 dana.
- Za liječenje bolesnika koji imaju restenozu u stentu u lezijama koronarnih arterija, kronične lezije potpuno zatvorenih koronarnih arterija (definirane kao lezije koronarnih arterija s TIMI protokom 0 i trajanjem dužim od 3 mjeseca) i lezije na bifurkaciji koronarne arterije.

U svim slučajevima dužina liječene lezije mora biti manja od nazivne dužine stenta (8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm, 33 mm ili 38 mm) uz promjer referentne žile od ≥ 2,00 mm i ≤ 4,25 mm.

3.0 NAMJENA

Sustav koronarnog stenta s elucijom everolimusa XIENCE PRO™ S namijenjen je za poboljšanje promjera lumena koronarne arterije.

4.0 KORISNICI I OBUKA KORISNIKA

Predviđeno je da ovaj uređaj upotrebljava interventni kardiolog / interventni radiolog / vaskularni kirurg ili drugi liječnik koji je obučan za kardiovaskularne intervencijske tehnike u laboratoriju za kateaterizaciju srca ili u kirurškoj ordinaciji, koristeći se opremom za snimanje uz primjenu perkutanih tehnika ili kirurškog reza za liječenje aterosklerotskog suženja koronarnih arterija.

5.0 KLINIČKA KORIST

U nastavku su navedene kliničke koristi sustava koronarnog stenta s elucijom everolimusa XIENCE PRO™ S u indikacijama za koronarnu intervenciju:

- Poboljšani ishodi revaskularizacijom u odnosu na liječenje.
- Poboljšani ishodi sa stentovima nove generacije s elucijom lijeka u odnosu na druge uređaje za perkutanu koronarnu intervenciju (PCI).
- Bez povećanja ishemijskog rizika te smanjenje rizika od velikog krvarenja (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] 3 – 5) uz kraći DAPT za populaciju s visokim rizikom od krvarenja.

6.0 KONTRAINDIKACIJE

Sustav koronarnog stenta s elucijom everolimusa XIENCE PRO™ S kontraindican je za uporabu u sljedećim slučajevima:

- U bolesnika s preosjetljivošću ili kontraindikacijom na everolimus ili strukturno srodne spojeve ili poznatom preosjetljivošću na komponente stenta (kobalt, krom, nikal, volfram, metakrilni polimer i fluoropolimer) ili s preosjetljivošću na kontrastno sredstvo.
- U bolesnika koji ne podnose, odnosno alergični su ili preosjetljivi na proceduralnu antikoagulaciju ili post-proceduralni antitrombotični režim.

7.0 OČEKIVANI RADNI VLIJEK UREĐAJA

Sustav koronarnog stenta s elucijom everolimusa XIENCE PRO™s medicinski je uređaj koji se ugrađuje radi poboljšanja promjera lumena koronarne arterije u djelomično ili potpuno začepljenim stenoznim koronarnim žilama (lezijs *de novo* ili žile s ponovljenim stenozama). Očekivani vijek trajanja sustava koronarnog stenta s elucijom everolimusa XIENCE PRO™s iznosi najmanje 10 godina.

Koronarni stentovi s elucijom everolimusa XIENCE PRO™s nisu predviđeni za uklanjanje nakon implantacije.

8.0 UPOZORENJA

- Koronarni stent s elucijom everolimusa XIENCE PRO™s i sustav za dostavu namijenjeni su samo za jednokratnu uporabu. Nemojte ponovno upotrebljavati, ponovno obradivati ni ponovno sterilizirati. Provjerite datum proizvoda „Upotrijebiti do“ na pakiranju. Ponovna uporaba, obrada ili sterilizacija mogu narušiti strukturu cjelovitost uređaja i/ili sustava za dostavu i/ili dovesti do kvara uređaja, što može rezultirati ozljedom, bolešću ili smrću bolesnika. Ponovna uporaba, ponovna obrada ili ponovna sterilizacija također mogu stvoriti rizik od kontaminacije uređaja i/ili dovesti do infekcije ili unakrsne infekcije bolesnika, uključujući, između ostalog, prijenos zaraznih bolesti s jednog bolesnika na drugog. Kontaminacija uređaja i/ili sustava za dostavu može dovesti do ozljede, bolesti ili smrti bolesnika.
- Nakon postupka treba se primjenjivati antitrombotična terapija (pogledajte [odjeljak 14.1. Individualizacija liječenja](#)).
- Ovaj proizvod ne smije se primjenjivati u bolesnika koji se vjerojatno neće držati preporučene antitrombotične terapije.
- Budući da su s uporabom ovog uređaja povezani rizici od nastanka tromboze stenta, vaskularnih komplikacija i/ili epizoda krvarenja, potreban je razborit odabir bolesnika.
- Ne preporučuje se liječenje bolesnika koji imaju leziju koja sprečava potpuno naphuavanje balona za angioplastiku.
- Koronarni stent s elucijom everolimusa XIENCE PRO™s obložen je everolimusom i polimerim premazom cijelom dužinom stenta i implantata.
- Distalni dijelovi i dijelovi u sredini uređaja, vrh i suženja balona obloženi su hidrofilnim premazom HYDROCOAT™.
- Pogledajte [odjeljak 15.3 Priprema](#) za dodatne informacije o tome kako pripremiti i upotrebljavati ovaj uređaj kako bi se osiguralo predviđeno djelovanje. Nepridržavanje upozorenja na ovaj najljepnici može dovesti do oštećenja presvlake uređaja, za što može biti potrebna intervencija ili uzrokovati ozbiljne štetne događaje.

9.0 OGRANIČENJA

Implantaciju stenta trebaju obavljati samo liječnici koji su prošli odgovarajuću obuku.

10.0 MJERE OPREZA

10.1 Rukovanje stentom

- Postavljanje stenta treba se izvoditi samo u centrima u kojima se može odmah izvesti hitni kirurški zahvat ugradnje premosnice koronarne arterije (CABG).
- Vrećica od folije nije sterilna barijera.** Unutarnja vrećica sa zaglavljem unutar vrećice od folije sterilna je barijera. **Samo se sadržaj unutarnje vrećice treba smatrati sterilnim.** Vanjska površina unutarnje vrećice **NJE** sterilna.
- Da bi se potvrdila sterilnost, uvjerite se da sterilna barijera unutarnjeg pakiranja nije otvorena ni oštećena prije uporabe.
- Vrhom vodećeg katetera treba oprezno upravljati tijekom dostave i postavljanja stenta te povlačenja balona. Prije izvlačenja sustava za dostavu stenta vizualno potvrdite potpuno ispuhavanje balona s pomoću fluoroskopije kako bi se izbjeglo pomicanje vodećeg katetera u krvnoj žili i naknadno oštećenje arterije.
- Posebna pažnja mora se obratiti na to da se ne rukuje stentom na balonu i da ga se ni na koji način ne remeti. To je najvažnije za vrijeme vođenja katetera iz ambalaže, postavljanja preko žice vodilje i uvođenja kroz adapter za zakretni hemostatski ventil ili čvoršite vodećeg katetera.
- Nemojte manipulirati stentom, nemojte ga dodirivati i nemojte rukovati njime** jer to može uzrokovati oštećenje presvlake, kontaminaciju ili odvajanje stenta od balona za dostavu.
- Izbjegavajte brisanje uređaja suhom gazom ili prekomjerno brisanje jer se time može oštetiti premaz.
- Izbjegavajte uporabu alkohola, antiseptičkih otopina ili drugih otapala za prethodno tretiranje uređaja jer to može prouzročiti nepredviđene promjene na premazu koje mogu utjecati na sigurnost i učinkovitost uređaja.
- Izbjegavajte namakanje koronarnog stenta s elucijom everolimusa XIENCE PRO™s. Pogledajte upute u [odjeljku 15.3.2 Ispiranje lumena žice vodilje](#).
- Upotrebljavajte samo prikladno sredstvo za naphuavanje balona. Ne upotrebljavajte zrak ni plinovita sredstva za naphuavanje balona jer to može uzrokovati neravnomjernu ispuhavanje i poteškoće s postavljanjem stenta. Ako se upotrebljava plinovito sredstvo i dođe do pucanja balona, postoji mogućnost zračne embolije i/ili ozljede krvene žile.
- Nakon uporabe ovaj uređaj, njegovu dodatnu opremu i ambalažu treba na odgovarajući način klasificirati za odlaganje (npr. biološka opasnost, oštri predmeti, neopasni otpad itd.) i pažljivo odložiti u otpad u skladu s postupcima ustanove i važećim zakonima i propisima.

10.2 Postavljanje stenta

- Upotrijebite vodeće katetere s lumenima veličine koja je prikladna za smještaj sustava za dostavu stenta.
- Sustav za dostavu ne priprema niti ga naprijed naphuajte prije postavljanja stenta ni na koji način osim kako je navedeno. Primijenite tehniku ispiranja balona opisanu u [odjeljku 15.3.3 Priprema sustava za dostavu](#).
- Kada se izvodi prethodna dilatacija, treba upotrijebiti balon odgovarajuće veličine. U suprotnom se mogu javiti veće poteškoće pri postavljanju stenta i može doći do proceduralnih komplikacija.
- Odluku o prethodnom širenju lezije balonom odgovarajuće veličine treba temeljiti na karakteristikama bolesnika i lezije. Pokazalo se da je izravno postavljanje stenta pri manje složenim koronarnim lezijama s prethodnim širenjem jednako učinkovito i sigurno kao postavljanje stenta uz prethodnu dilataciju za dužine uređaja od 28 mm u stvarnim uvjetima. Ako se izvrši prethodna dilatacija, ograničite njezinu dužinu PTCA balonom da bi se izbjeglo stvaranje područja ozljede krvene žile koje je izvan granica ugrađenog stenta.
- Ne izlažite sustav za dostavu negativnom tlaku dok ga uvodite u žilu. To može uzrokovati odvajanje stenta od balona.

- Ne okrećite kateter više od jednog (1) punog okretaja.
- Implantacija stenta može dovesti do disekcije krvene žile distalno i/ili proksimalno u odnosu na stent te može uzrokovati nakno zatvaranje / potpuno zatvaranje krvene žile za što može biti potrebna dodatna intervencija (kirurški zahvat ugradnje premosnice koronarne arterije (CABG), daljnja dilatacija, postavljanje dodatnih stentova ili drugo).
- Neprošireni stent može se uvući u vodeći kateter samo jednaput. Neprošireni stent ne bi se smio ponovno uvoditi u arteriju nakon što je uvučen natrag u vodeći kateter. Stent se ne smije naknadno pomakati prema unutra i van kroz distalni završetak vodećeg katetera jer se može oštetiti ili pomaknuti tijekom ponovnog uvlačenja u vodeći kateter.
- Ako se u bilo kojem trenutku tijekom vađenja nepostavljenog sustava koronarnog stenta osjeti otpor, slijedite korake opisane u [odjeljku 10.4 Vađenje stenta/sustava](#).
- Nemojte širiti stent ako nije ispravno postavljen u krvnoj žili. (pogledajte [odjeljak 14.4. Vađenje stenta/sustava](#)).
- Promjer naphanog balona sustava koji se upotrebljava za postavljanje stenta treba približno odgovarati promjeru krvene žile. Odabir prevelikog stenta može dovesti do rupture krvene žile. Kako biste osigurali potpuno širenje stenta, balon treba naphuti na minimalan nazivni tlak.
- Ne premašajte nazivni tlak pucanja (RBP) naveden na oznaci proizvoda. Pratite tlakove u balonu tijekom naphuavanja. Primjena tlakova viših od navedenih na oznaci proizvoda može dovesti do pucanja balona uz moguće oštećenje ili disekciju intime.
- Iako je balon sustava za dostavu stenta dovoljno jak da proširi stent bez puknuća, obodno puknuće balona distalno od stenta i prije potpunog širenja stenta moglo bi dovesti do toga da se balon prveže za stent, za što je potrebno kirurško uklanjanje. U slučaju puknuća balona, treba ga povući i, ako je potrebno, novi dilatacijski kateter zamijeniti preko žice vodilje kako bi se došlo do širenja stenta.
- Nemojte širiti stent preko granica naznačenih u [odjeljku 15.5 Postupak postavljanja](#).
- Naknadnu dilataciju, kada se ona obavlja, treba izvesti pod visokim tlakom s nepodudarnim balonom.
- Nedovoljno proširenje stenta može dovesti do njegova pomicanja. Treba voditi računa o tome da je stent pravilne veličine kako bi se osiguralo potpuni kontakt stenta sa stijenkom arterije nakon ispuhavanja balona. Treba poduzeti sve mjere kako bi se osiguralo da je stent dovoljno proširen. Pogledajte [odjeljak 15.0 Podaci o kliničkoj uporabi](#).
- Postavljanjem stenta može se narušiti prohodnost bočnih ograna.
- Postupci dohvaćanja stenta (uporaba dodatnih žica, žičanih ometi i/ili pinceta) mogu dovesti do dodatne traume koronarne vaskulature i/ili vaskularnog mjesta pristupa. Komplikacije mogu obuhvaćati krvarenje, nastanak hematoma ili pseudoaneurizmu.
- Pri liječenju višestrukih lezija u istoj krvnoj žili, naprijere postavite stent na distalnu leziju, a potom na proksimalnu leziju. Tim redoslijedom postavljanja stentova uklanjanje se potreba prolaženja kroz proksimalni stent tijekom postavljanja distalnog stenta i smanjenje vjerojatnosti oštećenja ili pomicanja proksimalnog stenta.
- Osigurajte da područje sa stentom pokriva cijelo mjesto lezije/disekcije i da ne postoje praznine između stentova.
- Kada je potrebno više stentova s elucijom lijeka, treba primjenjivati samo stentove sličnog sastava materijala (npr. sustave koronarnih stentova s elucijom everolimusa XIENCE™ s identičnom podlogom stenta od kobalta i kroma te identičnom polimerom presvlakom s elucijom lijeka). Pri procjenjivanju potencijalno međudjelovanje s ostalim stentovima s elucijom lijeka ili obloženim stentovima i treba se izbjegavati. Postavljanjem više stentova od različitih metala u međusoban kontakt se može povećati potencijal za koroziju *in vivo*, iako testiranje korozije *in vitro* uporabom stenta od legure L-605 CoCr u kombinaciji sa stentom od legure nehrđajućeg čelika 316L nije povećalo koroziju.
- Mjera u kojoj je bolesnik izložen lijeku i polimeru izravno je povezana s brojem implantiranih stentova. Bolesniku se mogu ugraditi do četiri stenta XIENCE PRO^S ili druga koronarna stenta s elucijom everolimusa iz skupine stentova XIENCE (odnosno XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Xpedition™, XIENCE Alpine™, XIENCE Sierra™ i XIENCE Skypoint™) ≤ 38 mm, ovisno o broju liječenih krvnih žila i dužini lezije. Bolesnicima kojima se ugrađuju stentovi po hitnom postupku ugraditi će se i dodatni stentovi iz skupine XIENCE. Zbog primjene više stentova iz skupine XIENCE bolesnik prima veće količine lijeka i polimera.
- Nisu utvrđene sigurnost i učinkovitost stentova XIENCE PRO^S u bolesnika s prethodnom brahterapijom ciljne lezije ili uporabom brahterapije za restenozu na mjestu liječenom stentovima XIENCE PRO^S. I vaskularna brahterapija i implantirani stent XIENCE PRO^S mijenjaju preoblikovanje arterija. Nije poznat potencijalni kombinirani učinak na preoblikovanje arterija ovim dvama liječenjima.

10.3 Uporaba u kombinaciji s drugim postupcima

- Iako priprema krvnih žila u složenim lezijama može uključivati uporabu raznih mehaničkih uređaja za aterektomiju, u kliničkim ispitivanjima nisu utvrđene sigurnost i učinkovitost stentova XIENCE PRO^S uz uporabu bilo kojih mehaničkih uređaja za aterektomiju (usmjerenih aterektomijskih katetera, rotirajućih aterektomijskih katetera) ili katetera za lasersku angioplastiku.

10.4 Vađenje stenta/sustava

- Vađenje sustava za dostavu stenta prije postavljanja stenta:**
 - Ako prije postavljanja treba ukloniti sustav stenta, provjerite je li vodeći kateter postavljen koaksijalno u odnosu na sustav za dostavu stenta i oprezno povucite sustav za dostavu stenta u vodeći kateter. Ako u bilo kojem trenutku pri povlačenju stenta u vodeći kateter osjetite neobičan otpor, sustav za dostavu stenta i vodeći kateter treba izvaditi kao jednu jedinicu. To bi trebalo učiniti pod izravnim praćenjem s pomoću fluoroskopije.
- Povlačenje sustava za dostavu stenta / postdilatacijskog balona iz postavljenog stenta:**
 - Ispuštite balon povlačenjem da dobijete negativan tlak na uređaju za naphuavanje. Za ispuhavanje većih i dužih balona treba te više vremena (do 30 sekundi) nego za manje i kraće balone. Provjerite ispuhavanje balona pod fluoroskopijom i pričekaite još 10 – 15 sekundi.
 - Postavite uređaj za naphuavanje na „negativan“ ili „neutralan“ tlak.
 - Stabilizirajte položaj vodećeg katetera i učvrstite ga. Održavajte položaj žice vodilje preko segmenta stenta.
 - Nježno uklonite sustav za dostavu stenta / postdilatacijski balon usporenim i stabilnim pritiskom.
 - Pritegnite zakretni hemostatski ventil.

Napomene:

- Ako tijekom povlačenja katetera iz postavljenog stenta nailazite na otpor, učinite sljedeće korake za bolje ponovno umatanje balona:
 - Ponovo naphuajte balon do nazivnog tlaka, ispuštite i promijenite tlak u neutralni.
 - Ponovite prethodno opisane korake od 1. do 5.
- Nakon uspješnog povlačenja balona iz postavljenog stenta izvucite cijeli sustav kao jednu jedinicu ako u bilo kojem trenutku prilikom povlačenja sustava za dostavu stenta ili postdilatacijskog balona u vodeći kateter osjetite bilo kakav otpor.
- Nepridržavanje tih koraka i/ili primjena prekomjerne sile na sustav za dostavu potencijalno može dovesti do gubitka ili oštećenja stenta i/ili komponenti sustava za dostavu.
- Ako je potrebno zadržati položaj žice vodilje za sljedeći pristup arteriji/lezijs, ostavite žicu vodilju na mjestu i izvadite sve ostale komponente sustava.

10.5 Nakon implantacije

- Ako kroz novopostavljeni stent treba proći žica vodilja, balon, sustav za dostavu ili kateteri za optičko snimanje, pazite da ne narušite geometriju stenta.
- Zbog kasnije restenozne možda će trebati ponoviti dilatiranje segmenta arterije u kojem se nalazi stent. Dugoročni ishod nakon višestruke dilatacije stentova trenutno nije poznat.
- Ako bolesnika treba snimati, pogledajte [odjeljak 10.10 Sigurnosne informacije o snimanju magnetskom rezonancijom \(MR\)](#).

10.6 Uporaba u posebnim populacijama

10.6.1 Trudnoća

Kategorija trudnoće C: pogledajte [odjeljak 10.7.4 Trudnoća](#). Ne postoje odgovarajuća ispitivanja povezana s everolimusom ili stentom XIENCE PRO^S u trudnica. Nisu ispitani učinci na razvoj fetusa¹.

Ovaj proizvod nije ispitivan u trudnica ili muškaraca koji namjeravaju imati djecu. Stent XIENCE PRO^S treba upotrijebiti u trudnica samo ako potencijalne prednosti stenta nadilaze potencijalne rizike.

10.6.2 Laktacija

Pogledajte [odjeljak 10.7.5 Laktacija](#). Nije poznato dopijeva li everolimus u ljudsko mlijeko. Treba odlučiti hoće li se prestati s dojenjem prije implantacije stenta s obzirom na važnost stenta za majku.

10.6.3 Primjena u djece

Sigurnost i učinkovitost koronarnog stenta s elucijom everolimusa XIENCE PRO^S u pedijatrijskih ispitanika nisu utvrđene.

10.7 Medudjelovanje lijekova

10.7.1 Medudjelovanje s lijekovima ili drugim tvarima

Everolimus se opsežno metabolizira s pomoću citokroma P4503A4 (CYP3A4) u jetri, a u određenoj mjeri i u stjenici crijeva te je podloga za protutransporter P-glikoprotein (Pgp). Stoga na apsorpciju i naknadnu eliminaciju everolimusa mogu utjecati lijekovi koji utječu i na CYP3A4 i Pgp. Poznato je da nekoliko lijekova utječe na metabolizam everolimusa, a mogu se pojaviti i druga međudjelovanja s lijekovima.

Službena ispitivanja međudjelovanja lijekova nisu provedena sa stentom XIENCE PRO^S zbog ograničene izloženosti everolimusu koji je eluiran iz stenta. Stoga valja obratiti pažnju na mogućnost sistemskog i lokalnog međudjelovanja lijekova u stjenici krvene žile prilikom odlučivanja o postavljanju stenta XIENCE PRO^S u bolesnika koji uzima lijek s poznatom interakcijom s everolimusom ili prilikom odlučivanja o počinjanju terapije takvim lijekom u bolesnika koji je nedavno dobio stent XIENCE PRO^S.

Kada se propiše kao oralni lijek, everolimus može međusobno djelovati sa sljedećim lijekovima ili iranom, uključujući, između ostalog:

- inhibitore CYP3A4 / P-glikoproteina izozima
 - lijekove protiv gljivičnih oboljenja (npr. flukonazol, ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, vorikonazol)
 - makrolidne antibiotike (npr. eritromicin, klaritromicin, telitromicin)
 - bloktore kalcijevih kanala (npr. verapamil, nikardipin, diltiazem)
 - inhibitore proteaze (npr. ritonavir, atazanavir, sakvinavir, darunavir, indinavir, neflavinir, amprenavir, fosamprenavir)
- drugi tvari (npr. ciklosporin, nefazodon, cisaprid, metoklopramid, bromokriptin, cimetidin, danazol, sildenafili, terfenadin, astemizol, sok od greipa / grejp, digoksin)
- induktore CYP3A4 / P-glikoproteina izozima
 - antibiotike (npr. rifampin, rifabutin, ciprofloksacin, ofloksacin)
 - antikonvulzive (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin)
 - nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (npr. efavirenz, nevirapin)
 - glukokortikoida (npr. deksametazon, prednizon, prednizolon)
 - inhibitore HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatin, lovastatin)
 - druge tvari (npr. kantarijon)

Detaljne informacije o međudjelovanju lijekova potražite na najnovijoj oznaci za lijek everolimus¹.

10.7.2 Potencijal imunosupresije

Everolimus, aktivni sastojak stenta XIENCE PRO^S, imunosupresivno je sredstvo. Imunosupresija nije zabilježena u kliničkim ispitivanjima skupina SPIRIT i XIENCE. Međutim, u bolesnika kojima se istodobno ugradi nekoliko stentova XIENCE PRO^S moguće je da se sistemske koncentracije everolimusa privremeno približe imunosupresivnim razinama, osobito u bolesnika koji imaju i insuficijenciju jetre ili koji uzimaju lijekove koji inhibiraju CYP3A4 ili P-glikoprotein. Stoga treba razmotriti primjenu u bolesnika koji uzimaju druga imunosupresivna sredstva ili u kojih postoji rizik od imunosupresije.

10.7.3 Potencijal porasta lipida

Oralna primjena everolimusa prilikom transplantacije bubrega i u bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica bila je povezana s povišenim razinama serumskog kolesterola i triglicerida, za što je u nekim slučajevima bilo potrebno liječenje. Učinak je bio vidljiv i pri niskoj i pri visokoj dozi proizvedene oralne terapije na način povezan s dozom. Kada se upotrebljava u skladu s indikacijama za uporabu, očekuje se da će izloženost sustavnim koncentracijama everolimusa iz stenta XIENCE PRO^S biti znatno manja u odnosu

¹ Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) za UK Certican¹, SmPC za UK Afinitor¹, SmPC za UK Votubia¹, američka oznaka Afinitor¹ i američka oznaka Zortress¹. Najnovije verzije tih sažetaka opisa svojstava lijeka (SmPC) / oznaka potražite na internetskim stranicama www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu i www.fda.gov.

na izloženost koncentraciji koju obično dobivaju bolesnici s transplantatom. Povišene razine serumskog kolesterola i triglicerida nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima skupina SPIRIT i XIENCE. Oralna primjena everolimusa u kombinaciji s ciklosporinom povezana je s povećanim oralnom serumskog kolesterola i triglicerida.

10.7.4 Trudnoća

Kategorija trudnoće C: ne postoje odgovarajuća ispitivanja povezana s everolimusom ili stentom XIENCE PRO^S u trudnica.

Nisu ispitani učinci na razvoj fetusa¹. Učinci sličnog stenta XIENCE V na prenatalni i postnatalni razvoj štakora nisu se razlikovali od kontrolnih skupina (pogledajte odjeljak 10.8. Karcinogenost, genotoksičnost i reproduktivna toksičnost). Kada se daje životinjama u oralnim dozama od 0,1 mg/kg ili više, everolimus je pokazao učinke reproduktivne toksičnosti, uključujući toksičnost za embrije i fetotoksičnost.

Preporučuje se da se prije implantiranja stenta XIENCE PRO^S počnu uzimati učinkovita kontracepcija i da se ona nastavi uzimati do godinu dana nakon implantacije. Iako ne postoje kontraindikacije, rizici i učinci na reprodukciju u ovom trenutku nisu poznati¹.

10.7.5 Laktacija

Nije poznato dospijeva li everolimus u ljudsko mlijeko. Farmakokinetički profil i profil sigurnosti everolimusa nisu utvrđeni u dojenčadi. Slijedom toga, majke treba informirati o potencijalnim ozbiljnim štetnim reakcijama na everolimus u dojenčadi. Prije implantacije stenta XIENCE PRO^S treba donijeti odluku o tome treba li prekinuti dojenje ili provesti alternativni postupak.

10.8 Karcinogenost, genotoksičnost i reproduktivna toksičnost

Karcinogenost, genotoksičnost i reproduktivna toksičnost stenta XIENCE PRO^S nisu procijenjene, međutim, dugotrajna ispitivanja karcinogenosti i teratologije provedena su sa sličnim stentom XIENCE V. Rezultati ispitivanja sa stentom XIENCE V, kako je opisano u nastavku, primjenjivi su na sustav koronarnog stenta s elucijom everolimusa XIENCE PRO^S zbog sličnog dizajna stenta, materijala sustava za dostavu i identične tehnologije prevlake stenta.

Provedeno je ispitivanje karcinogenosti u trajanju od 26 tjedana kako bi se procijenio karcinogeni potencijal stentova XIENCE V nakon supkutane implantacije u transgenih miševa. Tijekom ispitivanja nije bilo abnormalnih kliničkih opažanja koja su ukazivala na karcinogeni učinak ispitivane skupine (stent XIENCE V). Ispitna skupina nije pokazala povećanu učestalost neoplastičnih lezija u usporedbi s negativnom kontrolnom skupinom. Međutim, pozitivna kontrolna i eksperimentalna pozitivna kontrolna skupina pokazale su značajan porast učestalosti neoplastičnih lezija u usporedbi s ispitnom ili negativnom kontrolnom skupinom. Na temelju rezultata ovog ispitivanja čini se da stent XIENCE V nije karcergenog kada se implantira u transgene miševe tijekom 26 tjedana.

Ispitivanja genotoksičnosti provedena su na stentu XIENCE V u stanicama sisavaca i bakterijama. Ta su ispitivanja uključivala genske mutacije u bakterijama (Amesov test), genske mutacije u stanicama sisavaca (kromosomska aberacija), test za klastogenost u stanicama sisavaca i mikronukleusni test eritrocita sisavaca. Na temelju rezultata ovih ispitivanja stent XIENCE V nije genotoksičan.

Uz to, provedeno je ispitivanje reproduktivne toksičnosti (teratologija) na ženama štakora Sprague-Dawley. Stent XIENCE V nije utjecao na plodnost ili reproduktivnu sposobnost ženki štakora Sprague-Dawley. Nije bilo statističke razlike između ispitivanog predmeta (stent XIENCE V) i kontrolnog sustava u pogledu bilo kojeg od procijenjenih parametara. Ispitivni predmet nije imao utjecaja na veličinu legla i nije uzrokovao porast smrtnosti *in utero*. Nadalje, stent XIENCE V nije uzrokovao reproduktivnu toksičnost potomstva u ovom ispitivanju.

10.9 Ograničene tvari

Jedna komponenta ovog uređaja ili više njih sadržavaju sljedeće tvari koje su definirane kao kancerogene, mutagene ili reproduktivno toksične tvari klase 1B u koncentraciji većoj od 0,1 % masenog udjela:

kobalt; Chemical Abstracts Service (CAS) br. 7440-48-4; EC br. 231-158-0.

Suvremenim znanstvenim istraživanjima dokazano je da medicinski uređaji izrađeni od legura kobalta i legura nehrđajućeg čelika koje sadržavaju kobalt ne pridonose povećanom riziku od raka ili štetnih posljedica za reproduktivni sustav.

10.10 Sigurnosne informacije o snimanjima magnetskom rezonancijom (MR)

Nekliničkim ispitivanjima utvrđeno je da je stent XIENCE PRO^S, u pojedinačnim konfiguracijama i konfiguracijama s preklapanjem do dužine 71 mm, siguran za uporabu u okolini s MR-om pod određenim uvjetima. Bolesnika s ovim uređajem može se snimati u sustavu MR-a pod sljedećim uvjetima:

- statičko magnetsko polje jakosti 1,5 tesla ili 3 tesla
- maksimalna brzina porasta gradijenta od 200 T/m/s po osi
- maksimalni prostorni gradijent polja od 3000 gauss/cm (30 T/m)
- maksimalna prosječna stopa apsorpcije za cijelo tijelo (SAR) koju je prijavio sustav MR-a iznosi 2,0 W/kg (normalan način rada)

U prethodno opisanim uvjetima snimanja očekuje se da će stent XIENCE PRO^S proizvesti maksimalan porast temperature niži od 4,5 °C nakon 15 minuta kontinuiranog snimanja.

U nekliničkom ispitivanju artefakt slike koji uzrokuje uređaj proteže se otprilike 6 mm od stenta XIENCE PRO^S kada je snimljen gradijentnom echo ili spin echo pulsnom sekvencom i sustavom MR-a jakosti 3 tesla.

Stent XIENCE PRO^S u takvom okruženju snimanja magnetskom rezonancijom (MR) ne bi se trebao pomicati. Nekliničko ispitivanje pri jakosti polja većoj od 3 tesla nije provedeno za procjenu pomicanja ili zagrijavanja stenta. Snimanje MR-om pri 1,5 ili 3 tesla može se izvršiti odmah nakon implantacije stenta XIENCE PRO^S.

11.0 POTENCIJALNI ŠTETNI DOGAĐAJI

Štetni događaji koji mogu biti povezani s postupcima liječenja perkutanom koronarnom intervencijom (PCI) i uporabom stenta u nativnim koronarnim arterijama mogu između ostalog uključivati sljedeće:

- alergijsku reakciju ili preosjetljivost na lateks, kontrastno sredstvo, anesteziju, materijale uređaja (kobalt, krom, nikal, volfram, metakrilni polimer i fluoropolimer) te reakcije lijeka na everolimus, antikoagulaciju ili antitrombotične lijekove
- komplikacije krvotoknog pristupa za koje može biti potrebna transfuzija ili popravak krvne žile, uključujući:
 - o reakcije na mjestu katetera
 - o krvarenje (ekhimozu, curenje, hematom, hemoragija, retroperitonealna hemoragija)

- o arteriovensku fistulu, pseudoaneurizmu, aneurizmu, disekciju, perforaciju/rupturu
- o emboliju (zrak, tkivo, plak, trombotski materijal ili uređaj)
- o ozljedu perifernog žilca
- o perifernu ishemiju
- komplikacije koronarne arterije za koje može biti potrebna dodatna intervencija, uključujući:
 - o potpunu okluziju ili naglo začepljenje
 - o arteriovensku fistulu, pseudoaneurizmu, aneurizmu, disekciju, perforaciju/rupturu
 - o prolaps tkiva / micanje plaka
 - o emboliju (zrak, tkivo, plak, trombotski materijal ili uređaj)
 - o koronarnu trombozu ili trombozu stenta (akutnu, subakutnu, kasnu, vrlo kasnu)
 - o stenozu ili restenozu
- perikardijalne komplikacije za koje može biti potrebna dodatna intervencija, uključujući:
 - o tamponadu srca
 - o perikardijalni izljev
 - o perikarditis
- srčane aritmije (uključujući nespecifične poremećaje provođenja, atrijske i ventrikularne aritmije)
- ishemijska stanja srca, uključujući:
 - o ishemiju miokarda
 - o infarkt miokarda (uključujući akutni)
 - o spazam koronarne arterije
 - o nestabilnu ili stabilnu anginu pectoris
- moždani udar / cerebrovaskularni insult (CVA) i prolazni ishemijski napad (TIA)
- zatajenje organa sustava:
 - o kardiorespiratorni arrest
 - o zatajenje srca
 - o kardiolupomnalno zatajenje (uključujući plućni edem)
 - o bužurnu insuficijenciju / zatajenje bubrega
 - o šok
- krvarenje
- poremećaje krvnih stanica (uključujući trombocitopeniju induciranu heparinom [HIT])
- hipotenziju/hipertenziju
- infekciju
- mučninu i povraćanje
- palpitacije, vrtoglavicu i sinkopu
- bol u prsima
- vrućicu
- bol
- smrt

Štetni događaji povezani s dnevnom oralnom primjenom everolimusa u dozama koje se kreću od 1,5 mg do 10 mg dnevno mogu se naći u Sažetku opisa svojstava lijeka (SmPC) i naljepnicama za lijek¹. Rizici opisani u nastavku uključuju očekivane štetne događaje relevantne za srčanu populaciju navedenu u kontraindikacijama, upozorenjima i odjeljcima o mjerama opreza na naljepnicama za everolimus / u sažecima opisa svojstava lijeka (SmPC) i/ili opažene u postotku $\geq 10\%$ u kliničkim ispitivanjima s oralnom primjenom everolimusa za različite indikacije. Detaljnije informacije i rjeđe štetne događaje pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka (SmPC) i na naljepnicama¹:

- bol u trahu
- anemija
- angioedem (povećani rizik uz istodobnu primjenu inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima [ACE])
- arterijske trombotički događaji
- krvarenje i koagulopatija (uključujući hemolitički uremički sindrom [HUS], trombotičnu trombocitopeničnu purpuru [TTP] i trombotičku mikroangiopatiju – povećani rizik uz istodobnu primjenu ciklosporina)
- konstipacija
- kašalj
- šećerna bolest
- proljev
- dispneja
- toksičnost za embrije i fetus
- eritem
- eritroderma
- glavobolja
- tromboza jetrene arterije (HAT)
- poremećaji jetre (uključujući hepatitis i žuticu)
- preosjetljivost na djelatnu tvar everolimus ili na druge derivate rapamicina
- hipertenzija
- infekcija (bakterijske, gljivične, virusne ili protozojske infekcije, uključujući infekcije s oportunističkim patogenima); nefropatija povezana s Polymia virusom (PVAN), progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) povezana s virusom JC, fatalne infekcije i sepsa zabilježeni su u bolesnika liječenih oralnim everolimusom
- arterijska i venska tromboza bubrega
- promjene u laboratorijskim testovima (povišenje serumskog kreatinina, proteinurija, hipokalemija, hiperkalemija, hiperkalcemija, dislipidemija, uključujući hiperkolesterolemiju i hipertrigliceridemiju, testovi abnormalne funkcije jetre, smanjenje hemoglobina, limfocita, neutrofila i trombocita)
- limfom i rak kože
- neplodnost u muškaraca
- neredovnost menstruacije
- mučnina
- nefrotoksičnost (u kombinaciji s ciklosporinom)
- neinfektivni pneumonitis (uključujući i intersticijsku plućnu bolest)
- oralne ulceracije
- bol
- pankreatitis
- perikardijalni izljev
- periferni edem
- pleuralni izljev

- upala pluća
- vrućica
- osip
- zatajenje bubrega
- infekcija gornjih dišnih putova
- infekcija mokraćnih puteva
- venska tromboembolija
- povraćanje
- komplikacije pri zacjeljivanju rana (uključujući infekcije rana i limfocelo)

12.0 PRIJAVLJIVANJE ŠTETNIH DOGAĐAJA

Korisnik i/ili bolesnik trebaju proizvođaču i nadležnom tijelu europske države članice u kojoj korisnik i/ili bolesnik žive prijaviti svaki ozbiljan štetni događaj do kojeg dođe u vezi sa sustavom koronarnog stenta s elucijom everolimusa XIENCE PRO[™]-S.

13.0 SAŽETAK O SIGURNOSNOJ I KLINIČKOJ UČINKOVITOSTI

Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) za ovaj uređaj dostupan je na mrežnoj stranici <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Potražite uređaj temeljem osnovnog UDI-Di iz tablice 1-1. Ovo je internetska stranica SSCP-a nakon pokretanja Europske baze podataka za medicinske proizvode (EUDAMED).

14.0 ODABIR I LIJEČENJE BOLESNIKA

14.1 Individualizacija liječenja

Za svakog bolesnika treba razmotriti gore navedene rizike i prednosti prije uporabe uređaja iz skupine ECSS-a XIENCE[™]. Faktori odabira bolesnika koji se trebaju procijeniti trebaju uključivati prosudbu o riziku antitrombotične terapije. Posebno treba paziti na bolesnike s nedavno aktivnim gastritisom ili bolesti peptičkog ulkusa.

Antitrombotični lijekovi trebaju se primjenjivati u kombinaciji sa ECSS-om XIENCE prema smjernicama udruženja American College of Cardiology, American Heart Association i Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (ACC/AHA/SCAI) te smjernicama društva European Society of Cardiology (ESC). Liječnici trebaju upotrebljavati podatke iz velikog broja kliničkih dokaza za stentove XIENCE, zajedno s trenutnačnom literaturom o stentovima s elucijom lijeka, trenutnačnim smjernicama i specifičnim potrebama pojedinih bolesnika kako bi odredili specifični antitrombotični/antikoagulacijski režim koji će se primjenjivati na njihove bolesnike u općoj praksi.

Treba slijediti najnovije preporučene smjernice za prekid dvojne antitrombotične terapije (DAPT-a). Odluka o obustavi ili prekidu DAPT-a odgovornost je liječnika koji mora uzeti u obzir stanje pojedinog bolesnika. U slučaju da je nepredviđena obustava ili prekid DAPT-a nužan u bilo kojem trenutku jedan mjesec nakon implantacije koronarnog stenta XIENCE, dvogodišnji podaci iz kliničkih ispitivanja koronarnog stenta XIENCE pokazuju niske stope tromboze stenta, dok povećani rizik od tromboze stenta nije zabilježen. Uz to, skupina stentova XIENCE pokazala je niske stope tromboze stenta u razdoblju od 1 – 6 mjeseci u bolesnika s visokim rizikom od krvarenja s 1-mjesečnim (u trajanju od barem 28 dana) trajanjem DAPT-a nakon perkutane koronarne intervencije.

Vrlo je važno da se bolesnik pridržava preporuka u vezi s antitrombotičnom terapijom nakon postupka. Premani prekid propisanih antitrombotičnih lijekova može rezultirati većim rizikom od tromboze, infarkta miokarda ili smrti. Prije perkutane koronarne intervencije, ako se predviđa kirurški ili stomatološki zahvat za koji je potreban rani prekid antitrombotičnog liječenja, intervencijom liječnik i bolesnik moraju pažljivo razmotriti jesu li stent s elucijom lijeka i pripadajuće preporučene antitrombotično liječenje odgovarajući izbor za perkutanu koronarnu intervenciju. Ako je nakon perkutane koronarne intervencije preporučen kirurški ili stomatološki zahvat, moraju se odmjeriti rizici i prednosti postupka u odnosu na moguću rizik povezan s preuranjenom obustavom antitrombotične terapije.

Bolesnike koji trebaju preuranjeni prekid antitrombotičnog liječenja koje je sekundarno značajnom aktivnom krvarenju treba pažljivo pratiti radi srčanih događaja, a kada se stabiliziraju, trebaju ponovno primiti svoju antitrombotičnu terapiju što je prije moguće prema nahođenju liječnika.

15.0 PODACI O KLINIČKOJ UPORABI

15.1 Pregled prije uporabe

1. Pažljivo pregledajte sterilno pakiranje prije otvaranja i provjerite je li sterilna barijera oštećena. Zabrana je uporaba ako je ugrožena cjelovitost sterilnog pakiranja.
2. Zabrana je uporaba nakon datuma „Upotrijebiti do“.
3. Otvorite vrećicu od folije i izvadite unutarnju vrećicu.
- Napomena:** vanjski dio unutarnje vrećice NIJE sterilan. Otvorite unutarnju vrećicu i dodajte ili ispusite proizvod u sterilno polje primjenom aseptičke tehnike.
4. Prije uporabe ECSS-a XIENCE PRO[™]-S oprezno izvadite sustav iz pakiranja i provjerite ima li na njemu znakova savijanja, iskrivljenja ili drugih oštećenja. Uvjerite se da se stent ne proteže izvan rendgenski vidljivih oznaka na balonu. Zabrana je uporaba ako pronađete ikakva oštećenja. Nemojte pomicati stent, nemojte ga dodirivati i nemojte rukovati njime jer to može uzrokovati oštećenje prevlake, kontaminaciju ili odvajanje stenta od balona za dostavu.

Napomena: u svakom trenutku tijekom uporabe ECSS-a XIENCE PRO^S, ako je proksimalna osovina od nehrđajućeg čelika savijena ili vrnuta, nemojte nastaviti upotrebljavati kateter.

15.2 Potreban materijal

- odgovarajuća arterijska ovojnica
- odgovarajući vođeci kateteri
- 2 – 3 štrcaljke (10 – 20 cc)
- 1000 u / 500 cc heparinizirane normalne fiziološke otopine (HepNS)
- Zakretni hemostatski ventili odgovarajućeg minimalnog unutarnjeg promjera (0,096 inča [2,44 mm])
- žica vodičja dimenzija 0,36 mm (0,014 in) x 175 cm (minimalna dužina)
- uređaj sa zakretnim momentom
- uvodnik žice vodičje
- kontrastno sredstvo razrijeđeno hepariniziranom normalnom fiziološkom otopinom u omjeru 1 : 1
- uređaj za napuhavanje
- predilatacijski balon za angioplastiku odgovarajuće veličine
- visokotlačni postdilatacijski balon za angioplastiku odgovarajuće veličine
- trosmerna slavin
- odgovarajući antikoagulacijski i antitrombotični lijekovi

¹ Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) za UK Certican¹, SmPC za UK Afinitor¹, SmPC za UK Votubia¹, američka oznaka Afinitor¹ i američka oznaka Zortress¹. Najnovije verzije tih sažetaka opisa svojstava lijeka (SmPC) / oznaka potražite na internetskim stranicama www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu i www.fda.gov.

15.3 Priprema

15.3.1 Uklanjanje ambalaze

Napomena: vrećica od folije nije sterilna barijera. Unutarnja vrećica sa zaglavljem unutar vrećice od folije sterilna je barijera. Samo se sadržaj unutarnje vrećice treba smatrati sterilnim. Vanjska površina unutarnje vrećice NIJE sterilna.

1. Pažljivo uklonite sustav za dostavu iz zaštitne cijevi da biste ga pripremili. Prilikom uporabe sustava za brzu izmjenu (RX) nemojte savijati i uvrtati hipothane proizvoda tijekom vađenja.
2. Uklonite držač proizvoda i zaštitnu ovojnicu stenta tako što ćete prihvatiti kateter neposredno proksimalno od stenta (proksimalno od spajanja balona), a drugom rukom prihvatiti zaštitu stenta i lagano je distalno ukloniti. Ako osjetite neobičajeni otpor tijekom uklanjanja držača proizvoda i ovojnice stenta, ne upotrebljavajte ovaj proizvod i zamijenite ga drugim. Sljedite postupak vraćanja neiskorištenog uređaja.

15.3.2 Ispiranje lumena žice vodilje

1. Isperite lumen žice vodilje hepariniziranim fiziološkom otopinom dok tekućina ne izađe iz izlaznog udubljenja žice vodilje.
- Napomena:** izbjegavajte pomicanje stenta tijekom ispiranja lumena žice vodilje jer to može poremetiti postavljanje stenta na balon.

15.3.3 Priprema sustava za dostavu

1. Pripremite uređaj za naphuvavanje / štrcaljku s razrijeđenim kontrastnim sredstvom.
2. Pričvrstite uređaj za naphuvavanje / štrcaljku na slavinu i pričvrstite na otvor za naphuvavanje na proizvodu. Nemojte savijati hipothane proizvoda pri spajanju na uređaj za naphuvavanje / štrcaljku.
3. Postavite vrh prema dolje i sustav za dostavu usmjerite okomito.
4. Otvorite slavinu prema sustavu za dostavu. Povlačite da biste dobili negativan tlak 30 sekundi pa vratite u neutralan položaj radi punjenja kontrastnog sredstva.
5. Zatvorite slavinu prema sustavu za dostavu pa ispraznite sav zrak iz uređaja za naphuvavanje / štrcaljke.
6. Ponavljajte postupak od 3. do 5. koraka dok se sav zrak ne izbaci. Ako i dalje ima mjehurića, zabranjena je uporaba proizvoda.
7. Ako ste upotrebljavali štrcaljku, na slavinu pričvrstite pripremljeni uređaj za naphuvavanje.
8. Otvorite slavinu prema sustavu za dostavu.
9. Ostavite je na neutralnom tlaku.

Napomena: ne izlažite sustav za dostavu negativnom tlaku dok ga uvodite u žilu. To može uzrokovati odvajanje stenta od balona.

Napomena: ako se u osovini vidi zrak, ponovite korak od 3. do 5. iz odjeljka 15.3.3 Priprema sustava za dostavu da biste spriječili neujednačeno širenje stenta.

15.4 Postupak dostave

1. Pripremite mjesto vaskularnog pristupa prema standardnoj praksi.
2. Odluku o prethodnom širenju lezije balonom odgovarajuće veličine treba temeljiti na karakteristikama bolesnika i lezije. **Ako se izvrši prethodna dilatacija**, ograničite njezinu dužinu s pomoću PTCA balona da bi se izbjeglo stvaranje područja ozljede krvne žile koje je izvan granica stenta XIENCE PRO[®].
3. Za duge lezije odaberite stent veličine promjera najdistalnijeg dijela krvne žile.

Napomena: ako birate između dva promjera stenta za uske lezije, odaberite stent manjeg promjera i napašite ga. Na najljepnici proizvoda potražite informacije o sukladnosti.

4. Održavajte neutralan tlak na uređaju za naphuvavanje spojenom na sustav za dostavu. Što više otvorite zakretni hemostatski ventil.
5. Prebacite sustav za dostavu na proksimalni dio žice vodilje, zadržavajući položaj žice vodilje preko ciljne lezije.
6. Oprezno uvedite sustav za dostavu u vodeći kateter i preko žice vodilje do ciljne lezije. Pri uporabi sustava za brzu izmjenu (RX) pazite da hipothane držite ispravno. Osigurajte stabilnost vodećeg katetera prije nego što uvedete sustav stenta u koronarnu arteriju.

Napomena: ako osjetite neobičajen otpor prije nego što stent izađe iz vodećeg katetera, nemojte ga silom pomici. Otpor može ukazivati na problem, a uporaba prekomjerne sile može dovesti do oštećenja ili odvajanja stenta. Održavajte položaj žice vodilje preko lezije i izvadite sustav za dostavu i vodeći kateter kao jednu jedinicu.

7. Uvedite sustav za dostavu preko žice vodilje do ciljne lezije pod izravnom fluoroskopskom vizualizacijom. S pomoću rendgenski vidljivih oznaka na balonu postavite stent preko lezije. Izvršite angiografiju da biste potvrdili položaj stenta. Ako položaj stenta nije optimalan, treba ga pažljivo premjestiti ili izvaditi (pogledajte odjeljak 15.6 Postupak vađenja). Oznake na balonu označavaju rubove stenta i zbrojnice balona. Stent se ne smije proširivati ako nije ispravno postavljen u ciljnu leziju.

Napomena: ako prije postavljanja treba ukloniti sustav stenta, provjerite je li vodeći kateter postavljen koaksijalno u odnosu na sustav za dostavu stenta i oprezno povucite sustav za dostavu stenta u vodeći kateter. Ako u bilo kojem trenutku pri povlačenju stenta prema vodećem kateteru osjetite neobičajen otpor, sustav za dostavu stenta i vodeći kateter treba izvaditi kao jednu jedinicu. To bi trebalo učiniti pod izravnim praćenjem s pomoću fluoroskopije.

Pritegnite zakretni hemostatski ventil. Stent je sada spreman za postavljanje.

15.5 Postupak postavljanja

OPREZ: pogledajte tablicu 1-3: Specifičije uređaja in vitro za promjer stenta, nazivni tlak i nazivni tlak pucanja (RBP).

1. Prije postavljanja ponovno potvrdite ispravan položaj stenta u odnosu na ciljnu leziju s pomoću rendgenski vidljivih oznaka na balonu.
2. Polagano postavite stent povećavajući tlak u sustavu za dostavu u koracima od 2 atm svakih 5 sekundi dok se stent potpuno ne raširi. Potpuno proširite stent tako da ga napašete do minimalnog nazivnog tlaka. Prihvaćena praksa općenito cilja početni tlak za postavljanje koji bi mogao postići omjer unutarnjeg promjera stenta oko 1,1 puta veći od promjera referentne žile.
3. Za duge lezije odaberite stent veličine promjera najdistalnijeg dijela krvne žile i proširite ga minimalno na nazivni tlak. Održavajte tlak 30 sekundi. Po potrebi se sustav za dostavu može ponovno ili dodatno staviti pod tlak da bi se osigurala potpuna apozicija stenta uz stijenku arterije.
4. Održavajte tlak 30 sekundi radi potpunog širenja stenta. Tijekom širenja stenta potrebno je primijeniti fluoroskopsku vizualizaciju kako bi se pravilno procijenio optimalan promjer stenta u usporedbi s proksimalnim i distalnim promjerima nativnih koronarnih arterija (promjeri referentne žile). Optimalno širenje stenta i pravila apozicija zahtijevaju da stent bude u punom kontaktu sa stijenkom arterije.

Napomena: upute o izvlačenju sustava za dostavu stenta potražite u odjeljku 15.6 Postupak vađenja.

5. Po potrebi se sustav za dostavu može ponovno ili dodatno staviti pod tlak da bi se osigurala potpuna apozicija stenta uz stijenku arterije.
- Napomena: ne premašujte nazivni tlak pucanja (RBP) od 16 atm (1621 kPa).**
6. Stentom XIENCE PRO[®] potpuno obuhvatite cijelo područje lezije i balona (uključujući disekcije), omogućujući odgovarajuće pokrivanje stentom u zdravu tkivo proksimalno i distalno od lezije.
 7. Ispuštite balon povlačenjem uređaja za naphuvavanje 30 sekundi kako bi se stvorio negativan tlak. Potvrdite potpuno ispuhivanje balona prije pokušaja pomicanja sustava za dostavu. Ako osjetite neobičajeni otpor tijekom povlačenja sustava za dostavu stenta, obratite posebnu pozornost na položaj vodećeg katetera.

Napomena: upute o izvlačenju sustava za dostavu stenta potražite u odjeljku 15.6 Postupak vađenja.

8. Potvrdite položaj i postavljanje stenta s pomoću standardnih angiografskih tehnika. Optimalni rezultati postižu se kada je cijeli stenozni segment arterije obuhvaćen stentom. Fluoroskopska vizualizacija mora se primijeniti tijekom širenja stenta da bi se pravilno procijenio optimalan promjer proširenog stenta u usporedbi s proksimalnim i distalnim promjerima koronarnih arterija. Za optimalno širenje potrebno je da stent bude u punom kontaktu sa stijenkom arterije. Kontakt stenta sa stijenkom krvne žile treba provjeriti rutinskom angiografijom, intravaskularnim ultrazvukom (IVUS) ili optičkom koherentnom tomografijom (OCT).
9. Ako je veličina postavljenog stenta još uvijek nedovoljna s obzirom na promjer referentne žile, može se upotrijebiti veći balon za daljnje širenje stenta. Ako je početni angiografski izgled suboptimalan, stent se može dodatno proširiti primjenom nesukladnog, visokotlačnog balonskog dilatacijskog katetera niskog profila i visokog tlaka. Ako je to potrebno, kroz segment sa stentom mora se oprezno ponovno provući pomaknuta žica vodilja kako se ne bi narušila geometrija stenta. Postavljeni se stentovi ne smiju ostaviti u nedovoljno proširenom stanju.

OPREZ: ne širite stent izvan sljedećih granica.

Nazivni promjer stenta	Ograničenje širenja
2,0 mm – 3,25 mm	3,75 mm
3,5 mm – 4,0 mm	5,5 mm

10. Ako je potrebno više od jednog stenta XIENCE PRO[®] za obuhvaćanje područja lezije i balona, predlaže se odgovarajuće preklapanje stentova kako bi se izbjegla potencijalna restenozna praznine. Kako bi se osiguralo da nema nikakvih razmaka između stentova, trake za označavanje balona drugog stenta XIENCE PRO[®] trebale bi biti postavljene unutar postavljenog stenta prije širenja.
11. Ponovno potvrdite položaj stenta i angiografske rezultate. Ponavljajte naphuvavanje sve dok se ne postigne optimalno postavljanje stenta.

15.6 Postupak vađenja

Povlačenje dostavnog katetera za stent iz postavljenog stenta:

1. Ispuštite balon povlačenjem da biste dobili negativan tlak na uređaju za naphuvavanje. Za ispuhivanje većih i dužih balona trebati će više vremena (do 30 sekundi) nego za manje i kraće balone. Potvrdite ispuhivanje balona pod fluoroskopijom i pričekaajte od 10 do 15 sekundi duže.
2. Postavite uređaj za naphuvavanje na „negativan” ili „neutralan” tlak.
3. Stabilizirajte položaj vodećeg katetera neposredno izvan ušća koronarne arterije i učvrstite ga. Održavajte položaj žice vodilje preko segmenta stenta.
4. Nježno uklonite sustav za dostavu stenta usporanim i stabilnim pritiskom.
5. Pritegnite zakretni hemostatski ventil.

Ako tijekom povlačenja dostavnog katetera za stent nailazite na otpor, učinite sljedeće korake za bolje ponovno umatanje balona:

- Ponovno napašite balon do nazivnog tlaka.
- Ponovite prethodno opisane korake od 1. do 5.

Povlačenje sustava za dostavu stenta nakon njegova postavljanja; potvrda postavljanja stenta:

1. Potvrdite položaj i postavljanje stenta s pomoću standardnih angiografskih tehnika. Optimalni rezultati postižu se kada je cijeli stenozni segment arterije obuhvaćen stentom. Fluoroskopska vizualizacija mora se primijeniti tijekom širenja stenta da bi se pravilno procijenio optimalan promjer proširenog stenta u usporedbi s proksimalnim i distalnim promjerima koronarnih arterija. Za optimalno širenje potrebno je da stent bude u punom kontaktu sa stijenkom arterije. Kontakt stenta sa stijenkom krvne žile treba provjeriti rutinskom angiografijom, intravaskularnim ultrazvukom (IVUS) ili optičkom koherentnom tomografijom (OCT).
2. Ako je potrebno više od jednog stenta XIENCE PRO[®] za obuhvaćanje područja lezije i balona, predlaže se odgovarajuće preklapanje stentova kako bi se izbjegla potencijalna restenozna praznine.
3. Kako bi se osiguralo da nema nikakvih razmaka između stentova, trake za označavanje balona drugog stenta XIENCE PRO[®] trebale bi biti postavljene unutar postavljenog stenta prije širenja.
4. Ponovno potvrdite položaj stenta i angiografske rezultate radi procjene područja sa stentom. Ponavljajte naphuvavanje sve dok se ne postigne optimalno postavljanje stenta. Ako je potrebna naknadna dilatacija, provjerite odgovara li konačni promjer stenta promjeru referentne žile. Provjerite je li stijenka stenta u kontaktu sa stijenkom arterije.

15.7 Dilatacija segmenata stenta nakon postavljanja

1. Treba poduzeti sve mjere kako bi se osiguralo da stent bude dovoljno proširen.
2. Ako je veličina postavljenog stenta još uvijek nedostalna s obzirom na promjer krvne žile ili ako se ne postigne potpuni kontakt sa stijenkom žile, može se upotrijebiti veći balon za daljnje širenje stenta. Stent se može dodatno proširiti uporabom nepodudarnog balonskog katetera niskog profila i visokog tlaka. Ako je to potrebno, kroz segment sa stentom mora se oprezno ponovno provući pomaknuta žica vodilja kako ne bi došlo do pomicanja stenta. Balon bi se trebao centrirati unutar stenta i ne bi se trebao protezati izvan područja sa stentom.

OPREZ: nemojte širiti stent preko granica naznačenih u odjeljku 15.5 Postupak postavljanja.

15.8 Kartica implantata bolesnika

Liječnik ili zdravstveni centar izvršit će sljedeće u kartici implantata bolesnika:

- Ispunite identifikacijsku oznaku bolesnika (prednja strana kartice), podatke o zdravstvenom centru ili liječniku, adresu i broj za kontakt te datum implantacije na kartici implantata (stražnja strana kartice).
- Zaliječiti najljepnice s oznake proizvoda na karticu.

Bolesniku se prije otpuštanja mora dati **cijela** kartica implantata bolesnika.

16.0 KLINIČKA ISPITIVANJA SKUPINA SPIRIT I XIENCE

EECSS XIENCE PRO™S temelji se na prethodnim uređajima stavljenima na tržište EECSS XIENCE V™, EECSS XIENCE PRIME™, EECSS XIENCE Xpedition™ i EECSS XIENCE Alpine™. EECSS XIENCE PRO[®]S upotrebljava sličnu platformu stenta, identičnu formulaciju premaza lijeka, identičan primarni lijek, sličan nominalni ukupni sadržaj lijeka i identičan stent koji dodiruje materijale balona kao i EECSS XIENCE PRIME, EECSS XIENCE Xpedition i EECSS XIENCE Alpine. EECSS XIENCE PRO[®]S razlikuje se od EECSS-a XIENCE PRIME u sustavu za dostavu stenta. Sustav za dostavu stenta XIENCE PRO[®]S primjenjuje isto načelo rada i materijale kao i ostali sustavi stenta i koronarni dilatacijski kateteri Abbott RX.

U usporedbi s EECSS-om XIENCE V i EECSS-om XIENCE PRIME, EECSS XIENCE PRO[®]S ima istu specifikaciju sigurnosti stenta, isti položaj stenta između oznaka na balonu, sličan profil ulaza vrha i sličnu konsusnu dužinu za veličine stenta XIENCE PRO[®] od 28 mm dužine. Budući da je stent XIENCE PRO[®]S sličan stentovima XIENCE PRIME i XIENCE V, moguće je predvidjeti da će EECSS XIENCE PRO[®]S biti jednako učinkovit kao stentovi XIENCE V i XIENCE PRIME. Stoga su u ovom odjeljku sažeti podaci o kliničkim ispitivanjima za stentove XIENCE V i XIENCE PRIME.

16.1 Klinička ispitivanja prije stavljanja na tržište

Osnovna sigurnost i učinkovitost stenta XIENCE V utvrđena je u nizu kliničkih ispitivanja provedenih prije stavljanja na tržište. SPIRIT III RCT bilo je ključno randomizirano kliničko ispitivanje (RCT) kojim se utvrdila neinferiornost stenta XIENCE V u odnosu na stent TAXUS® Express® (stent TAXUS). Ispitivanje SPIRIT IV prospektivna je, randomizirana, aktivno kontrolirana, jednostruko slijepa, multicentrična procjena stenta XIENCE V u usporedbi sa stentom TAXUS Express (stentom TAXUS) u liječenju do tri *de novo* lezije dužine ≤ 28 mm u nativnim koronarnim arterijama s RVD ≥ 2,5 mm do ≤ 4,25 mm. Ispitivanjem SPIRIT IV ustanovila se superioritost stenta XIENCE V u usporedbi sa stentom TAXUS Express. Registr SPIRIT Small Vessel (SV) prospektivno je, otvoreno američko multicentrično ispitivanje na temelju podataka iz registra, obavljeno na jednoj skupini, kojim su se utvrdile sigurnost i učinkovitost stenta XIENCE V promjera 2,25 mm. SPIRIT PRIME prospektivno je, otvoreno, multicentrično, nerandomizirano kliničko ispitivanje s dvjema skupinama ispitanika uz uporabu sustava stenta osnovne veličine XIENCE PRIME i XIENCE PRIME LL kojim su se utvrdile sigurnost i učinkovitost stentova XIENCE PRIME i XIENCE PRIME LL. U tablicama od 16.1-1 do 16.1-4 prikazani su redom oblici ispitivanja, angiografski rezultati (za ispitivanja za koja je bilo potrebno angiografsko praćenje) i glavni klinički rezultati nakon 1 godine i od najnovijeg praćenja.

Tablica 16.14: Oblici kliničkih ispitivanja skupine SPIRIT i XIENCE V (prije stavljanja na tržište)						
	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	Registar SPIRIT Small Vessel	Kliničko ispitivanje SPIRIT PRIME		
				Registar osnovnih veličina	Registar dugih lezija	
Vrsta/oblik ispitivanja	• Multicentrično • Randomizirano • Jednostruko slijepo • Aktivna kontrola	• Multicentrično • Randomizirano • Jednostruko slijepo • Aktivna kontrola	• Multicentrično • Otvoreno • Jedna skupina	• Multicentrično • Otvoreno • Jedna skupina	• Multicentrično • Otvoreno • Jedna skupina	
Broj uključenih ispitanika	Ukupno: 1002 XIENCE V: 668 TAXUS Express kontrola: 334	Ukupno: 3690 XIENCE V: 2460 TAXUS Express kontrola: 1230 ¹	Ukupno: 150 2,25 mm XIENCE V	Ukupno: 400 XIENCE PRIME	Ukupno: 100 XIENCE PRIME	
Liječenje	Do dvije <i>de novo</i> lezije u različitim epikardijalnim žilama	Do tri <i>de novo</i> lezije, maksimalno dvije lezije po epikardijalnoj žili	Do dvije <i>de novo</i> lezije u različitim epikardijalnim žilama	Do dvije <i>de novo</i> lezije u različitim epikardijalnim žilama	Do dvije <i>de novo</i> lezije u različitim epikardijalnim žilama	
Veličina lezije	RVD: ≥ 2,5 ≤ 3,75 mm Dužina: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm ² Dužina: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,25 ≤ 2,50 mm Dužina: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Dužina: ≤ 22 mm	XIENCE PRIME CS: RVD: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Dužina: ≤ 22 mm XIENCE PRIME LL: RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm Dužina: > 22 mm i ≤ 32 mm	
Primarni ishod	Kasni gubitak u segmentu nakon 240 dana	Zatajenje ciljne lezije uzrokovano ishemijom nakon 1 godine (kompozitna stopa srčane smrti, infarkta miokarda pripisanog ciljnoj krvnoj žili ili TLR-a uzrokovanog ishemijom)	TLF (zatajenje ciljne lezije) nakon 1 godine	TLF (zatajenje ciljne lezije) nakon 1 godine	TLF (zatajenje ciljne lezije) nakon 1 godine	
Koprimarni ishod	TVF nakon 270 dana	Nema	Nema	Nema	Nema	
Kliničko praćenje	30, 180, 240, 270 dana, od 1 do 5 godina	30, 180, 270 dana, od 1 do 3 godine	30, 240 dana, od 1 do 3 godine	30, 180 dana, od 1 do 3 godine	30, 180 dana, od 1 do 3 godine	
Angiografsko praćenje	240 dana (N = 564)	Nema	240 dana (N = 69)	Nema	Nema	

¹ U skupini sa stentom TAXUS 1 je ispitanik dobio 1 stent TAXUS¹ Liberté¹.
² RVD ≥ 2,5 mm do ≤ 3,75 mm i stent veličine do 3,5 mm dok stent TAXUS veličine 4,0 mm ne bude komercijalno dostupan.

Tablica 16.1-3: Glavni 1-godišnji klinički rezultati kliničkih ispitivanja skupine SPIRIT (prije stavljanja na tržište)							
	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT Small Vessel	Kliničko ispitivanje SPIRIT PRIME	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)		Registar osnovnih veličina (N = 401)	Registar dugih lezija (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)	Nije dostupno	Nije dostupno
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)
Svi smrtni slučajevi	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)
Srčana smrt	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)
Infarkt miokarda	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)
Srčana smrt ili infarkt miokarda	2,2 % (54/2416)	3,3 % (39/1195)	3,4 % (22/655)	4,7 % (15/319)	2,9 % (4/136)	2,0 % (8/399)	4,8 % (5/104)
TLR uzrokovan ishemijom	2,3 % (56/2416)	4,6 % (55/1195)	3,4 % (22/655)	5,6 % (18/319)	5,1 % (7/136)	2,5 % (10/399)	2,9 % (3/104)
TVR uzrokovan ishemijom, nije 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)
Tromboza stenta							
ARC (sigurno/moguće)	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 (sigurno)	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)

Napomene:
– Svi brojevi prikazani u ovoj tablici odnose se na broj ispitanika. Ispitanici se broje samo jedanput za svaki događaj i svako vremensko razdoblje.
– Jednogodišnji uključuju razdoblje praćenja (365 + 28 dana) za sva ispitivanja.
– TLF uključuje srčanu smrt, infarkt miokarda pripisan ciljnoj krvnoj žili i TLR uzrokovan ishemijom. SPIRIT SV i PRIME upotrebljavali su klinički indiciranu definiciju TLR-a, a ne TLR uzrokovan ishemijom.
– TVF uključuje srčanu smrt, infarkt miokarda, TLR i TVR uzrokovan ishemijom, neciljanu leziju. SPIRIT SV i PRIME upotrebljavali su klinički indiciranu definiciju TLR-a i TVR-a, a ne definiciju TLR-a i TVR-a uzrokovanih ishemijom koja se upotrebljavala u ispitivanjima SPIRIT II, SPIRIT III i SPIRIT IV.
– MACE uključuje srčanu smrt, infarkt miokarda i TLR uzrokovan ishemijom.

Tablica 16.1-2: Angiografski rezultati kliničkih ispitivanja skupine SPIRIT (prije stavljanja na tržište)			
Angiografski rezultati	SPIRIT III RCT 240 dana		SPIRIT Small Vessel 240 dana
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	2,25 mm XIENCE V (N = 69) (M = 69)
Kasni gubitak u stentu (mm)	0,16 ± 0,41 (342)	0,30 ± 0,53 (158)	0,20 ± 0,40 (52)
Kasni gubitak u segmentu (mm)	0,14 ± 0,39 (343)	0,26 ± 0,46 (158)	0,16 ± 0,41 (52)
Binarna restenozu u stentu	2,3 % (8/343)	5,7 % (9/158)	3,8 % (2/52)
Binarna restenozu u segmentu	4,7 % (16/344)	8,9 % (14/158)	9,6 % (5/52)

Napomene:
– Podaci su srednja vrijednost (mm) ± SD ili % (n/N).
– N je ukupan broj bolesnika. M je ukupan broj lezija.
– SPIRIT III i SV koji traju 240 dana uključuju razdoblje praćenja (240 + 28 dana).

Tablica 16.1-4: Glavni klinički rezultati kliničkih ispitivanja skupine SPIRIT od posljednjeg praćenja (prije stavljanja na tržište)							
	SPIRIT IV 3 godine		SPIRIT III RCT 5 godina		SPIRIT Small Vessel 2 godine	Kliničko ispitivanje SPIRIT PRIME 1 godina	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Registar osnovnih veličina (N = 401)	Registar dugih lezija (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)	Nije dostupno	Nije dostupno
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)
Svi smrtni slučajevi	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)
Srčana smrt	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)
Infarkt miokarda	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)
Srčana smrt ili infarkt miokarda	4,5 % (105/2348)	6,0 % (70/1158)	7,1 % (43/605)	11,2 % (32/286)	3,0 % (4/133)	2,0 % (8/399)	4,8 % (5/104)
TLR uzrokovan ishemijom	6,3 % (148/2348)	7,9 % (92/1158)	8,9 % (54/605)	12,9 % (37/286)	5,3 % (7/133)	2,5 % (10/399)	2,9 % (3/104)
TVR uzrokovan ishemijom, nije 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)
Tromboza stenta							
ARC (sigurno/moguće)	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 (sigurno)	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)

- Napomene:**
- Svi brojevi prikazani u ovoj tablici odnose se na broj ispitanika. Ispitanici se broje samo jedanput za svaki događaj i svako vremensko razdoblje.
 - Podaci uključuju razdoblje praćenja od +28 dana za sva ispitivanja.
 - TLF uključuje srčanu smrt, infarkt miokarda pripisan ciljnoj krvnoj žili i TLR uzrokovan ishemijom. SPIRIT SV i PRIME upotrebljavali su klinički indiciranu definiciju TLR-a, a ne TLR uzrokovan ishemijom.
 - TVF uključuje srčanu smrt, infarkt miokarda, TLR i TVR uzrokovan ishemijom, neciljani leziju.
 - MACE uključuje srčanu smrt, infarkt miokarda i TLR uzrokovan ishemijom.

16.2 Klinička ispitivanja nakon stavljanja na tržište

Ispitivanje XIENCE V USA prospektivno je, multicentrično ispitivanje nakon stavljanja uređaja na tržište prema nalogu Američke savezne agencije za hranu i lijekove (FDA) za procjenu kontinuirane sigurnosti i učinkovitosti EECSS-a XIENCE V u stvarnoj upotrebi nakon što je komercijaliziran u SAD-u i podržavanje FDA-ove inicijative DAPT-a. Cilj ispitivanja SPIRIT V Single Arm Study (SAS) bio je nastavak procjene učinka EECSS-a XIENCE V u liječenju bolesnika s *de novo* lezijama koronarnih arterija. XIENCE V India prospektivni je, otvoreni, multicentrični, opservacijski registar s jednom skupinom za procjenu kontinuirane sigurnosti i učinkovitosti EECSS-a XIENCE V tijekom komercijalne uporabe u stvarnim uvjetima u Indiji. U tablicama 16.2-1 i 16.2-2 predstavljeni su oblici kliničkog ispitivanja, glavni klinički rezultati nakon 1 godine i od posljednjeg praćenja.

Rezultati ovih kliničkih ispitivanja nakon stavljanja na tržište pokazuju sigurnost i učinkovitost EECSS-a XIENCE V u stvarnim uvjetima. Osim toga, EECSS XIENCE V poboljšao je rezultate koje opisuje bolesnik (uključujući bolju kvalitetu života, smanjenu učestalost angine, poboljšanu stabilnost angine i smanjenu fizičku ograničenost) nakon 6 mjeseci, a poboljšanja su se održala 1 godinu u bolesnika s bolešću koronarnih arterija.

Tablica 16.2-1: Oblici kliničkih ispitivanja skupina SPIRIT i XIENCE V (nakon stavljanja na tržište)

	Kohorta faze I XIENCE V USA	Kohorta s dugoročnim praćenjem za XIENCE V USA	Kohorta AV-DAPT za XIENCE V USA	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India
Vrsta/oblik ispitivanja	• Multicentrično • Prospektivno • Jedna skupina	• Multicentrično • Prospektivno • Jedna skupina	• Multicentrično • Randomizirano • Dvostruko slijepo • Uz kontrolu placebom	• Multicentrično • Prospektivno • Jedna skupina	• Multicentrično • Prospektivno • Jedna skupina
Broj uključenih ispitanika	8040	4663	868	2663	977
Liječenje	Standardna skrb na mjestu liječenja	Standardna skrb na mjestu liječenja	Bolesnici su randomizirani za liječenje tienopiridinom ili placebom u sljedećih 18 mjeseci zajedno s aspirinom	Maksimalno jedna <i>de novo</i> nativna ciljna lezija po glavnoj epikardijalnoj žili ili bočnom ogranku (bez prethodnog implantata stenta, bez prethodne brahiterapije), maksimalno 4 planirane EES	Standardna skrb na mjestu liječenja
Veličina lezije	Bez angiografskih ograničenja			RVD = ≥ 2,25 ≤ 4,0 mm Dužina ≤ 28 mm prema vizualnoj procjeni	Bez angiografskih ograničenja
Primarni ishod	ARC sigurna i vjerojatna tromboza stenta do 1 godine	ARC sigurna i vjerojatna tromboza stenta od 1. do 5. godine	MACE (kompozitna stopa svih smrtnih slučajeva, infarkta miokarda i moždanog udara) u razdoblju 12 – 33 mjeseca	Kompozitna stopa svih smrti, infarkta miokarda, TVR-a nakon 30 dana	ARC ST (siguran/vjerojatan) 1 godina i godišnje nakon 3 godine
Koprimarni ishod	Srčana smrt ili bilo koji infarkt miokarda nakon 1 godine	Srčana smrt ili bilo koji infarkt miokarda od 1. do 5. godine	ARC siguran i vjerojatan ST 12 – 33 mjeseca	Nema	Srčana smrt i bilo koji infarkt miokarda nakon 1 godine
Kliničko praćenje	14, 30, 180 dana i 1 godina	2, 3 i 4 godine	15, 24, 30 i 33 mjeseca	30 dana i 1 i 2 godine	14, 30, 180 dana i 1, 2 i 3 godine
Angiografsko praćenje	Nema	Nema	Nema	Nema	Nema

Tablica 16.2-2: Glavni klinički rezultati ispitivanja skupina SPIRIT i XIENCE V (nakon stavljanja na tržište)					
	Faza I XIENCE V USA 1 godina	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V India	
		1 godina	2 godine	1 godina	2 godine
	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)	Nije dostupno	Nije dostupno	Nije dostupno	Nije dostupno
Svi smrtni slučajevi, infarkt miokarda (ARC) i TVR	Nije dostupno	7,04 % (185/2627)	10,34 % (265/2562)	Nije dostupno	Nije dostupno
Srčana smrt ili infarkt miokarda (ARC)	7,2 % (545/7522)	4,23 % (111/2627)	5,74 % (147/2562)	1,9 % (19/986)	2,8 % (26/942)
Srčana smrt ili infarkt miokarda	3,3 % (249/7505)	Nije dostupno	Nije dostupno	Nije dostupno	Nije dostupno
TLR	4,6 % (349/7522)	1,90 % (50/2627)	3,04 % (78/2562)	1,2 % (12/986)	1,5 % (14/942)
TVR, nije TLR	2,3 % (176/7522)	1,45 % (38/2627)	2,26 % (58/2562)	0,1 % (1/986)	0,1 % (1/942)
Svi smrtni slučajevi	2,6 % (194/7522)	1,71 % (45/2627)	2,97 % (76/2562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Srčana smrt	1,4 % (108/7522)	1,10 % (29/2627)	1,87 % (48/2562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Svi infarkti miokarda (ARC)	6,3 % (475/7522)	3,54 % (93/2627)	4,45 % (114/2562)	1,3 % (13/986)	1,6 % (15/942)
Svi infarkti miokarda	2,2 % (162/7505)	Nije dostupno	Nije dostupno	Nije dostupno	Nije dostupno
Tromboza stenta					
ARC (sigurno/moguće)	0,81 % (60/7380)	0,65 % (17/2607)	0,79 % (20/2523)	0,51 % (5/986)	0,53 % (5/939)
ARC (sigurno)	0,54 % (40/7380)	Nije dostupno	Nije dostupno	0,41 % (4/986)	0,43 % (4/939)

Napomene:

- Svi brojevi prikazani u ovoj tablici odnose se na broj ispitanika. Ispitanici se broje samo jedanput za svaki događaj i svako vremensko razdoblje.
- Jednogodišnji podaci ispitivanja XIENCE V USA uključuju razdoblje praćenja od 42 dana ili do datuma randomizacije ako se dogodilo prije više od 407 dana za drugu fazu uključivanja. Jednogodišnji podaci ispitivanja XIENCE V India uključuju razdoblje od 47 dana. Jednogodišnji podaci ispitivanja SPIRIT V uključuju razdoblje od 28 dana.
- Dvogodišnji podaci ispitivanja SPIRIT V uključuju razdoblje od 28 dana. Dvogodišnji podaci ispitivanja XIENCE V India uključuju razdoblje od 47 dana.
- TLF (ARC) uključuje srčanu smrt, infarkt miokarda pripisan ciljnoj krvnoj žili (prema definiciji ARC-a), klinički indicirani TLR. TLF uključuje srčanu smrt, infarkt miokarda pripisan ciljnoj krvnoj žili (prema definiciji protokola), klinički indicirani TLR.

16.3 Indikacija jednomjesečnog DAPT-a (u trajanju od barem 28 dana)

Sigurnost stenta XIENCE u bolesnika s visokim rizikom od krvarenja (HBR) koji su 1 mjesec liječeni dvojom antitrombotičnom terapijom (DAPT) (u trajanju od barem 28 dana) nakon perkutane koronarne intervencije utvrđena je u ispitivanju XIENCE 28.

Ispitivanje XIENCE 28 prospektivno je, multicentrično, otvoreno, nerandomizirano ispitivanje s jednom skupinom za procjenu sigurnosti 1-mjesečne dvojne antitrombotične terapije (u trajanju od barem 28 dana) u bolesnika s visokim rizikom od krvarenja (HBR) koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji sa stentom XIENCE. Bolesnici su ispunjavali uvjete za uključivanje u ispitivanje XIENCE 28 ako su zadovoljavali kliničke kriterije koji ukazuju na HBR i ako je, prema mišljenju nadležnog liječnika, rizik od većih krvarenja uz DAPT dulji od 1 mjeseca nadmašio korist antitrombotične terapije. Da bi se za bolesnike smatralo da imaju visoki rizik od krvarenja, bolesnici su morali zadovoljiti barem jedan od sljedećih kriterija: a) dob ≥ 75 godina; b) klinička indikacija za kronicnu (najmanje 6 mjeseci) antikoagulacijsku terapiju; c) povijest velikog krvarenja koje zahtijeva liječničku pomoć unutar 12 mjeseci od postizanja indeksiranja; d) anamneza moždanog udara (ishemijskog ili hemoragijskog); e) bubrežna insuficijencija (kreatinin ≥ 2,0 mg/dl) ili zatajenje bubrega (ovisno o dijalizi); f) sistemsk stanja povezana s povećanim rizikom od krvarenja (npr. hematološki poremećaji, uključujući povijest ili trenutna tromboticopeniju definiranu kao broj trombocita < 100 000/mm³ ili bilo koji poznati poremećaj koagulacije povezan s povećanim rizikom od krvarenja); g) anemija s hemoglobinom < 11 g/dl. Stent XIENCE implantiran je prema standardnoj skrbi na mjestu liječenja. Dužina lezije nije se angiografski ograničavala, ali najveća dužina stenta XIENCE dopuštena u ispitivanju bila je 38 mm. Kliničko praćenje provodi se nakon 1 mjeseca, 3 mjeseca, 6 mjeseci i 12 mjeseci.

Ispitivanje XIENCE 28 provodilo se na 58 mjesta unutar SAD-a i Kanade (XIENCE 28 USA) i 52 mjesta izvan SAD-a (XIENCE 28 Global, uključena mjesta u Europi i Aziji). Ukupno 1605 bolesnika s HBR-om podvrgnuto je perkutanoj koronarnoj intervenciji sa stentom XIENCE i bilo je na DAPT-u (aspirin + inhibitor receptora P2Y12) prvi mjesec (samo 28 dana) nakon postupka indeksiranja. Za bolesnike je procijenjeno da su „odradili 1 mjesec” i mogli su prekinuti uzimanje inhibitora P2Y12 nakon 1 mjeseca i nastaviti monoterapiju aspirinom do kraja ispitivanja ako nije bilo nikakvih događaja (bez infarkta miokarda, ponovljene revaskularizacije koronarne arterije, moždanog udara ili sigurne/moguće tromboze stenta) u skladu s DAPT-om (definirano kao bez prekida > 7 uzastopnih dana) tijekom prvog mjeseca nakon postupka.

Cilj ispitivanja bio je pokazati neinferiornost primarnog ishoda za sve smrtno slučajeve ili sve infarkte miokarda (MI; modificirani ARC) od 1 do 6 mjeseci nakon implantacije stenta XIENCE u bolesnika s visokim rizikom od krvarenja liječenih 1-mjesečnim DAPT-om u usporedbi s prethodnom kontrolnom skupinom liječenom DAPT-om do 12 mjeseci nakon stratifikacije rezultata sklonosti (PS). Metoda stratifikacije rezultata sklonosti (PS) korištena je za pružanje poštene usporedbe između ispitivanja XIENCE 28 i prethodne kontrolne skupine ispitivanja XIENCE V USA (XV USA). Bolesnici u ispitivanju XIENCE 28 i XV USA podijeljeni su u pet skupina na temelju PS-a izračunatog prema njihovim karakteristikama osnovnih vrijednosti. Bolesnici sa sličnim PS-om dodijeljeni su u istu skupinu. Zatim su izračunate stope događaja za svaku skupinu. Kao glavni sekundarni ishod trebalo je pokazati superiornost 1-mjesečnog DAPT-a za velika krvarenja (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] tipa 2 – 5) od 1 do 6 mjeseci nakon implantacije stenta XIENCE u bolesnika s visokim rizikom od krvarenja (HBR) u usporedbi s prethodnom kontrolnom skupinom ispitivanja XV USA nakon stratifikacije rezultata sklonosti.

Karakteristike osnovnih vrijednosti bolesnika i lezije u ispitivanju XIENCE 28 u populaciji koja je primala DAPT 1 mjesec

Od 1392 bolesnika u populaciji koja je primala DAPT 1 mjesec, 32,5 % bile su žene, a prosječna starost bila je 76 godina. Što se tiče kriterija visokog rizika od krvarenja, 68,2 % imalo je 75 godina ili više, 47,4 % imalo je bubrežnu insuficijenciju, 44,4 % primalo je oralni antikoagulans, 10,4 % imalo je moždani udar, 3,3 % imalo je ozbiljna krvarenja, 14,5 % imalo je anemiju i 2,3 % imalo je tromboticopeniju. Čimbenici rizika s visokom prevalencijom uključivali su hipertenziju (84,7 %) i dislipidemiju (67,5 %). Što se tiče srčanog statusa, 34,1 % bolesnika imalo je akutni koronarni sindrom (ACS) (infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta [NSTEMI] ili nestabilnu anginu), a 65,9 % imalo je kronični koronarni sindrom. Većini bolesnika (80,3 %) liječena je jedna lezija, a prosječna ukupna dužina stenta po bolesniku bila je 27,2 ± 14,4 mm.

Analiza primarnog ishoda

Primarni je ishod ispunjen kada je utvrđeno da je stent XIENCE siguran u bolesnika s HBR-om koji su liječeni 1-mjesečnim (u trajanju od barem 28 dana) DAPT-om nakon PCI-ja. Na temelju broja bolesnika i promatranih stopa u svakoj skupini, rezultati pokazuju p-vrijednost neinferiornosti od 0,0005 koja zadovoljava unaprijed zadanu razinu značajnosti od 0,025. Prosječna stopa stratificirana prema PS-u za 1 – 6 mjeseci za sve smrtno slučajeve / sve slučajeve infarkta miokarda u bolesnika koji su 1 mjesec primali DAPT bila je 3,5 % u ispitivanju XIENCE 28 naspram 4,3 % u prethodnoj kontrolnoj skupini ispitivanja XV USA (tablica 16.3-1). To je pokazalo da kompozitna stopa smrtnosti za 1 – 6 mjeseci svih smrtnih slučajeva / infarkta miokarda (MI) za 1-mjesečni režim DAPT-a nije inferiorna u odnosu na preporučeni 12-mjesečni režim DAPT-a u prethodnoj kontrolnoj skupini.

Analiza glavnog sekundarnog ishoda

Metoda stratifikacije PS-a također je korištena za usporedbu skupine u ispitivanju XIENCE 28 s prethodnom kontrolnom skupinom za ishod krvarenja BARC 2 – 5. Na temelju broja bolesnika i promatranih stopa u svakoj skupini, rezultati pokazuju p-vrijednost superiornosti od 0,1888 koja zadovoljava unaprijed zadanu razinu značajnosti od 0,025. Iako razina značajnosti nije bila zadovoljena, srednja stopa ishoda krvarenja BARC 2 – 5 za skupinu stratificiranu prema PS-u u razdoblju od 1 – 6 mjeseci bila je brojčano niža za bolesnike koji su primali DAPT 1 mjesec u ispitivanju XIENCE 28 u usporedbi s prethodnom kontrolnom skupinom (4,9 % u odnosu na 5,9 %, tablica 16.3-1).

Tablica 16.3-1: Rezultati primarnih i statistički značajnih sekundarnih ishoda – svi smrtni slučajevi / svi infarkti miokarda (MI) i krvarenja BARC 2 – 5 u razdoblju od 1 – 6 mjeseci u bolesnika koji su primali DAPT 1 mjesec

	XIENCE 28 Bolesnici koji su primali DAPT 1 mjesec (N = 1392)	XIENCE V USA Bolesnici koji su primali DAPT 1 mjesec (N = 1411)	p-vrijednost
Svi smrtni slučajevi / svi infarkti miokarda	3,5 %	4,3 %	0,0005*
Krvarenje BARC 2 – 5	4,9 %	5,9 %	0,1888**

* p-vrijednost neinferiornosti; margina neinferiornosti i jednostrana značajna razina su 2,5 %, odnosno 0,025.

** p-vrijednost superiornosti; razina značajnosti superiornosti iznosi 0,025.

Ostali sekundarni ishodi

Ostali sekundarni ishodi analizirani u ispitivanju XIENCE 28 uključivali su ishod krvarenja BARC 3 – 5 i trombozu stenta na temelju 1 – 6 mjeseci u bolesnika koji su 1 mjesec primali DAPT.

Iako nije unaprijed specificirana, metodologija stratifikacije PS-a korištena je za pružanje pravedne usporedbe između stopa krvarenja BARC 3 – 5 između ispitivanja XIENCE 28 i prethodne kontrolne skupine ispitivanja XV USA. Ova analiza ukazuje na bolje ishode krvarenja povezane s 1-mjesečnim DAPT-om u odnosu na 12-mjesečni DAPT. Srednja stopa ishoda krvarenja BARC 3 – 5 za skupinu stratificiranu prema PS-u na temelju 1 – 6 mjeseci bila je znatno niža za bolesnike koji su primali DAPT 1 mjesec u ispitivanju XIENCE 28 u usporedbi s prethodnom kontrolnom skupinom (2,2 % u odnosu na 4,5 %, tablica 16.3-2).

Tablica 16.3-2: Analiza krvarenja BARC 3 – 5 stratificirana prema PS-u na temelju 1 – 6 mjeseci u bolesnika koji su primali DAPT 1 mjesec

	XIENCE 28 Bolesnici koji su primali DAPT 1 mjesec (N = 1392)	XIENCE V USA Bolesnici koji su primali DAPT 1 mjesec (N = 1411)	p-vrijednost*
Krvarenje BARC 3 – 5 (srednja stopa stratificirana prema PS-u)	2,2 %	4,5 %	0,0156

* p-vrijednost superiornosti; razina značajnosti superiornosti iznosi 0,025. Ad-hoc analiza.

Sigma/vjerojatna stopa tromboze stenta koja nije stratificirana prema PS-u na temelju 1 – 6 mjeseci, u bolesnika koji su primali DAPT 1 mjesec, iznosila je 0,3 % u ispitivanju XIENCE 28 kao i u prethodnim kontrolnim skupinama (tablica 16.3-3).

Tablica 16.3-3: Tromboza stenta na temelju 1 – 6 mjeseci u bolesnika koji su primali DAPT 1 mjesec (nestratificirana prema PS-u)

	XIENCE 28 Bolesnici koji su primali DAPT 1 mjesec (N = 1392)	XIENCE V USA Bolesnici koji su primali DAPT 1 mjesec (N = 1411)
ARC sigma/vjerojatna tromboza stenta	0,3 %	0,3 %

17.0 ISPORUKA

Sterilno – ovaj je uređaj steriliziran plinom etilen-oksidom. Nepirogeno. Nemojte upotrebljavati ako je pakiranje otvoreno ili oštećeno.

Ovaj uređaj za jednokratnu uporabu ne smije se ponovno upotrijebiti na drugom bolesniku jer nije osmišljen da bude jednako funkcionalan nakon prve uporabe. Promjene mehaničkih, fizikalnih i/ili kemijskih svojstava do kojih dolazi u uvjetima ponovljene uporabe, čišćenja i/ili ponovne sterilizacije mogu narušiti cjelovitost dizajna i/ili materijala, dovesti do kontaminacije zbog uskih praznina i/ili proreza te smanjene sigurnosti i/ili funkcionalnosti proizvoda. Nepostojanje originalnih naljepnica može dovesti do nepravilne uporabe i onemogućiti sljedivost. Izostanak originalne ambalaže može dovesti do oštećenja uređaja, gubitka sterilnosti i rizika od ozljede bolesnika i/ili korisnika.

Sadržaj – jedan (1) sustav koronarnog stenta s elucijom everolimusa XIENCE PRO™S.

Skladištenje – čuvajte na suhom, tamnom i hladnom mjestu. Zaštite od svjetla. Nemojte vaditi iz kartona dok nije spremno za uporabu. Čuvati na temperaturi od 25 °C (77 °F); ograničavanje dopuštenog odstupanja temperature 15 – 30 °C (59 – 86 °F).

XIENCE PRO™ S

Sistem koronarnih stentova za eluiranje everolimusa

INFORMACIJE ZA IZDAVAČE RECEPTA

Sadržaj

1.0 OPIS MEDICINSKOG SREDSTVA

Tabela 1-1: Naziv i veličine proizvoda

Tabela 1-2: Sastav stenta i sloja XIENCE PRO^S koronarnih stentova za eluiranje everolimusa

Tabela 1-3: Specifikacije medicinskog sredstva *in vitro*

2.0 INDIKACIJE

3.0 NAMENA

4.0 PREDVIĐENI KORISNIK I OBUKA KORISNIKA

5.0 PREDVIĐENA KLINIČKA KORIST

6.0 KONTRAINDIKACIJE

7.0 OČEKIVANI VEK TRAJANJA SREDSTVA

8.0 UPOZORENJA

9.0 OGRANIČENJA

10.0 MERE OPREZA

10.1 Rukovanje stentom

10.2 Plasiranje stenta

10.3 Upotreba u kombinaciji sa drugim procedurama

10.4 Uklanjanje stenta/sistema

10.5 Nakon ugradnje

10.6 Upotreba u posebnim populacijama

10.6.1 Trudnoća

10.6.2 Laktacija

10.6.3 Pedijatrijska upotreba

10.7 Interakcije sa lekovima

10.7.1 Interakcije sa lekovima ili drugim supstancama

10.7.2 Imunosupresivni potencijal

10.7.3 Potencijal za povećanje nivoa lipida

10.7.4 Trudnoća

10.7.5 Laktacija

10.8 Kancerogenost, genotoksičnost i reproduktivna toksičnost

10.9 Ograničene supstance

10.10 Bezbednosne informacije o snimanju magnetnom rezonancom (MR)

11.0 MOGUĆA NEŽELJENA DEJSTVA

12.0 PRIJAVLJIVANJE NEŽELJENIH DEJSTAVA

13.0 REZIME BEZBEDNOSTI I KLINIČKIH PERFORMANSI

14.0 IZBOR I LEČENJE PACIJENTA

14.1 Individualizacija terapije

15.0 INFORMACIJE O KLINIČKOJ UPOTREBI

15.1 Pregled pre upotrebe

15.2 Potrebni materijali

15.3 Priprema

15.3.1 Uklanjanje pakovanja

15.3.2 Ispranje lumena žice vodilice

15.3.3 Priprema sistema za dovod

15.4 Procedura dovoda

15.5 Procedura postavljanja

15.6 Procedura uklanjanja

15.7 Širenje segmenata stenta nakon postavljanja

15.8 Pacijentova kartica implantata

16.0 SPIRIT I XIENCE PORODICA KLINIČKIH ISPITIVANJA

16.1 Klinička ispitivanja pre stavljanja u promet

Tabela 16.1-1: SPIRIT porodica XIENCE V planova kliničkih ispitivanja (pre stavljanja u promet)

Tabela 16.1-2: SPIRIT porodica kliničkih ispitivanja, angiografski rezultati (pre stavljanja u promet)

Tabela 16.1-3: SPIRIT porodica kliničkih ispitivanja, glavni 1-godišnji klinički ishodi (pre stavljanja u promet)

Tabela 16.1-4: SPIRIT porodica kliničkih ispitivanja, glavni klinički ishodi od poslednjeg praćenja (pre stavljanja u promet)

16.2 Klinička ispitivanja nakon stavljanja u promet

Tabela 16.2-1: SPIRIT i XIENCE V porodica kliničkih ispitivanja, planovi (nakon stavljanja u promet)

Tabela 16.2-2: SPIRIT i XIENCE V porodica kliničkih ispitivanja, glavni klinički ishodi (nakon stavljanja u promet)

16.3 Indikacija za jednomesečni (već od 28 dana) DAPT

Tabela 16.3-1: Rezultati za primarne i ponderisane sekundarne parametre praćenja – svi smrtni ishodi / svi MI i BARC 2–5 krvarenje od 1–6 meseci kod pacijenata koji su 1 mesec bili bez događaja

Tabela 16.3-2: PS stratifikovana analiza BARC 3–5 krvarenja od 1–6 meseci kod pacijenata koji su 1 mesec bili bez događaja

Tabela 16.3-3: Tromboza stenta od 1–6 meseci kod pacijenata koji su 1 mesec bili bez događaja (bez PS stratifikacije)

17.0 KAKO SE ISPORUČUJE

1.0 OPIS MEDICINSKOG SREDSTVA

XIENCE PRO™ S sistem koronarnih stentova za eluiranje everolimusa (EECSS) predstavlja medicinsko sredstvo koje obuhvata:

Prethodno postavljen XIENCE PRO^S stent od L-605 legure kobalta i hroma (CoCr), sa dva sloja, primarnim i slojem sa matricom leka. Primarni sloj se sastoji od poli-n-butil-metakrilata (PBMA), koji je neaktivan polimer, radi unapređenja adhezije između stenta i sloja matrice leka. Sloj matrice leka se sastoji od kopolimera poli-viniliden-fluorid-ko-heksafluoropropilena (PVDF-HFP) pomešanog sa everolimusom sa antiproliferativnim dejstvom.

Grupa srodnih proizvoda se sastoji od:

Tabela 1-1: Naziv i veličine proizvoda

Naziv proizvoda	Osnovni UDI-DI	Prečnik stenta (mm)	Dužina stenta (mm)
XIENCE PRO ^S	8717648DES0001TC	2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

Masa stenta od legure kobalta i hroma (CoCr) L-605, dostupne doze everolimusa i sadržaj PVDF-HFP i PBMA na stentu variraju po veličini na sledeći način:

Tabela 1-2: Sastav stenta i sloja XIENCE PRO^S koronarnih stentova za eluiranje everolimusa

Prečnik stenta (mm)	Dužina stenta (mm)	Masa stenta od legure kobalta i hroma L-605 (mg)	Doza leka (µg)	PVDF-HFP (µg)	PBMA (µg)
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	8	7,8	39	189	42
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	12	11,4	58	286	64
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	15	13,8	72	350	79
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	18	16,2	85	415	93
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	23	21,0	111	543	122
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	28	24,6	131	640	144
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	33	29,4	157	769	173
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	38	33,0	177	866	194
3,5, 4,0	8	11,1	53	261	59
3,5, 4,0	12	15,4	72	351	79
3,5, 4,0	15	20,6	99	485	109
3,5, 4,0	18	24,0	117	575	129
3,5, 4,0	23	29,2	145	709	159
3,5, 4,0	28	36,2	181	888	199
3,5, 4,0	33	41,3	209	1023	230
3,5, 4,0	38	46,5	236	1157	260

- Dva markera nepropustljiva za rendgenske zrake, koji se nalaze ispod balona, obeležavaju radnu dužinu balona i dužinu raširenog stenta pod fluoroskopskom kontrolom.
- Dva proksimalna markera na osovinici sistema za dovod (95 cm i 105 cm proksimalno u odnosu na distalni vrh) obeležavaju relativan položaj sistema za dovod u odnosu na kraj brahijalnog ili femoralnog vodećeg katetera. Radna dužina katetera je 145 cm.
- Promena boje osovinice označava izlazni urez žice vodilice.

Tabela 1-3: Specifikacije medicinskog sredstva *in vitro*

Prečnik stenta (mm)	Dužina stenta (mm)	* Kompatibilnost minimalnog vodećeg katetera (ID)	** Nazivni pritisak u stentu <i>in vitro</i>		Nazivni Pritisak Prskanja (RBP)		Područje van stenta (%)
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (1,42 mm / 0,056")	9	912	16	1621	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (1,42 mm / 0,056")	9	912	16	1621	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (1,42 mm / 0,056")	9	912	16	1621	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (1,42 mm / 0,056")	12	1216	16	1621	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (1,42 mm / 0,056")	12	1216	16	1621	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (1,42 mm / 0,056")	12	1216	16	1621	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (1,42 mm / 0,056")	12	1216	16	1621	84
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5 F (1,42 mm / 0,056")	12	1216	16	1621	86

* U specifikacijama pojedinačnih proizvođača potražite ekvivalent (F).

** Obavezno sledite celu proceduru postavljanja stenta (pogledajte odeljak 15.5 *Procedura postavljanja*). Pritisak tokom postavljanja stenta trebalo bi da zavisi od osobina lezije.

2.0 INDIKACIJE

XIENCE PRO™ S sistem koronarnih stentova za eluiranje everolimusa indikovani za povećavanje luminalnog prečnika koronarne arterije u sledećim slučajevima:

- Kod pacijenata sa simptomatskom ishemijskom bolesti srca kao posledica diskretnih lezija na nativnim koronarnim arterijama *de novo*.
- Za ponovo uspostavljanje koronarnog protoka krvi kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda koji se jave u roku od 12 sati od početka simptoma.
- Za lečenje pacijenata sa konkomitantnim dijabetesom, akutnim koronarnim sindromom, dvostrukim lezijama na krvnim sudovima (dve lezije na dva različita epikardijalna krvna suda), lezijama koje se nalaze na malim koronarnim krvnim sudovima; lezijama kod kojih lečenje dovodi do zatvaranja bočnih grana (lezije sa bočnom granom < 2 mm u prečniku ili oslajalom stenozom < 50%); za lečenje starijih pacijenata (starosti ≥ 65) i za lečenje i žena i muškaraca.
- Za lečenje pacijenata sa povišenim rizikom od krvarenja (HBR) pod dvojnog antitrombotičnom terapijom (DAPT) u trajanju od samo 28 dana.
- Za lečenje pacijenata koji imaju restenozu nakon ugradnje stenta kod lezija na koronarnim arterijama; lezija usled hronične potpune okluzije koronarne arterije (definisane kao lezije na koronarornim arterijama ako je protok TIMI 0 i ako traju duže od 3 meseca) i lezija na bifurkaciji koronarnih arterija.

U svim slučajevima dužina lezije koja se leči treba da bude manja od nazivne dužine stenta (8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm, 33 mm ili 38 mm), a prečnik referentnog krvnog suda ≥ 2,00 mm i ≤ 4,25 mm.

3.0 NAMENA

XIENCE PRO™ S sistem koronarnih stentova za eluiranje everolimusa predviđen je za povećavanje luminalnog prečnika koronarne arterije.

4.0 PREDVIĐENI KORISNIK I OBUKA KORISNIKA

Ovo sredstvo je namenjeno za upotrebu od strane interventnog kardiologa / radiologa / vaskularnog hirurga, ili drugog lekara koji je obučan za kardiovaskularne interventne tehnike, u sali za kardio kateterizaciju ili hirurškoj sali, korišćenjem opreme za snimanje, putem perkutanih tehnika ili hirurškog reza radi lečenja aterosklerotskog sužavanja koronarnih arterija.

5.0 PREDVIĐENA KLINIČKA KORIST

Slede predviđene kliničke koristi od XIENCE PRO™ S sistema koronarnih stentova za eluiranje everolimusa u koronarnim indikacijama:

- Poboljšani ishodi revaskularizacije naspram terapije lekovima
- Poboljšani ishodi sa novom generacijom stentova za eluiranje leka naspram drugih sredstava za perkutanu koronarnu intervenciju (PCI)
- Bez povećanog rizika ishemijske i sa smanjenim rizikom od velikog krvarenja (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] 3–5) uz kraći DAPT za HBR populaciju

6.0 KONTRAINDIKACIJE

XIENCE PRO™ S sistem koronarnih stentova za eluiranje everolimusa je kontraindikovani za lečenje sledećih grupa pacijenata:

- Pacijenti sa hipersenzitivnošću ili kontraindikacijama na everolimus ili strukturno srodna jedinjenja, odnosno pacijenti sa poznatom hipersenzitivnošću na komponente stenta (kobalt, hrom, nikl, volfram, metakrilni polimer i fluoropolimer) ili pacijenti hipersenzitivni na kontrastno sredstvo.
- Pacijenti koji imaju netoleranciju, uključujući alergiju ili hipersenzitivnost, na proceduralni režim antikoagulacione ili postproceduralni režim antitrombotske terapije.

7.0 OČEKIVANI VEK TRAJANJA SREDSTVA

XIENCE PRO™S sistem koronarnih stentova za eluiranje everolimusa je medicinsko sredstvo implantirano da bi poboljšalo lumenalni prečnik koronarne arterije kod delimične ili totalne okluzije stenoziranih koronarnih krvnih sudova (*de novo* lezija ili krvnih sudova sa restenozom).

Očekivani vek trajanja XIENCE PRO[®]S sistema koronarnih stentova za eluiranje everolimusa je najmanje 10 godina.

XIENCE PRO[®]S koronarni stentovi za eluiranje everolimusa nisu predviđeni za uklanjanje nakon implantacije.

8.0 UPOZORENJA

- XIENCE PRO™S koronarni stent za eluiranje everolimusa i sistem za dovod predviđeni su samo za jednokratnu upotrebu. Ne koristiti ponovo, ne obnavljati i ne sterilisati ponovo. Obratite pažnju na datum „Upotrebiti do“ na pakovanju. Ponovna upotreba, obrada ili sterilizacija mogu kompromitovati strukturni integritet sredstva i/ili sistema za dovod i/ili dovesti do otkazivanja sredstva, što može dovesti do ozlede, bolesti ili smrti pacijenta. Ponovna upotreba, obrada ili sterilizacija mogu dovesti i do rizika od kontaminacije sredstva i/ili infekcije pacijenta ili unakrsne infekcije, uključujući bez ograničenja i prenos infektivnih bolesti sa jednog na drugog pacijenta. Kontaminacija sredstva i/ili sistema za dovod može dovesti do ozlede, bolesti ili smrti pacijenta.
- Antitrombotsku terapiju treba primeniti nakon procedure (pogledajte odeljak 14.1 Individualizacija terapije).
- Ovaj proizvod ne sme se koristiti kod pacijenata kod kojih postoji mogućnost neotolerancije na preporučenu antitrombotsku terapiju.
- Neophodno je razborito izabrati pacijente jer upotreba ovog sredstva nosi sa sobom povećan rizik od tromboze stenta, vaskularnih komplikacija i/ili mogućnosti krvarenja.
- Ne preporučuje se lečenje pacijenata koji imaju leziju koja onemogućava potpuno naduvavanje balona za angioplastiku.
- XIENCE PRO[®]S koronarni stent za eluiranje everolimusa je obložen slojem everolimusa i polimera celom dužinom implantata stenta.
- Distalni i srednji deo sredstva, vrh i konusi balona su obloženi hidrofilnim slojem HYDROCOAT™.

Pogledajte odeljak 15.3 Priprema za više informacija o tome kako pripremiti i koristiti ovo sredstvo da bi funkcionisalo kako je predviđeno. Nepoštovanje upozorenja na ovoj nalepnici može dovesti do oštećenja sloba sredstva, što može zahtevati intervenciju ili dovesti do ozbiljnih neželjenih dejstava.

9.0 OGRANIČENJA

Ugrađivanje stenta treba da obavljaju samo lekari koji su prošli odgovarajuću obuku.

10.0 MERE OPREZA

10.1 Rukovanje stentom

- Postavljanje stenta treba da se sprovedi u centrima spremnim za hitne operacije ugradnje grafta za premošćavanje koronarne arterije (CABG).
- **Aluminijumska kesica nije sterilna barijera.** Zaptivna kesica unutar aluminijumske kesice je sterilna barijera. **Sterilnim se smatra isključivo sadržaj unutrašnje kesice. Spoljašnja površina unutrašnje kesice NIJE sterilna.**
- Da biste bili sigurni da je sadržaj kesice uvek sterilan, sterilna barijera unutrašnjeg pakovanja ne sme se otvarati ni oštetiti pre korišćenja.
- Vodite računa da imate kontrolu nad vrhom vodećeg katetera tokom dopremanja i postavljanja stenta i izvlačenja balona. Pre izvlačenja sistema za dovod stenta vizuelno potvrdite fluoroskopijom da je balon u potpunosti izdvan da se vodeći kateter ne bi pomerio u krvnom sudu i posledično oštetio arteriju.
- Posebno obratite pažnju da ne pomerate niti na bilo koji način remećite stent na balonu. To je najbitnije tokom vađenja katetera iz pakovanja, postavljanja preko žice vodilice i prolaska kroz adapter za rotirajući hemostatski ventil i čvrstoće vodećeg katetera.
- **Ne pomerajte, ne dodirujte stent i ne rukujte njime** jer tako možete da oštetite sloj, kontaminirate ili izmestite stent iz balona za dopremanje.
- Izbegavajte brisanje sredstva suvom gazom ili prevrte trljanje jer to može oštetiti sloj.
- Izbegavajte upotrebu alkohola, antiseptičkih rastvora ili drugih rastvarača za prethodno tretiranje sredstva jer to može izazvati nepredvidive promene u sloju koje mogu uticati na bezbednost i performanse sredstva.
- Izbegavajte kvašenje XIENCE PRO™S koronarnog stenta za eluiranje everolimusa. Pogledajte uputstva u odeljku 15.3.2 Ispranje lumena žice vodilice.
- Koristite isključivo odgovarajući medijum za naduvavanje balona. Ne koristite vazduh niti bilo koji drugi gasni medijum za naduvavanje balona jer može doći do neujednačenog širenja i problema pri postavljanju stenta. Ako koristite gasni medijum i dođe do pucanja balona, postoji mogućnost da dođe do gasne embolije i/ili povrede krvnog suda.
- Nakon upotrebe ovo sredstvo, dodatni pribor i pakovanje treba klasifikovati na odgovarajući način radi odlaganja (npr. biološka opasnost, oštri predmeti, otpad koji nije opasan itd.), a zatim pažljivo odložiti u skladu sa procedurama ustanove i važećim zakonima i propisima.

10.2 Plasiiranje stenta

- Koristite vodeće katetere sa veličinama lumena koje odgovaraju veličini sistema za dovod stenta.
- Ne pripremate i ne naduvavajte unapred sistem za dovod stenta pre postavljanja stenta na način koji nije naveden u uputstvu. Koristite tehniku izbacivanja vazduha iz balona opisanu u odeljku 15.3.3 Priprema sistema za dovod.
- Kad se obavi predilatacija, treba koristiti odgovarajuću veličinu balona. U suprotnom plasiiranje stenta može biti otežano i može doći do proceduralnih komplikacija.
- Odluka da se lezija unapred proširi balonom do odgovarajuće veličine treba da se zasniva na karakteristikama pacijenta i lezije. Pokazalo se da je u stvarnim kliničkim situacijama direktno stentovanje predikatnim sredstvom kod manje složenih lezija na koronarnim arterijama delotvorno i bezbedno kao i predilatacija ako je dužina sredstva do 28 mm. Ako obavljate predilataciju, ograničite dužinu predilatacije PTCA balonom da ne bi došlo do kreiranja oblasti povrede krvnog suda van granica ugrađenog stenta.
- Kada uvodite sistem za dovod u krvni sud, ne vršite negativan pritisak na sistem za dovod. To može dovesti do izmestavanja stenta iz balona.
- Nemojte obrtati kateter više od jednog (1) punog kruga.

- Ugrađivanje stenta može dovesti do rasećanja krvnog suda distalno i/ili proksimalno u odnosu na stent i naglog zatvaranja/totalne okluzije krvnog suda, što zahteva dodatnu intervenciju (operaciju bajpasa koronarne arterije graftom (CABG), dodatnu dilataciju, plasiiranje dodatnih stentova ili druge intervencije).
- Stent koji se nije raširio može samo jednom da se povuče u vodeći kateter. Stent koji se nije raširio ne bi trebalo ponovo da se uvodi u arteriju nakon što se povuče nazad u vodeći kateter. Stent ne sme da se naknadno uvlači i izvlači kroz distalni kraj vodećeg katetera jer stent može da se ošteti ili izmesti tokom povlačenja u vodeći kateter.
- Ako osetite bilo kakav otpor tokom vađenja nepostavljenog sistema koronarnih stentova, pogledajte korake navedene u odeljku 10.4 Uklanjanje stenta/sistema.
- Ne proširujte stent ako nije pravilno postavljen u krvni sud (pogledajte odeljak 10.4 Uklanjanje stenta/sistema).
- Prečnik naduvanog balona sistema koji koristite za postavljanje stenta treba da bude približan prečniku krvnog suda. Ako je stent prevlekl, može da dođe do pucanja krvnog suda. Da biste osigurali potpuno širenje stenta, balon treba da naduvate do minimalnog nazivnog pritiska.
- Ne prelazite nazivni pritisak prskanja (RBP) koji je naveden na nalepnici na proizvodu. Kontrolišite pritiske balona tokom naduvavanja. Ako su pritisci veći od onih navedenih na nalepnici na proizvodu, može doći do pucanja balona, uz moguće unutrašnje oštećenje i rasećanje.
- Iako je balon sistema za dovod stenta dovoljno jak da raširi stent bez pucanja, raseć balona po obimu distalno ka stentu i pre potpuno širenja stenta može dovesti do vezivanja balona za stent, što zahteva hirurško uklanjanje. U slučaju pucanja balona, on bi trebalo da se ukloni, i ako je potrebno, dilatacioni kateter treba da se zameni novim preko žice vodilice kako bi se došlo do širenja stenta.
- Ne širite stent preko ograničenja navedenih u odeljku 15.5 Procedura postavljanja.
- Kada se obavlja, postdilatacija treba da se obavi pod visokim pritiskom sa nekomplimentnim balonom.
- Nedovoljno proširenje stenta može da dovede do pomeranja stenta. Pažljivo odredite odgovarajuću veličinu stenta da bi stent bio u potpunosti u kontaktu sa arterijskim zidom po izdavanju balona. Treba uložiti sve napore da bi se obezbedilo da stent bude dovoljno proširen. Pogledajte odeljak 15.0 Informacije o kliničkoj upotrebi.
- Kod plasiiranja stenta postoji mogućnost ugrožavanja prohodnosti bočnih grana.
- Tehnike izvlačenja stenta (korišćenje dodatnih žica, klopi i/ili klešta) mogu da dovedu do dodatne povrede koronarne vaskulature i/ili vaskularnog pristupnog mesta. Komplikacije mogu da obuhvataju krvarenje, hematomi ili pseudoaneurizmi.
- Pri lečenju više lezija unutar jednog krvnog suda stentulje prvo distalnu leziju, pa onda proksimalnu leziju. Zahvaljujući ovom redosledu stentovanja nema potrebe za prelaskom preko proksimalnog stenta tokom postavljanja distalnog stenta i smanjuju se šanse za oštećivanje ili izmestanje proksimalnog stenta.
- Obezbedite da stentovanom područje pokriva celu leziju / mesto disekcije i da nema zazoru između stentova.
- Kad postoji potreba za više stentova za eluiranje leka, trebalo bi da koristite samo stentove napravljene od silicnih materijala (npr. XIENCE™ sistem koronarnih stentova za eluiranje everolimusa s identičnim supstratom kobalt-hroma i identičnim slojem od polimera za eluiranje leka). Moguća interakcija s drugim stentovima za eluiranje lekova ili stentovima sa slojem nije procenjena i zato takve stentove treba izbegavati. Postavljanjem više stentova od različitih metala tako da budu u dodiru jedan sa drugim povećava se rizik od korozije in vivo, made in vitro testovi kordiniranja na stentovima L-605 od legure CoCr u kombinaciji sa stentovima 316L od legure nerđajućeg čelika nisu pokazali povećanu koroziju.
- Mera pacijentove izloženosti leku i polimeru je u direktnoj vezi sa brojem ugrađenih stentova. Pacijent može da primi do četiri stenta XIENCE PRO[®]S ili druga stenta za eluiranje everolimusa iz porodice stentova XIENCE (tj. XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Xpedition™, XIENCE Alpine™, XIENCE Sierra™ i XIENCE Skypoint™) ≤ 38 mm, u zavisnosti od krvnih sudova koji se leče i dužine lezije. Pacijenti koji se podvrgavaju proceduri postavljanja stenta za spašavanje uda (ballout) dobijaju dodatne stentove iz porodice XIENCE. Ako se koristi više stentova iz porodice XIENCE, pacijent će primiti veće količine leka i polimera.
- Nisu ustanovljene bezbednost i efikasnost koronarnog stenta XIENCE PRO[®]S kod pacijenata sa prethodnom brahiterapijom ciljne lezije ili upotrebom brahiterapije za restenozu na mestu lečenom XIENCE PRO[®]S stentom. I vaskularna brahiterapija i implantirani XIENCE PRO[®]S stent menjaaju arterijsko remodelovanje. Potencijalni kombinovani učinak ove dve terapije na remodelovanje arterija nije poznat.

10.3 Upotreba u kombinaciji sa drugim procedurama

- Kada priprema krvnih sudova kod složenih lezija može da obuhvata upotrebu raznih mehaničkih sredstava za aterektomiju, bezbednost i efikasnost stentova XIENCE PRO[®]S nisu utvrdene u kliničkim ispitivanjima sa mehaničkim sredstvima za aterektomiju (usmereni kateteri za aterektomiju, rotacioni kateteri za aterektomiju) niti sa kateterima za lasersku angioplastiku.

10.4 Uklanjanje stenta/sistema

- **Uklanjanje sistema za dovod stenta pre postavljanja stenta:**

Ako je neophodno uklanjanje sistema stentova pre postavljanja, uverite se da je vodeći kateter postavljen koaksijalno u odnosu na sistem za dovod stenta i pažljivo uvucite sistem za dovod stenta u vodeći kateter. Ako se oseti neuočijeajni otpor u bilo kom trenutku prilikom uvlačenja stenta u vodeći kateter, sistem za dovod stenta i vodeći kateter moraju da se uklone zajedno, kao celovita jedinica. Ovo treba obaviti pod direktnom vizuelizacijom uz fluoroskopsku pomoć.

- **Povlačenje sistema za dovod stenta/balona za postdilataciju iz postavljenog stenta:**

1. Ispraznite balon tako što ćete primeniti negativni pritisak na instrument za infuziju. Za pražnjenje veći i dužih balona potrebno je više vremena (do 30 sekundi) nego za pražnjenje manjih i kraćih balona. Pomoću fluoroskopije potvrdite da se balon ispraznio i sačekajte još 10–15 sekundi.
2. Postavite instrument za infuziju na „negativni“ ili „neutralni“ pritisak.
3. Stabilizujte položaj vodećeg katetera i fiksirajte ga u tom položaju. Održavajte položaj žice vodilice preko segmenta stenta.
4. Laganim i ujednačenim pritiskom pažljivo uklonite sistem za dovod stenta / balon za postdilataciju.
5. Zategnite rotirajući hemostatski ventil.

Napomene:

- 1) Ako prilikom povlačenja katetera iz postavljenog stenta naiđete na otpor, upotrebite sledeće korake da biste poboljšali ponovno obavljanje balona:
 - o Ponovo naduvajte balon do nazivnog pritiska, izduvajte ga i promenite pritisak na neutralan.
 - o Ponovite prethodno navedene korake od 1 do 5.
 - 2) Nakon uspešnog povlačenja balona iz postavljenog stenta, ako se oseti bilo kakav otpor u bilo kom trenutku prilikom uvlačenja sistema za dovod stenta ili balona za naknadnu dilataciju u vodeći kateter, uklonite ceo sistem zajedno, kao celovitu jedinicu.
- Ako se ovi koraci ne prate i/ili ako se na sistem za dovod primeni prekomerna sila, to može da dovede do gubitka ili oštećenja stenta i/ili komponenti sistema za dovod.
 - Ako je neophodno da se položaj žice vodilice zadrži radi naknadnog pristupa arteriji/ležiji, ostavite žicu vodilicu u istom položaju, a uklonite vse druge komponente sistema.

10.5 Nakon ugradnje

- Ako je neophodno da se preko tek postavljenog stenta vode žica vodilica, sistem za dovod ili kateteri za snimanje, to radite pažljivo da ne biste poremetili geometriju stenta.
- U slučaju naknadne restenozne možda će biti potrebno da se ponovi dilatacija arterijskog segmenta koji sadrži stent. Trenutno nije poznat dugoročni ishod nakon ponovljene dilatacije stentova.
- Ako pacijent mora da se snimi, pogledajte odeljak 10.10 Bezbednosne informacije o snimanju magnetnom rezonancom (MR).

10.6 Upotreba u posebnim populacijama

10.6.1 Trudnoća

Kategorija C kod trudnoće: Pogledajte odeljak 10.7.4 Trudnoća. Ne postoje adekvatne studije na trudnicama vezane za everolimus ili stent XIENCE PRO[®]S. Uticaji na fetus u razvoju nisu proučeni.

Ovaj proizvod nije testiran na trudnicama niti na muškarcima koji nameravaju da imaju potomstvo.

Stent XIENCE PRO[®]S bi trebalo da se koristi na trudnicama samo ako potencijalne prednosti stenta imaju veći značaj od potencijalnih rizika.

10.6.2 Laktacija

Pogledajte odeljak 10.7.5 Laktacija. Nije poznato da li se everolimus prenosi humanim mlekom. Pre ugradnje stenta trebalo bi da se donese odluka o tome da li će se dojenje nastaviti, uzimajući u obzir to koliko je stent bitan za majku.

10.6.3 Pedijatrijska upotreba

Bezbednost i učinkovitost XIENCE PRO[®]S koronarnog stenta za eluiranje everolimusa kod pedijatrijskih pacijenata nisu ustanovljene.

10.7 Interakcije sa lekovima

10.7.1 Interakcije sa lekovima ili drugim supstancama

Everolimus se u velikoj meri metaboliše citohromom P4503A4 (CYP3A4) u jetri i u nekoj meri u zidu creva i predstavlja supstrat za kontranttransporter P-glikoprotein (Pgp). Stoga na apsorpciju i kasniju eliminaciju everolimusa mogu da utiču lekovi koji imaju uticaj na puteve CYP3A4 i Pgp. Poznato je da nekoliko lekova utiču na metaboliizaciju everolimusa, a moguće su i druge interakcije sa lekovima.

Nisu objavljene formalne studije o interakciji lekova sa stentom XIENCE PRO[®]S zbog ograničene izloženosti everolimusu koji se eluiru iz stenta. Prema tome, potrebno je da se u obzir uzme mogućnost i sistemskih i lokalnih interakcija lekova u zidu krvnog suda prilikom odlučivanja o tome da li će se stent XIENCE PRO[®]S ugraditi kod pacijenta koji uzima lek za koji se zna da ima interakcije sa everolimusom ili prilikom odlučivanja o početku terapije takvim lekom kod pacijenta kojem je nedavno ugrađen stent XIENCE PRO[®]S.

Kada se everolimus propiše kao lek koji se uzima oralno, on može da stupi u interakciju sa sledećim lekovima i hranom, uključujući bez ograničenja i sledeće supstance:

- Inhibitori izoenzima CYP3A4/P-glikoprotein
 - o Antifungalni agensi (npr. flukonazol, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol)
 - o Makrolidni antibiotici (npr. eritromicin, klaritromicin, telitromicin)
 - o Blokatori kalcijumovih kanala (npr. verapamil, nikardipin, diltiazem)
 - o Inhibitori proteaze (npr. ritonavir, atazanavir, sakvinavir, darunavir, indinavir, neflavinavir, amprevnavir, fosamprenavir)
 - o Drugo (npr. ciklosporin, nefazodon, cisaprid, metoklopramid, bromokriptin, cimetidin, danazol, sildenafili, terfenadil, astemizol, grejpfrut / sok grejpfruta, digoksin)
- Induktori izoenzima CYP3A4/P-glikoprotein
 - o Antibiotici (npr. rifampin, rifabutin, ciprofloksacin, ofloksacin)
 - o Antikonvulsanti (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin)
 - o Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (npr. efavirenz, nevirapin)
 - o Glukokortikoidi (npr. deksametazon, prednizon, prednizolon)
 - o Inhibitori HMGCoA reduktaze (npr. simvastatin, lovastatin)
 - o Drugo (npr. kantarion)

Detaljnije informacije o interakcijama leka potražite na najnovijoj oznaci leka everolimus¹.

10.7.2 Imunosupresivni potencijal

Everolimus, aktivni sastojak stenta XIENCE PRO[®]S, je imunosupresivni agens. Imunosupresija nije primećena prilikom kliničkih ispitivanja porodice SPIRIT i XIENCE. Međutim, koncentracije everolimusa u sistemu mogu da se primerno približe imunosupresivnim nivoima kod pacijenata kojima se istovremeno ugrađuje više stentova XIENCE PRO[®]S, a posebno kod pacijenata koji imaju i hepatičku insuficijenciju ili koji uzimaju lekove koji inhibiraju CYP3A4 ili P-glikoprotein. Prema tome, potrebno je da se posebna pažnja obrati na pacijente koji uzimaju druge imunosupresivne agense ili koji su izloženi riziku od supresije imunog sistema.

10.7.3 Potencijal za povećanje nivoa lipida

Oralna upotreba everolimusa kod pacijenata sa transplantiranim bubrežima ili sa uznapredovalim karcinomom renalnih ćelija povezano je sa povišenim nivoima holesterola i triglicerida u serumu, što je u nekim slučajevima zahtevalo lečenje. Ovaj uticaj je primećen pri dužoj oralnoj terapiji i sa manjim i sa većim dozama, u skladu sa dozom. Kada se stent XIENCE PRO[®]S koristi u skladu sa indikacijama za upotrebu, očekuje se da izloženost

¹ Certican® UK SmPC, Afinitor® UK SmPC, Votubia® UK SmPC, oznaka za SAD Afinitor® i oznaka za SAD Zortress®. Na stranicama www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu i www.fda.gov potražite najnovije verzije ovih SmPC/oznaka.

koncentracijama everolimusu u sistemu koje potiču iz njega bude znatno niža od izloženosti koncentraciji koja se obično javlja kod pacijenata sa transplantacijom. Povišeni nivoi holesterola i triglicerida u serumu nisu primijećeni u kliničkim ispitivanjima porodice SPIRIT i XIENCE. Oralna primena everolimusa u kombinaciji sa ciklosporinom je povezana sa povišenim nivoima holesterola i triglicerida u serumu.

10.7.4 Trudnoća

Kategorija C kod trudnoće: Ne postoje adekvatne studije na trudnicama vezane za everolimus ili stent XIENCE PRO^S.

Utjecaji na fetus u razvoju nisu proučeni¹. Utjecaji sličnog stenta, XIENCE V, na prenatalni i postnatalni razvoj pacova nije se razlikovao od kontrolne grupe (pogledajte odeljak 10.8 Kancerogenost, genotoksičnost i reproduktivna toksičnost). Kada se životinjama daje u oralnim dozama od 0,1 mg/kg ili višim, everolimus je pokazao efekte reproduktivne toksičnosti, uključujući embriotoksičnost i fetotoksičnost.

Preporučuje se primena učinkovite kontracepcije u periodu pre ugradnje stenta XIENCE PRO^S, kao i u periodu od godinu dana nakon ugradnje. Mada kontraindikacije ne postoje, rizici i utjecaji na reproduktivnost trenutno nisu poznati¹.

10.7.5 Laktacija

Nije poznato da li se everolimus prenosi humanim mlekom. Farmakokinetički i bezbednosni profil everolimusu nisu utvrđeni kod odojčadi. Prema tome, majkama mora da se saopšti da može da dođe do ozbiljnih neželjenih reakcija na everolimus kod odojčadi. Pre ugradnje stenta XIENCE PRO^S potrebno je da se donese odluka o tome da li će se dojenje prekinuti ili će se obaviti neka alternativna procedura.

10.8 Kancerogenost, genotoksičnost i reproduktivna toksičnost

Kancerogenost, genotoksičnost i reproduktivna toksičnost stenta XIENCE PRO^S stenta nisu procenjene. Međutim, ispitivanja dugoročne kancerogenosti i teratogenosti bila su sprovedena sa sličnim stentom XIENCE V. Rezultati testa za stent XIENCE V, kao što je opisano u nastavku, primenjivi su na stent XIENCE PRO^S sistema koronarnih stentova za eluiranje everolimusa zbog sličnog dizajna stenta, materijala sistema za dovod i identične tehnologije sloja stenta.

Sprovedena je 26-nedeljna studija kancerogenosti radi procene kancerogenog potencijala stentova XIENCE V nakon supkutane implantacije kod transgenskih miševa. Tokom studije nije bilo nenormalnih kliničkih nalaza koji bi sugerisali kancerogeni efekat ispitne grupe (stent XIENCE V). Kod ispitne grupe nije uočena povećana incidenca neoplastičnih lezija u poređenju sa negativnom kontrolnom grupom. Međutim, kod pozitivne kontrole i eksperimentalne pozitivne grupe uočena su primetna povećanja incidence neoplastičnih lezija u poređenju sa ispitnom ili negativnom kontrolnom grupom. Na osnovu rezultata ove studije, smatra se da stent XIENCE V nije kancerogen kada se implantira u transgenske miševe na 26 nedelja.

Ispitivanja genotoksičnosti sprovedena su na XIENCE V stentovima na ćelijama sisara i bakterijama. Ova ispitivanja uključuju mutacije gena kod bakterija (Amesov test), genske mutacije u ćelijama sisara (hromozomске aberacije), test klastogenosti u ćelijama sisara i test mikronukleusa eritrocita sisara. Na osnovu rezultata ovih ispitivanja, utvrđeno je da stent XIENCE V nije genotoksičan.

Uz to, sprovedena je studija reproduktivne toksičnosti (teratologije) na ženjkama Sprag-Doli (Sprague-Dawley) pacova. Stent XIENCE V nije uticao na fertilitet ili reproduktivne sposobnosti ženki Sprag-Doli pacova. Nije bilo statističke razlike između ispitnog artikla (stent XIENCE V) i kontrolnog sistema u pogledu bilo kog procenjenog parametra. Ispitni artikal nije imao efekta na veličinu otklata i nije uzrokovao povećanje *in utero* mortaliteta. Uz to, stent XIENCE V nije uzrokovao nikakvu reproduktivnu toksičnost podmlatka u ovoj studiji.

10.9 Ograničene supstance

Jedna ili više komponenti ovog sredstva sadrži sledeću supstancu definisanu kao CMR 1B u masenoj koncentraciji većoj od 0,1%:

kobalt; Chemical Abstracts Service (CAS) br. 7440-48-4; EC br. 231-158-0

Aktuelni naučni dokazi podržavaju mišljenje da sredstva proizvedena od legura kobalta i legura nerđajućeg čelika koje sadrže kobalt ne uzrokuju povećan rizik od karcinoma niti neželjena dejstva na reprodukciju.

10.10 Bezbednosne informacije o snimanju magnetnom rezonancom (MR)

Nekliničko testiranje je pokazalo da je stent XIENCE PRO^S, u pojedinačnim ili preklapljanim konfiguracijama dužine do 71 mm, uslovno bezbedan za korišćenje u MR okruženju. Pacijent sa ovim sredstvom može bezbedno da se snima MR sistemom pod sledećim uslovima:

- Statičko magnetno polje od 1,5 ili 3 tesle
- Maksimalna brzina nagiba gradijenta od 200 T/m/s po osi
- Maksimalno polje prostornog gradijenta od 3000 gauss/cm (30 T/m)
- Maksimalna prijavljena specifična stopa apsorpcije MR sistema uprosječena za celo telo (SAR) od 2,0 W/kg (u normalnom režimu rada)

Pod prethodno navedenim uslovima snimanja, očekuje se da stent XIENCE PRO^S proizvede maksimalni porast temperature manji od 4,5 °C nakon 15 minuta neprestanog snimanja.

Prilikom nekliničkog testiranja, artefakt koji sredstvo proizvodi se prostire približno 6 mm od stenta XIENCE PRO^S kada se snima gradijent eho ili spin eho impulsnom sekvencom u sistemu za MR od 3 tesle.

Stent XIENCE PRO^S ne bi trebalo da se izmesti u ovom MR okruženju. Nije objavljeno nekliničko testiranje pri jačinama polja većim od 3 tesle da bi se procenili izmestanje ili zagrevanje stenta. Snimanje magnetnom rezonancom pri jačini polja od 1,5 ili 3 tesle može se obaviti odmah nakon ugradnje stenta XIENCE PRO^S.

11.0 MOGUĆA NEŽELJENA DEJSTVA

Neželjena dejstva koja se dovode u vezu sa procedurama lečenja pomoću PCI zahvata i sa upotrebom stenta u nativnim koronarnim arterijama obuhvataju, ali nisu ograničena na sledeće:

- Alergijske reakcije ili prosetljivost na lateks, kontrastno sredstvo, anesteziju, materijale od kojih je sredstvo napravljeno (kobalt, hrom, nikel, volfram, metalni polimer i fluoropolimer), kao i reakcije na lek everolimus, na antikoagulanse ili antitrombotske lekove
- Komplikacije pri pristupanju vaskulaturi koje mogu da zahtevaju transfuziju ili reparaciju krvnog suda, uključujući sledeće pojave:
 - o Reakcije na mestu uvođenja katetera
 - o Krvarenje (ehimozu, curenje, hematom, hemoragija, retroperitonealna hemoragija)

- o Arteriovenska fistula, pseudoaneurizma, aneurizma, disekcija, perforacija/ruptura
- o Embolija (vazduh, tkivo, plak, trombotski materijal ili sredstvo)
- o Povrede perifernih nerava
- o Periferna ishemija
- Komplikacije u koronarnoj arteriji koje mogu da zahtevaju dodatne intervencije, uključujući sledeće pojave:
 - o Potpuna okluzija ili naglo zatvaranje
 - o Arteriovenska fistula, pseudoaneurizma, aneurizma, disekcija, perforacija/ruptura
 - o Prolaps tkiva/pomeranje plaka
 - o Embolija (vazduh, tkivo, plak, trombotski materijal ili sredstvo)
 - o Tromboza koronarne arterije ili stenta (akutna, subakutna, kasna, izuzetno kasna)
 - o Stenoza ili restenoza
- Komplikacije u perikardiju koje mogu da zahtevaju dodatne intervencije, uključujući sledeće pojave:
 - o Tamponada srca
 - o Perikardijalna efuzija
 - o Perikarditis
- Srčane aritmije (uključujući nespecifične poremećaje provodljivosti, atrijalne i ventrikularne aritmije)
- Stanja srčane ishemije, uključujući i stanja kao što su:
 - o Ishemija miokarda
 - o Infarkt miokarda (uključujući i akutni)
 - o Spazam koronarnih arterija
 - o Nestabilna ili stabilna angina pectoris
- Moždan udar / cerebrovaskularni akcident (CVA) i prolazni ishemijski napad (TIA)
- Sistemsko otkazivanje organa:
 - o Kardiorespiratorni zastoj
 - o Insuficijencija srca
 - o Kardijopulmonalna insuficijencija (uključujući plućni edem)
 - o Insuficijencija/otkazivanje bubrega
 - o Šok

- Krvarenje
- Poremećaji krvnih ćelija (uključujući trombocitopeniju izazvanu heparinom [HIT])
- Hipotenzija/hipertenzija
- Infekcija
- Mučnina i povraćanje
- Palpitacije, vrtoglavica i sinkopa
- Bolovi u grudnom košu
- Groznica
- Bol
- Smrt

Neželjena dejstva povezana sa svakodnevnim oralnom primenom leka everolimus u dozama koje se kreću od 1,5 mg do 10 mg dnevno navedena su u režimeu karakteristika proizvoda (engl. "Summary of Product Characteristics" – SmPC) i na oznakama leka¹. Rizici opisani u nastavku obuhvataju očekivana neželjena dejstva relevantna za populaciju sa srčanim tegobama opisana u odeljcima o kontraindikacijama, upozorenjima i merama opreza na oznakama / u SmPC dokumentima za everolimus i/ili koja su se pojavila kod ≥ 10% populacije u kliničkim ispitivanjima oralnog everolimusa za druge indikacije. Pogledajte SmPC dokumente i oznake leka² da biste saznali detaljnije informacije i reda neželjena dejstva:

- Bol u abdomenu
- Anemija
- Angioedem (povećan rizik uz istovremenu upotrebu inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima [ACE])
- Pojave arterijske tromboze
- Krvarenje i koagulopatija (uključujući hemolitičko-uremički sindrom [HUS], trombotičku trombocitopeničnu purpuru [TTP] i trombotičku mikroangiopatiju – povećan rizik uz istovremenu upotrebu ciklosporina)
- Konstipacija
- Kašalj
- Dijabetes melitus
- Dijareja
- Dispepsija
- Embriofetalna toksičnost
- Eritem
- Eritrodermija
- Glavobolja
- Tromboza hepatičke arterije (HAT)
- Poremećaji jetre (uključujući hepatitis i žuticu)
- Hipersenzitivnost na aktivnu supstancu everolimus ili na druge derivate rapamicina
- Hipertenzija
- Infekcija (infekcije bakterijama, gljivicama, virusima ili protozoama, uključujući infekcije oportunističkim patogenima). Nefropatija povezana sa poliomiavirnom (PVAN), progresivna multipila leukoencefalopatija (PML) povezana sa JC virusom, fatalne infekcije i sepsa su prijavljene kod pacijenata koji su lečeni everolimusom oralno.
- Tromboza vena i arterija bubrega
- Izmenejeni rezultati laboratorijskih testova (povišeni kreatinin u serumu, proteinurija, hipokalemija, hiperkalemija; hiperlipidemija, dislipidemija uključujući hiperholesterolemiju i hipertrigliceridemiju; abnormalni testovi funkcije jetre; smanjenje hemoglobina, limfocita, neutrofila i krvnih pločica)
- Limfom i karcinom jetre
- Muška neplodnost
- Menstrualne nepravilnosti
- Mučnina
- Nefrotoksičnost (u kombinaciji sa ciklosporinom)
- Neinfektivni pneumonitis (uključujući intersticijalne bolesti pluća)
- Oralne ulceracije
- Bol
- Pankreatitis
- Perikardijalna efuzija
- Periferni edem
- Pleuralna efuzija

- Pneumonija
- Pireksija
- Osip
- Bubrežna insuficijencija
- Infekcija gornjeg respiratornog trakta
- Infekcija urinarnog trakta
- Venska tromboembolija
- Povraćanje
- Komplikacije pri zarastanju rana (uključujući infekcije rana i limfocela)

12.0 PRIJAVLJIVANJE NEŽELJENIH DEJSTAVA

Korisnik i/ili pacijent treba da prijavi svaki ozbiljan incident do koga dođe u vezi sa korišćenjem XIENCE PRO^{™S} sistema koronarnih stentova za eluiranje everolimusa proizvođaču i nezavisnom organu države-članice Evropske unije u kojoj korisnik i/ili pacijent ima prebivalište.

13.0 REZIME BEZBEDNOSTI I KLINIČKIH PERFORMANSI

Rezime bezbednosnih i kliničkih performansi (SSCP) za ovo sredstvo dostupan je na adresi <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Potražite sredstvo koristeći osnovni UDI-DI naveden u tabeli 1-1. Ovo je SSCP lokacija nakon pokretanja Evropske baze podataka o medicinskim sredstvima (EUDAMED).

14.0 IZBOR I LEČENJE PACIJENTA

14.1 Individualizacija terapije

Prethodno opisani rizici i prednosti moraju da se razmotre za svakog pacijenta pre upotrebe sredstva iz porodice stentova XIENCE[™] EECSS. Faktori pri izboru pacijenata koji se uzimaju u obzir moraju da obuhvataju od rizicima antitrombotičke terapije. Treba obratiti posebnu pažnju na pacijente kojima je nedavno dijagnostikovani aktivni gastritis ili peptički ulkus.

Antitrombotski lekovi moraju da se koriste zajedno sa stentovima XIENCE EECSS, u skladu sa smernicama Američkog koledža za kardiologiju (American College of Cardiology, ACC), Američkog udruženja za bolesti srca (American Heart Association, AHA) i Udruženja za kardiovaskularnu angiografiju i intervencije (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, SCAI), kao i smernicama Evropskog udruženja kardiologa (European Society of Cardiology, ESC). Lekari moraju da upotrebe informacije iz obimnih kliničkih dokaza o stentovima XIENCE zajedno sa aktuelnom literaturom o stentovima koji eluiraju lek, aktuelnim smernicama i specifičnim potrebama svakog pacijenta kako bi utvrdili odredeni režim antitrombotskih/antikoagulacionih lekova koji će se koristiti za njihove pacijente u opštoj praksi.

Trebalo bi da se prate aktuelne smernice za prekid dvojne antitrombotske terapije (DAPT) i one se preporučuju. Glavni lekar je dužan da donese odluku o privremenom ili trajnom prekidu DAPT terapije, uzimajući u obzir stanje svakog pacijenta. U slučaju da je nepredviđeni privremeni ili trajni prekid DAPT terapije neophodan u bilo kojem trenutku nakon jednog meseca posle ugradnje koronarnog stenta XIENCE, dogodišnji podaci iz kliničkih ispitivanja stenta XIENCE pokazuju nisku stopu tromboze stenta, kao i rizik od tromboze stenta koji nije uvećan. Osim toga, XIENCE porodica stentova je pokazala niske stope tromboze stenta od 1–6 meseci kod pacijenata sa HBR-om kod 1-mesečno (samo 28 dana) trajanja DAPT-a nakon PCI procedure.

Izuzetno je važno da pacijent nakon ugradnje poštuje preporuke vezane za antitrombotsku terapiju. Prerani prekid uzimanja propisanih antitrombotskih lekova može da dovede do povećanog rizika od tromboze, infarkta miokarda ili smrti. Pre PCI intervencije, ako se očekuju hirurški ili stomatološki zahvat koji zahtevaju raniji prekid antitrombotske terapije, lekar koji obavlja intervenciju i pacijent moraju pažljivo da razmotre da li stent koji eluiru lek i njegova preateča preporučena antitrombotska terapija predstavljaju odgovarajuću opciju za PCI. Nakon PCI intervencije, ako se preporučuje hirurški ili stomatološki zahvat, rizici i prednosti tog zahvata moraju da se razmotre u odnosu na rizike povezane sa preranim prekidom antitrombotske terapije.

Pacijenti koji moraju da prerano prekinu uzimanje antitrombotske terapije usled značajnog aktivnog krvarjenja moraju pažljivo da prate pojavu srčanih događaja i da, kada im se stanje stabilizuje, ponovo počnu sa uzimanjem antitrombotske terapije u najkraćem mogućem roku, u skladu sa odlukom svojih lekara.

15.0 INFORMACIJE O KLINIČKOJ UPOTREBI

15.1 Pregled pre upotrebe

1. Pažljivo pregledajte sterilno pakovanje pre nego što ga otvorite i proverite da li je sterilna barijera oštećena. Nemojte da koristite ako je celovitost sterilnog pakovanja narušena.
2. Nemojte da koristite nakon datuma „Upotrebiti do“.
3. Pocepaajte aluminijumsku kesicu da biste je otvorili i izvadite unutrašnju kesicu. **Napomena:** Spoljšajnost unutrašnje kesice NIJE sterilna. Otvorite unutrašnju kesicu i prenesite ili spustite proizvod u sterilno polje koristeći aseptičnu tehniku.
4. Pre upotrebe stenta XIENCE PRO^{™S} EECSS, pažljivo uklonite sistem iz pakovanja i proverite da li je savijen, uvrnut ili oštećen na neki drugi način. Uverite se da se stent ne pruža dalje od markera balona nepropustljivih za radioaktivne zrake. Ne koristite ako primetite bilo kakve nedostatke. Međutim, ne pomerajte, ne dodirujte i ne rukujte stentom jer tako možete da oštetite sloj, kontaminirate ili izmestite stent iz balona za dopremanje.

Napomena: Ako se u bilo kojem trenutku tokom upotrebe stenta XIENCE PRO^S EECSS proksimalna osovina od nerđajućeg čelika savije ili uvrne, nemojte da nastavite sa korišćenjem katetera.

15.2 Potrebni materijali

- Odgovarajuća arterijska košuljica
- Odgovarajući vodeći kateter(i)
- 2–3 šprica (10–20 cc)
- 1000 u/500 cc heparinizovanog običnog fiziološkog rastvora (HepNS)
- Rotirajući hemostatski ventil sa odgovarajućim minimalnim unutrašnjim prečnikom (2,44 mm [0,096 inča])
- Žica vodilica od 0,36 mm (0,014 inča) x 175 cm (minimalna dužina)
- Pribor za okretanje
- Uvodnik za žicu vodilicu
- Kontrastno sredstvo razblaženo u razmeri 1:1 sa heparinizovanim običnim fiziološkim rastvorom
- Instrument za inflaciju
- Balon za angioplastiku za pripremu dilataciju odgovarajuće veličine
- Balon za angioplastiku za postdilataciju odgovarajuće veličine
- Trokraki sigurnosni ventil
- Odgovarajući antikoagulantni i antitrombotski lekovi

¹ Certican[®] UK SmPC, Afinitor[®] UK SmPC, Votubia[®] UK SmPC, oznaka za SAD Afinitor[®] i oznaka za SAD Zortress[®]. Na stranicama www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu i www.fda.gov potražite najnovije verzije ovih SmPC/oznaka.

15.3 Priprema

15.3.1 Uklanjanje pakovanja

Napomena: Aluminijumska kesica nije sterilna barijera. Zaptivna kesica unutar aluminijumske kesice je sterilna barijera. Sterilnost se smatra isključivo sadržaj unutrašnje kesice. Spoljašnja površina unutrašnje kesice NIJE sterilna.

1. Pažljivo izvadite sistem za dovod iz zaštitne cevi da biste ga pripremili. Kada koristite sistem za brzu izmenu (RX), nemojte da savijate ili uvijate hipocev tokom vadenja.
2. Uklonite vreteno proizvoda i zaštitnu košuljicu stenta tako što ćete uhvatiti kateter neposredno proksimalno od stenta (na proksimalnom mestu za povezivanje balona), a drugom rukom uhvatiti štitnik stenta i nežno ga ukloniti distalno. Ako naidete na neobičan otpor tokom uklanjanja vretena proizvoda i košuljice stenta, nemojte da koristite taj proizvod i zamenite ga drugim. Pratite postupak za vraćanje neupotrebljenog sredstva.

15.3.2 Ispiranje lumena žice vodilice

1. Isprajte lumen žice vodilice rastvorom HepNS dok tečnost ne izađe kroz izlazni urez žice vodilice.

Napomena: Izbegavajte rukovanje stentom tokom ispiranja lumena žice vodilice jer bi tako položaj stenta u balonu mogao da se poremeti.

15.3.3 Priprema sistema za dovod

1. Pripremite instrument za inflaciju / špic sa razblaženim kontrastnim sredstvom.
2. Povežite instrument za inflaciju / špic sa proksimalnim ventilom; povežite sa priključkom za inflaciju na proizvodu. Ne savijajte hipocev proizvoda prilikom povezivanja instrumenta za inflaciju / špic.
3. Okrenite sistem za dovod vertikalno, tako da vrh bude usmeren nadole.
4. Otvorite sigurnosni ventil ka sistemu za dovod; primenite negativan pritisak na 30 sekundi; otpustite na neutralni pritisak za punjenje kontrastnog sredstva.
5. Zatvorite sigurnosni ventil ka sistemu za dovod; istisnite sav vazduh iz instrumenta za inflaciju / špic.
6. Ponavljajte korake od 3 do 5 dok se sav vazduh ne izbaci. Ako ostanu mehuri, ne koristite proizvod.
7. Ako ste koristili špic, postavite pripremljeni instrument za inflaciju na sigurnosni ventil.
8. Otvorite sigurnosni ventil ka sistemu za dovod.
9. Ostavite neutralan pritisak.

Napomena: Kada ubacujete sistem za dovod u krvni sud, ne primenjujete negativan pritisak na sistem za dovod. To može dovesti do izmeštanja stenta iz balona.

Napomena: Ako u telu sistema primetite vazduh, ponovite korake od 3 do 5 iz odeljka 15.3.3 Priprema sistema za dovod da biste sprečili neujednačeno širenje stenta.

15.4 Procedura dovoda

1. Pripremite pristupno mesto za krvni sud u skladu sa standardnom praksom.
2. Odluka da se lezija unapred proširi balonom odgovarajuće veličine mora da se zasniva na karakteristikama pacijenta i lezije. **Ako obavljate predilataciju**, ograničite dužinu predilatacije PTCA balonom da ne bi došlo do povrede krvnog suda van granica stenta XIENCE PRO^S.
3. Kod dugačkih lezija odredite veličinu stenta prema prečniku krajnjeg distalnog dela krvnog suda.

Napomena: Ako se za uske lezije dvoumite između dva prečnika stenta, odaberite stent manjeg prečnika i nadajte ga. Informacije o kompatibilnosti potražite na oznaci proizvoda.

4. Održavajte neutralan pritisak na instrumentu za inflaciju koji je povezan na sistem za dovod. Otvorite rotirajući hemostatski ventil što je više moguće.
5. Postavite sistem za dovod na proksimalni deo žice vodilice dok održavate položaj žice vodilice preko ciljne lezije.
6. Pažljivo uvodite sistem za dovod u vodeći kateter i preko žice vodilice do ciljne lezije. Kada koristite sistem za brzu izmenu (RX), postarajte se da hipocev bude prava. Uverite se da je vodeći kateter stabilan pre uvođenja sistema stenta u koronarnu arteriju.

Napomena: Ako se oseti neobičajan otpor pre nego što stent izađe iz vodećeg katetera, nemojte na silu pokušavati da prodete. Otpor može da ukazuje na problem, a korišćenje prekomerne sile može da dovede do oštećenja ili pomeranja stenta. Održavajte položaj žice vodilice duž lezije i uklonite sistem za dovod i vodeći kateter kao celovitu jedinicu.

7. Uvodite sistem za dovod preko žice vodilice do ciljne lezije pod direktnom fluoroskopskom vizuelizacijom. Upotrebite markere balona nepropustljive za rendgenske zrake da biste pozicionirali stent duž lezije. Obavite angiografiju da biste potvrdili položaj stenta. Ako položaj stenta nije optimalan, treba ga pažljivo premestiti ili ukloniti (pogledajte odeljak 15.6 Procedura uklanjanja). Markeri balona ukazuju i na ivoce stenta i na rubove balona. Ne treba obavljati širenje stenta ako stent nije pravilno pozicioniran na ciljnoj leziji.

Napomena: Ako je neophodno uklanjanje stenta pre postavljanja, uverite se da je vodeći kateter postavljen koaksijalno u odnosu na sistem za dovod stenta i pažljivo povucite sistem za dovod stenta u vodeći kateter. Ako se oseti neobičajan otpor u bilo kom trenutku prilikom povlačenja stenta ka vodećem kateteru, sistem za dovod stenta i vodeći kateter moraju da se uklone zajedno, kao celovita jedinica. Ovo treba obaviti pod direktnom vizuelizacijom uz fluoroskopiju.

8. Zategnite rotirajući hemostatski ventil. Stent je sada spreman za postavljanje.

15.5 Procedura postavljanja

OPREZ: Pogledajte tabelu 1-3: Specifikacije medicinskog sredstva *in vitro* za prečnik stenta, nazivni pritisak i nazivni pritisak prskanja (RBP).

1. Pre postavljanja, ponovo potvrdite ispravan položaj stenta u odnosu na ciljnu leziju pomoću markera balona nepropustljivih za rendgenske zrake.
2. Polako postavite stent dodavanjem pritiska u sistem za dovod u pomacima od 2 atm na svakih 5 sekundi dok se stent u potpunosti ne proširi. U potpunosti proširite stent naduvavanjem najmanje do nazivnog pritiska. Prihvaćena praksa uobičajeno cilja pritisak početnog postavljanja kojim bi se postigao opseg unutrašnjeg prečnika stenta koji je oko 1,1 puta veći od prečnika referentnog krvnog suda.
3. Kod dugačkih lezija odredite veličinu stenta prema prečniku krajnjeg distalnog dela krvnog suda i proširite stent najmanje do nazivnog pritiska. Održavajte pritisak 30 sekundi. Ako je potrebno, sistem za dovod može ponovo da se stavi pod pritisak ili da se stavi pod dodatni pritisak da bi se obezbedila potpuna apozicija stenta u odnosu na žid arterije.

4. Održavajte pritisak 30 sekundi da bi se stent potpuno raširio. Treba koristiti fluoroskopsku vizuelizaciju tokom širenja stenta da bi se pravilno procenio optimalni prečnik stenta u odnosu na proksimalni i distalni prečnik nativne koronarne arterije (prečni referentnog krvnog suda). Optimalno širenje stenta i pravilna apozicija zahtevaju da stent bude u potpunom kontaktu sa židom arterije.

Napomena: Videti odeljak 15.6 Procedura uklanjanja za uputstvo za izvlačenje sistema za dovod stenta.

5. Ako je potrebno, sistem za dovod može ponovo da se stavi pod pritisak ili da se stavi pod dodatni pritisak da bi se obezbedila potpuna apozicija stenta u odnosu na žid arterije.

Napomena: Nemojte prelaziti nazivni pritisak prskanja (RBP) naveden na nalepnici na proizvodu od 16 atm (1621 kPa).

6. U potpunosti prekritje celu leziju i područje tretirano balonom (uključujući disekcije) stentom XIENCE PRO^S omogućavajući adekvatnu pokrivenost stentom zdravog tkiva proksimalno i distalno u odnosu na leziju.
7. Ispraznite balon tako što ćete primeniti negativni pritisak u instrumentu za inflaciju u trajanju od 30 sekundi. Uverite se da je balon potpuno ispranjen pre nego što pokušate da pomerite sistem za dovod. Ako osetite neobičajan otpor tokom izvlačenja sistema za dovod stenta, obratite naročitu pažnju na položaj vodećeg katetera.

Napomena: Videti odeljak 15.6 Procedura uklanjanja za uputstvo za izvlačenje sistema za dovod stenta.

8. Potvrdite položaj i postavljanje stenta koristeći standardne angiografske tehnike. Za optimalne rezultate, celokupni segment stenozne arterije treba da bude obuhvaćen stentom. Treba koristiti fluoroskopsku vizuelizaciju tokom širenja stenta da bi se pravilno odredio optimalni prečnik raširenog stenta u poređenju sa proksimalnim i distalnim prečnikom/prečnicima koronarne arterije. Optimalno širenje zahteva da stent bude u potpunom kontaktu sa židom arterije. Kontakt stenta sa židom treba potvrditi putem rutinske angiografije, intravaskularnog ultrazvuka (IVUZ) ili optičke koherentne tomografije (OCT).
9. Ako veličina postavljenog stenta još uvek nije adekvatna u pogledu prečnika referentnog krvnog suda, može da se upotrebi veći balon za dodatno širenje stenta. Ako je inicijalni angiografski izgled suboptimalan, stent može dodatno da se proširi pomoću niskoprofilnog, nekomplijantnog balon katetera za dilataciju pod visokim pritiskom. Ako je ovo neophodno, stentovani segment treba pažljivo ukrstiti sa prolabilarnom žicom vodilicom da se ne bi poremetila geometrija stenta. Postavljeni stentovi ne treba da ostanu nedovoljno prošireni.

OPREZ: Nemojte širiti stent izvan sledećih graničnih vrednosti.

Nazivni prečnik stenta	Granična vrednost širenja
2,0 mm – 3,25 mm	3,75 mm
3,5 mm – 4,0 mm	5,5 mm

10. Ako je potrebno više od jednog XIENCE PRO^S stenta da bi se pokrila lezija i područje tretirano balonom, preporučuje se da se, radi izbegavanja moguće restenozе zazorа, stentovi adekvatno preklapaju. Da bi se obezbedilo da nema zazorа između stentova, trake markera balona drugog XIENCE PRO^S stenta treba postaviti unutar postavljenog stenta pre širenja.
11. Ponovo potvrdite položaj stenta i angiografske rezultate. Ponavljajte naduvavanje dok se ne postigne optimalan plasman stenta.

15.6 Procedura uklanjanja

Izvlačenje katetera za dovod stenta iz postavljenog stenta:

1. Ispraznite balon tako što ćete primeniti negativni pritisak u instrumentu za inflaciju. Za praznjenje većih i dužih balona potrebno je više vremena (do 30 sekundi) nego za praznjenje manjih i kraćih balona. Pomoću fluoroskopije potvrdite da se balon ispraznio i sačekajte još 10 do 15 sekundi.
2. Postavite instrument za inflaciju na „negativan“ ili „neutralan“ pritisak.
3. Stabilizujte položaj vodećeg katetera neposredno van koronarnog ostijuma i fiksirajte ga u tom položaju. Održavajte položaj žice vodilice preko segmenta stenta.
4. Laganim i ujednačenim pritiskom pažljivo uklonite sistem za dovod stenta.
5. Zategnite rotirajući hemostatski ventil.

Ako prilikom izvlačenja katetera za dopremanje stenta naidete na otpor, pratite sledeće korake da biste poboljšali ponovno obavljanje balona:

- Ponovo naduvajte balon do nazivnog pritiska.
- Ponovite prethodno navedene korake od 1 do 5.

Nakon izvlačenja sistema za dovod stenta: potvrda postavljanja stenta:

1. Potvrdite položaj i postavljanje stenta koristeći standardne angiografske tehnike. Za optimalne rezultate, celokupni segment stenozne arterije treba da bude obuhvaćen stentom. Treba koristiti fluoroskopsku vizuelizaciju tokom širenja stenta da bi se pravilno odredio optimalni prečnik raširenog stenta u poređenju sa proksimalnim i distalnim prečnikom/prečnicima koronarne arterije. Optimalno širenje zahteva da stent bude u potpunom kontaktu sa židom arterije. Kontakt stenta sa židom treba potvrditi putem rutinske angiografije, intravaskularnog ultrazvuka (IVUZ) ili optičke koherentne tomografije (OCT).
2. Ako je potrebno više od jednog XIENCE PRO^S stenta da bi se pokrila lezija i područje tretirano balonom, preporučuje se da se, radi izbegavanja moguće restenozе zazorа, stentovi adekvatno preklapaju.
3. Da bi se obezbedilo da nema zazorа između stentova, trake markera balona drugog XIENCE PRO^S stenta treba postaviti unutar postavljenog stenta pre širenja.
4. Ponovo potvrdite položaj stenta i angiografske rezultate da biste procenili stentovano područje. Ponavljajte naduvavanje dok se ne postigne optimalno postavljanje stenta. Ako je potrebna postdilatacija, uverite se da se konačni prečnik stenta podudara sa prečnikom referentnog krvnog suda. Uverite se da je žid stenta u kontaktu sa židom arterije.

15.7 Širenje segmenata stenta nakon postavljanja

1. Treba uložiti sve napore da bi se obezbedilo da stent ne bude nedovoljno proširen.
2. Ako veličina postavljenog stenta još uvek nije adekvatna u pogledu prečnika referentnog krvnog suda, ili ako nije uspostavljen potpuni kontakt sa židom krvnog suda, može da se upotrebi veći balon za dodatno širenje stenta. Stent može dodatno da se proširi pomoću niskoprofilnog, nekomplijantnog balon katetera pod visokim pritiskom. Ako je ovo neophodno, stentovani segment treba pažljivo ukrstiti sa prolabilarnom žicom vodilicom da bi se izbeglo izmeštanje stenta. Balon treba centrirati u okviru stenta i ne treba da prodire izvan stentovanog područja.

OPREZ: Ne širite stent preko ograničenja navedenih u odeljku 15.5 Procedura postavljanja.

15.8 Pacijentova kartica implantata

Lekar ili medicinski centar će obaviti sledeće postupke u vezi sa pacijentovom karticom implantata:

- Popuniti identifikacioni broj pacijenta (prednja strana kartice), podatke o medicinskom centru ili lekaru, adresu i broj za hitnu pomoć, kao i datum implantacije na kartici implantata (zadnja strana kartice).
- Zalepiti nalepnicе sa oznake proizvoda na karticu.

Pacijentu pre otpuštanja treba dati celu karticu implantata.

16.0 SPIRIT i XIENCE PORODICA KLINIČKIH ISPITIVANJA

XIENCE PRO™^S ECSSS se zasniva na postojecim sredstvima XIENCE V™ ECSSS, XIENCE PRIME™ ECSSS, XIENCE Xpedition™ ECSSS i XIENCE Alpine™ ECSSS.

XIENCE PRO^S ECSSS koristi sličnu platformu stenta, identičnu formulaciju sloja sa lekom, identični prajmer sa lekom, sličan nazivni ukupni sadržaj leka i identične materijale balona koji dolaze u kontaktu sa stentom kao XIENCE PRIME^S ECSSS, XIENCE Xpedition ECSSS i XIENCE Alpine ECSSS.

XIENCE PRO^S ECSSS razlikuje se od XIENCE Alpine ECSSS u sistemu za dovod stenta. XIENCE PRO^S sistem za dovod stenta koristi isti princip rada i materijale kao drugi Abbott sistemi stentova za brzu izmenu (RX) i koronarni dilatacioni kateteri.

U poređenju sa XIENCE V ECSSS i XIENCE PRIME ECSSS, XIENCE PRO^S ECSSS ima iste specifikacije bezbednosti stenta, isti položaj stenta na balonu između markera balona, sličan profil ulaska vrha i sličnu dužinu postepenog sužavanja za veličine XIENCE PRO^S stenta do 28 mm dužine. Na osnovu slične prirode XIENCE PRO^S stenta u odnosu na XIENCE PRIME i XIENCE V stentove, može se predviđati da su performanse XIENCE PRO^S ECSSS slične performansama XIENCE V i XIENCE PRIME stentova. Stoga su u ovom odeljku sažeto navedeni podaci kliničkih ispitivanja za XIENCE V i XIENCE PRIME stentove.

16.1 Klinička ispitivanja pre stavljanja u promet

Osnovna bezbednost i efikasnost stenta XIENCE V ustanovljene su na osnovu niza kliničkih ispitivanja pre stavljanja u promet. SPIRIT III RCT bilo je pivotano, randomizovano kliničko ispitivanje (RCT) kojim je ustanovljeno neinferiornost stenta XIENCE V u odnosu na stent TAXUS® Express[®] (TAXUS stent). Ispitivanje SPIRIT IV je prospektivna, randomizovana, aktivno kontrolisana, jednostruko slepa, multicentrična procena stenta XIENCE V u odnosu na stent TAXUS Express (TAXUS stent) u lečenju do tri deo novo lezije ≥ 28 mm dužine u nativnim koronarnim arterijama sa referentnim prečnikom krvnog suda (RVD) ≥ 2.5 mm do ≤ 4.25 mm. Ispitivanjem SPIRIT IV ustanovljena je superiornost stenta XIENCE V u odnosu na stent TAXUS Express. Registar SPIRIT Small Vessel (SV) je prospektivna, otvorena, multicentrična studija registra u SAD sa jednom grupom ispitanika u kojoj su ustanovljene bezbednost i efikasnost stenta XIENCE V prečnika 2,25 mm. SPIRIT PRIME je prospektivna, otvorena, multicentrična, nerandomizovana klinička studija sa dve grupe ispitanika kod kojih su korišćeni XIENCE PRIME i XIENCE PRIME LL sistemi stentova veličine jezgra i gde su ustanovljene bezbednost i efikasnost stentova XIENCE PRIME i XIENCE PRIME LL. U tabelama 16.1-1 do 16.1-4 predstavljeni su planovi ispitivanja, angiografski rezultati (za ispitivanja kod kojih je bilo potrebno angiografsko praćenje) i glavni klinički ishodi nakon 1 godine i od poslednje kontrole, datim redosledom.

Tabela 16.1-1: SPIRIT porodica XIENCE V planova kliničkih ispitivanja (pre stavljanja u promet)					
	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	Registar SPIRIT Small Vessel	Kliničko ispitivanje SPIRIT PRIME	
				Registar veličine jezgra	Registar dugačkih lezija
Tip/plan studije	• Multicentrična • Randomizovana • Jednostruko slepa • Aktivno kontrolisana	• Multicentrična • Randomizovana • Jednostruko slepa • Aktivno kontrolisana	• Multicentrična • Otvorena • Sa jednom grupom	• Multicentrična • Otvorena • Sa jednom grupom	• Multicentrična • Otvorena • Sa jednom grupom
Broj uključenih ispitanika	Ukupno: 1002 XIENCE V: 668 Kontrola TAXUS Express: 334	Ukupno: 3690 XIENCE V: 2460 Kontrola TAXUS Express: 1230 ¹	Ukupno: 150 2,25 mm XIENCE V	Ukupno: 400 XIENCE PRIME	Ukupno: 100 XIENCE PRIME
Lečenje	Do dve <i>de novo</i> lezije u različitim epikardijalnim krvnim sudovima	Do tri <i>de novo</i> lezije, najviše dve lezije po epikardijalnom krvnom sudu	Do dve <i>de novo</i> lezije u različitim epikardijalnim krvnim sudovima	Do dve <i>de novo</i> lezije u različitim epikardijalnim krvnim sudovima	Do dve <i>de novo</i> lezije u različitim epikardijalnim krvnim sudovima
Veličina lezije	RVD: ≥ 2,5 ≤ 3,75 mm Dužina: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm ² Dužina: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,25 < 2,50 mm Dužina: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Dužina: ≤ 22 mm	XIENCE PRIME CS: RVD: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Dužina: ≤ 22 mm XIENCE PRIME LL: RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm Dužina: > 22 mm i ≤ 32 mm
Primarni parametar praćenja	Kasni gubitak unutar segmenta nakon 240 dana	Neuspeh ciljne lezije usled ishemije nakon 1 godine (kompozit kardiološke smrti, infarkta miokarda ciljnog krvnog suda ili TLR usled ishemije)	TLF (neuspeh ciljne lezije) nakon 1 godine	TLF (neuspeh ciljne lezije) nakon 1 godine	TLF (neuspeh ciljne lezije) nakon 1 godine
Koprimarni parametar praćenja	Neuspeh ciljnog krvnog suda (TVF) nakon 270 dana	Nema	Nema	Nema	Nema
Kliničko praćenje	30, 180, 240, 270 dana, 1 do 5 godina	30, 180, 270 dana, 1 do 3 godine	30, 240 dana, 1 do 3 godine	30, 180 dana, 1 do 3 godine	30, 180 dana, 1 do 3 godine
Angiografsko praćenje	240 dana (N = 564)	Nema	240 dana (N = 69)	Nema	Nema

¹ U grupi sa TAXUS stentom, 1 ispitanik je primio 1 TAXUS¹ Liberté² stent.
² RVD ≥ 2,5 mm do ≤ 3,75 mm i veličine stenta do 3,5 mm dok TAXUS od 4,0 mm ne bude komercijalno dostupan.

Angiografski rezultati	SPIRIT III RCT 240 dana		SPIRIT Small Vessel 240 dana
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	2,25 mm XIENCE V (N = 69) (M = 69)
Kasni gubitak unutar stenta (mm)	0,16 ± 0,41 (342)	0,30 ± 0,53 (158)	0,20 ± 0,40 (52)
Kasni gubitak unutar segmenta (mm)	0,14 ± 0,39 (343)	0,26 ± 0,46 (158)	0,16 ± 0,41 (52)
Binarna restenoza unutar stenta	2,3% (8/343)	5,7% (9/158)	3,8% (2/52)
Binarna restenoza unutar segmenta	4,7% (16/344)	8,9% (14/158)	9,6% (5/52)

Napomene:
– Podaci su srednje vrednosti (mm) ± SD ili % (n/N).
– N je ukupni broj pacijenata. M je ukupni broj lezija.
– SPIRIT III i SV od 240 dana obuhvata vremenski okvir praćenja (240 + 28 dana).

Tabela 16.1-3: SPIRIT porodica kliničkih ispitivanja glavni 1-godišnji klinički ishodi (pre stavljanja u promet)						
	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT Small Vessel	Kliničko ispitivanje SPIRIT PRIME
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Registar veličine jezgra (N = 401) Registar dugačkih lezija (N = 104)
Neuspeh ciljne lezije (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)
Neuspeh ciljnog krvnog suda (TVF)	5,5% (134/2416)	7,7% (92/1195)	8,5% (56/655)	11,6% (37/319)	11,0% (15/136)	Nije primenljivo Nije primenljivo
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)
Sve smrti	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)
Kardiološka smrt	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)
Infarkt miokarda	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)
Kardiološka smrt ili infarkt miokarda	2,2% (54/2416)	3,3% (39/1195)	3,4% (22/655)	4,7% (15/319)	2,9% (4/136)	2,0% (8/399) 4,8% (5/104)
TLR usled ishemije	2,3% (56/2416)	4,6% (55/1195)	3,4% (22/655)	5,6% (18/319)	5,1% (7/136)	2,5% (10/399) 2,9% (3/104)
TVR usled ishemije, neclijna lezija	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)
Tromboza stenta						
ARC (definitivno/verovatno)	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 (definitivni)	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)

Napomene:
– Sva nabranja predstavljena u ovoj tabeli predstavljaju nabranja ispitanika. Ispitanici se nabiraju samo jednom za svaki događaj za svaki vremenski period.
– 1-godišnji period obuhvata okvir za praćenje (365 + 28 dana) za sva ispitivanja.
– Neuspeh ciljne lezije (TLF) obuhvata kardiološku smrt, infarkt miokarda pripisan ciljnom krvnom sudu i revaskularizaciju ciljne lezije usled ishemije (TLR). Za SPIRIT SV i PRIME korišćena je definicija klinički indikovane TLR, a ne TLR usled ishemije.
– Neuspeh ciljnog krvnog suda (TVF) obuhvata kardiološku smrt, infarkt miokarda, revaskularizaciju ciljne lezije usled ishemije (TLR) i revaskularizaciju ciljnog krvnog suda usled ishemije (TVR), neclijna lezija. Za SPIRIT SV i PRIME korišćena je definicija klinički indikovane TLR i TVR, a ne definicija TLR i TVR usled ishemije, koja je korišćena za SPIRIT II, SPIRIT III i SPIRIT IV.
– Veliki kardiovaskularni događaj (MACE) obuhvata kardiološku smrt, infarkt miokarda i TLR usled ishemije.

Tabela 16.1-4: SPIRIT porodica kliničkih ispitivanja glavni klinički ishodi od poslednjeg praćenja (pre stavljanja u promet)

	SPIRIT IV 3 godine		SPIRIT III RCT 5 godina		SPIRIT Small Vessel 2 godine	Kliničko ispitivanje SPIRIT PRIME 1 godina	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Registar veličine jezgra (N = 401)	Registar dugačkih lezija (N = 104)
Neuspeh ciljne lezije (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)
Neuspeh ciljnog krvnog suda (TVF)	13,3% (312/2348)	14,5% (168/1158)	20,3% (123/605)	26,6% (76/286)	12,0% (16/133)	Nije primenljivo	Nije primenljivo
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)
Sve smrti	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)
Kardiološka smrt	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)
Infarkt miokarda	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)
Kardiološka smrt ili infarkt miokarda	4,5% (105/2348)	6,0% (70/1158)	7,1% (43/605)	11,2% (32/286)	3,0% (4/133)	2,0% (8/399)	4,8% (5/104)
TLR usled ishemije	6,3% (148/2348)	7,9% (92/1158)	8,9% (54/605)	12,9% (37/286)	5,3% (7/133)	2,5% (10/399)	2,9% (3/104)
TVR usled ishemije, neciljna lezija	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)
Tromboza stenta							
ARC (definitivno/verovatno)	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 (definitivni)	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)

- Napomene:**
- Sva nabranja predstavljena u ovoj tabeli predstavljaju nabranja ispitnika. Ispitanici se nabrajaju samo jednom za svaki događaj za svaki vremenski period.
 - Podaci obuhvataju okvir za praćenje od + 28 dana za sva ispitivanja.
 - Neuspeh ciljne lezije (TLF) obuhvata kardiološku smrt, infarkt miokarda pripisan ciljnom krvnom sudu i revaskularizaciju ciljne lezije usled ishemije (TLR). Za SPIRIT SV i PRIME korišćena je definicija klinički indikovane TLR, a ne TLR usled ishemije.
 - Neuspeh ciljnog krvnog suda (TVF) obuhvata kardiološku smrt, infarkt miokarda, revaskularizaciju ciljne lezije usled ishemije (TLR) i revaskularizaciju ciljnog krvnog suda usled ishemije (TVR), neciljna lezija.
 - Veliki kardiovaskularni događaj (MACE) obuhvata kardiološku smrt, infarkt miokarda i TLR usled ishemije.

16.2 Klinička ispitivanja nakon stavljanja u promet

XIENCE V USA studija je prospektivna, multicentrična studija nakon stavljanja u promet koju nalaže FDA za procenu kontinuirane bezbednosti i efikasnosti XIENCE V EECSS u stvarnom okruženju nakon što je postao komercijalno dostupan u SAD, kao i u svrhu podrške DAPT inicijativi FDA. Cilj studije sa jednom grupom SPIRIT V Single Arm Study (SAS) bio je da se nastavi procena performansi XIENCE V EECSS u lečenju pacijenata sa *de novo* lezijama koronarnih arterija. XIENCE V India je prospektivni, otvoreni, multicentrični, opservacioni registar sa jednom grupom za procenu kontinuirane bezbednosti i efikasnosti XIENCE V EECSS tokom komercijalne upotrebe u stvarnom okruženju u Indiji. U tabelama 16.2-1 do 16.2-2 predstavljeni su planovi kliničkih ispitivanja, glavni klinički ishodi nakon 1 godine i od poslednje kontrole, datim redosledom.

Rezultati iz ovih kliničkih ispitivanja nakon stavljanja u promet pokazuju bezbednost i efikasnost XIENCE V EECSS u stvarnom okruženju. Osim toga, XIENCE V EECSS je poboljšao ishode koje prijavljuju pacijenti (uključujući bolji kvalitet života, smanjenu učestalost angine, poboljšanu stabilnost angine i smanjena fizička ograničenja) nakon 6 meseci i poboljšanja nakon 1 godine kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija.

Tabela 16.2-1: SPIRIT i XIENCE V porodica kliničkih ispitivanja, planovi (nakon stavljanja u promet)

	XIENCE V USA kohorta za I fazu	XIENCE V USA kohorta za dugoročno praćenje	XIENCE V USA kohorta za AV-DAPT	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India
Tip/plan studije	- Multicentrična - Prospektivna - Sa jednom grupom	- Multicentrična - Prospektivna - Sa jednom grupom	- Multicentrična - Randomizovana - Dvostruko slepa - Placebom kontrolisana	- Multicentrična - Prospektivna - Sa jednom grupom	- Multicentrična - Prospektivna - Sa jednom grupom
Broj uključenih ispitanika	8040	4663	868	2663	977
Lečenje	Prema standardu nege centra	Prema standardu nege centra	Pacijenti su randomizovani da primaju lečenje tienopridinom ili placebom tokom dodatnih 18 meseci zajedno sa aspirinom	Najviše jedna <i>de novo</i> , nativna ciljna lezija po velikom epikardijalnom krvnom sudu ili bočnoj grani (bez prethodne implantacije stenta, bez prethodne brahterapije), najviše 4 planirana EES stenta	Prema standardu nege centra
Veličina lezije	Bez angiografskih ograničenja			RVD = ≥ 2,25 ≤ 4,0 mm Dužina: ≤28 mm vizuelnom procenom	Bez angiografskih ograničenja
Primarna krajnja tačka	ARC definitivna i verovatna tromboza stenta do 1 godine	ARC definitivna i verovatna tromboza stenta od 1. do 5. godine	MACE (kompozit svih smrti, infarkt miokarda i moždani udar) 12–33 meseca	Kompozitna stopa svih smrti, infarkta miokarda, TVR 30. dana	ARC tromboza stenta (definitivna/verovatna) posle 1 godine i nakon toga jednom godišnje tokom 3 godine
Koprimarni parametar praćenja	Kardiološka smrt ili bilo koji infarkt miokarda nakon 1 godine	Kardiološka smrt ili bilo koji infarkt miokarda od 1. do 5. godine	ARC definitivna i verovatna tromboza stenta 12–33 meseca	Nema	Kardiološka smrt i bilo koji infarkt miokarda nakon 1 godine
Kliničko praćenje	14, 30, 180 dana i 1 godina	2, 3 i 4 godine	15, 24, 30 i 33 meseca	30 dana i 1 i 2 godine	14, 30, 180 dana i 1, 2 i 3 godine
Angiografsko praćenje	Nema	Nema	Nema	Nema	Nema

Tabela 16.2-2: SPIRIT i XIENCE V porodica kliničkih ispitivanja, glavni klinički ishodi (nakon stavljanja u promet)					
	XIENCE V USA faza I 1 godina	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V India	
		1 godina	2 godine	1 godina	2 godine
	XIENCE V (N = 8040)	XIENCE V (N = 2663)	XIENCE V (N = 2663)	XIENCE V (N = 990)	XIENCE V (N = 990)
Neuspeh ciljne lezije (TLF) (ARC)	9,4% (707/7522)	5,25% (138/2627)	7,49% (192/2562)	2,4% (24/986)	3,4% (32/942)
Neuspeh ciljne lezije (TLF)	6,8% (513/7505)	Nije primenljivo	Nije primenljivo	Nije primenljivo	Nije primenljivo
Sve smrti, infarkt miokarda (ARC) i revaskularizacija ciljnog krvnog suda (TVR)	Nije primenljivo	7,04% (185/2627)	10,34% (265/2562)	Nije primenljivo	Nije primenljivo
Kardiološka smrt ili infarkt miokarda (ARC)	7,2% (545/7522)	4,23% (111/2627)	5,74% (147/2562)	1,9% (19/986)	2,8% (26/942)
Kardiološka smrt ili infarkt miokarda	3,3% (249/7505)	Nije primenljivo	Nije primenljivo	Nije primenljivo	Nije primenljivo
Revaskularizacija ciljne lezije usled ishemije (TLR)	4,6% (349/7522)	1,90% (50/2627)	3,04% (78/2562)	1,2% (12/986)	1,5% (14/942)
TVR, ne TLR	2,3% (176/7522)	1,45% (38/2627)	2,26% (58/2562)	0,1% (1/986)	0,1% (1/942)
Sve smrti	2,6% (194/7522)	1,71% (45/2627)	2,97% (76/2562)	0,9% (9/986)	1,7% (16/942)
Kardiološka smrt	1,4% (108/7522)	1,10% (29/2627)	1,87% (48/2562)	0,9% (9/986)	1,7% (16/942)
Svi infarkti miokarda (ARC)	6,3% (475/7522)	3,54% (93/2627)	4,45% (114/2562)	1,3% (13/986)	1,6% (15/942)
Svi infarkti miokarda	2,2% (162/7505)	Nije primenljivo	Nije primenljivo	Nije primenljivo	Nije primenljivo
Tromboza stenta					
ARC (definitivno/verovatno)	0,81% (60/7380)	0,65% (17/2607)	0,79% (20/2523)	0,51% (5/986)	0,53% (5/939)
ARC (definitivno)	0,54% (40/7380)	Nije primenljivo	Nije primenljivo	0,41% (4/986)	0,43% (4/939)

Napomene:

- Sva nabranja predstavljena u ovoj tabeli predstavljaju nabranja ispitanika. Ispitanici se nabrajaju samo jednom za svaki događaj za svaki vremenski period.
- 1-godišnji podaci za XIENCE V USA obuhvataju 42-dnevni vremenski okvir ili do datuma randomizacije ako se desio pre 407. dana za drugu fazu uključivanja. 1-godišnji podaci za XIENCE V India obuhvataju 47-dnevni okvir. 1-godišnji podaci za SPIRIT V obuhvataju 28-dnevni okvir.
- 2-godišnji podaci za SPIRIT V obuhvataju 28-dnevni okvir. 2-godišnji podaci za XIENCE V India obuhvataju 47-dnevni okvir.
- Neuspeh ciljne lezije (TLF) (ARC) obuhvata kardiološku smrt, infarkt miokarda pripisan ciljnom krvnom sudu (prema definiciji ARC), klinički indikovanu revaskularizaciju ciljne lezije (TLR). Neuspeh ciljne lezije (TLF) obuhvata kardiološku smrt, infarkt miokarda pripisan ciljnom krvnom sudu (prema definiciji protokola), klinički indikovanu revaskularizaciju ciljne lezije (TLR).

16.3 Indikacija za jednomesečni (već od 28 dana) DAPT

Bezbednost XIENCE stenta kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja (HBR) koji su dobili 1-mesečnu (već od 28 dana) dvojni antitrombotsku terapiju (DAPT) nakon PCI procedure utvrđena je ispitivanjem XIENCE 28.

Ispitivanje XIENCE 28 je prospektivno, multicentrično, otvoreno, nerandomizovano ispitivanje sa jednom grupom čiji je cilj procena bezbednosti jednomesečne (već od 28 dana) dvojne antitrombotične terapije (DAPT) kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja (HBR) koji se podvrgavaju PCI proceduri XIENCE stentom. Pacijenti su ispunjavali uslove za učešće u ispitivanju XIENCE 28 ako su zadovoljavali kliničke kriterijume za HBR i ako je, po mišljenju nadležnog lekara, rizik od obilnog krvarenja sa DAPT-om dužim od 1 meseca nadmašivao koristi od antitrombotičke terapije. Da bi se smatrali pacijentima sa HBR-om, pacijenti su morali da ispunje najmanje jedan od sledećih kriterijuma: a) starost ≥ 75 godina; b) klinička indikacija za hroničnu (najmanje 6 meseci) antikoagulantnu terapiju; c) istorija obilnog krvarenja koje zahteva medicinsku pažnju u roku od 12 meseci od početne procedure; d) istorija moždanog udara (ishemijskog ili hemoragijskog); e) bubrežna insuficijencija (kreatinin ≥ 2,0 mg/dl ili otkazivanje (zavisu od dijalize); f) sistematska stanja povezana sa povećanim rizikom od krvarenja (tj. hematološki poremećaji, uključujući istoriju aktuelne trombocitopenije koja se definiše kao broj trombocita < 100.000/mm³ ili bilo koji poznati poremećaj koagulacije povezan sa povećanim rizikom od krvarenja); g) anemija sa hemoglobinom < 11 g/dl. Stent XIENCE je implantiran u skladu sa standardnom negom u centru. Nije bilo angiografskog ograničenja u smislu dužine lezije, ali najveća dozvoljena dužina XIENCE stenta u ispitivanju bila je 38 mm. Kliničko praćenje je sprovedeno nakon 1 meseca, 3 meseca, 6 meseci i 12 meseci.

Ispitivanje XIENCE 28 je obuhvatilo 58 ustanova u Sjedinjenim Državama i Kanadi (XIENCE 28 USA) i 52 ustanove izvan SAD (ispitivanje XIENCE 28 Global obuhvatilo je ustanove u Evropi i Aziji). Ukupno 1605 pacijenata sa HBR-om podvrgnuto je PCI proceduri sa XIENCE stentom i dobijalo je DAPT (aspirin + inhibitor P2Y12 receptora) u toku prvog meseca (samo 28 dana) nakon početne procedure. Pacijenti su okarakterisani kao „1 mesec bez događaja“ i mogli su da prekinu sa uzimanjem P2Y12 nakon 1 meseca i nastave sa monoterapijom aspirinom do kraja studije ako nisu imali događaj (bez infarkta miokarda, ponovljene koronarne revaskularizacije, moždanog udara ili definitivne/verovatne tromboze stenta) i bili u skladu sa DAPT-om (definiše se kao bez prekida > 7 uzastopnih dana) u toku prvog meseca nakon procedure.

Cilj ispitivanja je bio da se pokaže neinferiornost primarnog parametra praćenja za sve smrtno ishodi ili sve infarkte miokarda (MI, modifikovani ARC) od 1 do 6 meseci nakon implantacije XIENCE stenta kod pacijenata sa HBR-om koji su lečeni 1-mesečnom DAPT terapijom u poređenju sa istorijskom kontrolom, lečenjem 12-mesečnom DAPT terapijom, nakon stratifikacije prema skor u sklonosti (PS). Metod PS stratifikacije je primenjen da bi se obezbedilo pravedno poređenje između XIENCE 28 i XIENCE V USA (XV USA) istorijske kontrole. Pacijenti iz ispitivanja XIENCE 28 i XV USA podeljeni su u pet grupa na osnovu PS-a izračunatog iz polaznih karakteristika. Pacijenti sličnog PS-a su raspoređeni u istu grupu. Zatim je za svaku grupu izračunat broj događaja. Glavni sekundarni parametar praćenja bio je da se pokaže superiornost jednomesečnog DAPT-a kod obilnog krvarenja (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] tip 2–5) od 1 do 6 meseci nakon implantacije XIENCE stenta kod pacijenata sa HBR-om, u poređenju sa XV USA istorijskom kontrolom nakon PS stratifikacije.

Polazne karakteristike pacijenata i lezije kod XIENCE 28 populacije sa 1 mesecom bez događaja

Od 1392 pacijenata koji su 1 mesec bili bez događaja, 32,5% su bile žene prosečne starosne dobi od 76 godina. U smislu HBR kriterijuma, 68,2% je imalo 75 godina ili više, 47,4% je imalo bubrežnu insuficijenciju, 44,4% je dobijalo oralnu antikoagulantnu terapiju, 10,4% je imalo istoriju moždanog udara, 3,3% je imalo istoriju obilnog krvarenja, 14,5% je imalo anemiju, a 2,3% je imalo trombocitopeniju. Faktori rizika visoke prevalencije obuhvatili su hipertenziju (84,7%) i dislipidemiju (67,5%). U smislu stanja srca, 34,1% pacijenata imalo je akutni koronarni sindrom (ACS) (infarkt miokarda bez povećanja ST [NSTEMI] ili nestabilna angina), a 65,9% je imalo hronični koronarni sindrom. Većina pacijenata (80,3%) je imala jednu tretiranu leziju, a srednja ukupna dužina stenta po pacijentu je iznosila 27,2 ± 14,4 mm.

Analiza primarnog parametra praćenja

Primarni parametar praćenja je zadovoljen i pokazalo se da je XIENCE stent bezbedan za pacijente sa HBR-om koji su dobijali 1-mesečnu (samo 28 dana) DAPT terapiju nakon PCI procedure. Na osnovu broja pacijenata i zabeleženih stopa u svakoj grupi, rezultati pokazuju p-vrednost neinferiornosti od 0,0005, što ispunjava unapred definisani nivo značaja od 0,025. PS stratifikovana srednja stopa 1–6 meseci za sve smrtno ishodi / sve infarkte miokarda kod pacijenata koji su 1 mesec bili bez događaja iznosila je 3,5% kod XIENCE 28 u odnosu na 4,3% kod XV USA istorijske kontrole (tabela 16.3-1). Ovo je pokazalo da zbira stopa za 1–6 meseci za sve smrtno ishodi / sve MI za 1-mesečni DAPT režim nije inferiorna u odnosu na preporučeni 12-mesečni DAPT režim kod istorijske kontrole.

Analiza glavnog sekundarnog parametra praćenja

Metod PS stratifikacije je takođe upotrebljen da se uporedi grupa iz ispitivanja XIENCE 28 sa istorijskom kontrolom za parametar praćenja BARC 2–5 krvarenja. Na osnovu broja pacijenata i zabeleženih brojeva u svakoj grupi, rezultati pokazuju p-vrednost superiornosti od 0,1888, što nije ispunilo unapred definisani nivo značaja od 0,025. Iako nivo značaja nije ispunjen, srednja stopa za PS stratifikaciju od 1–6 meseci za BARC 2–5 krvarenja, kod pacijenata koji su 1 mesec bili bez događaja, bila je brojačano niža u ispitivanju XIENCE 28 u odnosu na istorijsku kontrolu (4,9% u poređenju sa 5,9%, tabela 16.3-1).

Tabela 16.3-1: Rezultati za primarne i pondeisane sekundarne parametre praćenja – svi smrtni ishodi / svi MI i BARC 2–5 krvarenje od 1–6 meseci kod pacijenata koji su 1 mesec bili bez događaja

	XIENCE 28 Pacijenti koji su 1 mesec bili bez događaja (N = 1392)	XIENCE V USA Pacijenti koji su 1 mesec bili bez događaja (N = 1411)	p-vrednost
Svi smrtni ishodi / svi MI	3,5%	4,3%	0,0005*
BARC 2–5 krvarenja	4,9%	5,9%	0,1888**

* p-vrednost neinferiornosti; margina neinferiornosti i jednostrani nivo značaja iznose 2,5%, odnosno 0,025.

** p-vrednost superiornosti; nivo značaja superiornosti je 0,025.

Ostali sekundarni parametri praćenja

Ostali sekundarni parametri praćenja koji su analizirani u ispitivanju XIENCE 28 obuhvatali su BARC 3–5 krvarenje i trombozu stenta od 1–6 meseci kod pacijenata koji su 1 mesec bili bez događaja.

Iako nije unapred definisana, korišćena je metodologija PS stratifikacije koja je upotrebljena da se obezbedi pravedno poređenje stopa BARC 3–5 krvarenja između ispitivanja XIENCE 28 i XV USA istorijske kontrole. Ova analiza pokazuje bolje ishode kod krvarenja povezanih sa 1-mesečnim DAPT-om u poređenju sa 12-mesečnim DAPT-om. Srednja stopa za PS stratifikaciju od 1–6 meseci za BARC 3–5 krvarenja, kod pacijenata koji su 1 mesec bili bez događaja, bila je brojačano niža u ispitivanju XIENCE 28 u odnosu na istorijsku kontrolu (2,2% u poređenju sa 4,5%; tabela 16.3-2).

Tabela 16.3-2: PS stratifikovana analiza BARC 3–5 krvarenja od 1–6 meseci kod pacijenata koji su 1 mesec bili bez događaja

	XIENCE 28 Pacijenti koji su 1 mesec bili bez događaja (N = 1392)	XIENCE V USA Pacijenti koji su 1 mesec bili bez događaja (N = 1411)	p-vrednost*
BARC 3–5 krvarenja (PS stratifikovana srednja stopa)	2,2%	4,5%	0,0156

* p-vrednost superiornosti; nivo značaja superiornosti je 0,025. Ad hoc analiza.

Stopa definitivnih/verovatnih tromboza stenta bez PS stratifikacije od 1–6 meseci, kod pacijenata koji su 1 mesec bili bez događaja, iznosila je 0,3% i kod ispitivanja XIENCE 28 i u grupama istorijske kontrole (tabela 16.3-3).

Tabela 16.3-3: Tromboza stenta od 1–6 meseci kod pacijenata koji su 1 mesec bili bez događaja (bez PS stratifikacije)

	XIENCE 28 Pacijenti koji su 1 mesec bili bez događaja (N = 1392)	XIENCE V USA Pacijenti koji su 1 mesec bili bez događaja (N = 1411)
ARC definitivna/verovatna tromboza stenta	0,3%	0,3%

17.0 KAKO SE ISPORUČUJE

Sterilno – Ovo sredstvo je sterilisano gasom etilen-oksidom. Nepirogeno. Ne koristiti ako je pakovanje otvoreno ili oštećeno.

Ovo sredstvo za jednokratnu upotrebu se ne sme ponovo koristiti na drugom pacijentu, jer nakon prve upotrebe neće funkcionisati kako je predviđeno. Promene u mehaničkim, fizičkim i/ili hemijskim karakteristikama do kojih dolazi u uslovima ponovnog korišćenja, čišćenja i/ili ponovne sterilizacije mogu da ugroze celovitost dizajna i/ili materijala, što vodi do kontaminacije usled uskih zazora i/ili razmaka i smanjenja bezbednosti i/ili performansi sredstva. U slučaju da nedostaju originalne oznake, može doći do pogrešne upotrebe i onemogućavanja sledljivosti. U slučaju da nedostaje originalno pakovanje, može doći do oštećenja sredstva, gubitka sterilnosti i kontaminacije i rizika od povrede pacijenata i/ili korisnika.

Sadržaj – Jedan (1) XIENCE PRO™³ sistem koronarnih stentova za eluiranje everolimusu.

Skладиštenje – Čuvati na suvom, tamnom i hladnom mestu. Zaštiti od svetla. Ne uklanjati iz kartonske ambalaze dok nije spremno za upotrebu. Čuvati na 25 °C (77 °F); dozvoljena odstupanja u rasponu od 15 °C do 30 °C (59 °F – 86 °F).

XIENCE PRO™ S

Систем за коронарен стент кој излачува еверелимус информации за лицата што го препишуваат уредот

Содржина

- 1.0ОПИС НА УРЕДОТ
- Табела 1-1: Име и големини на производот
- Табела 1-2: Состав на стентот и облогата на коронарните стентови кои излачуваат еверелимус XIENCE PRO^S
- Табела 1-3: Спецификации на уредот *ин витро* (*in vitro*)
- ИНДИКАЦИИ
- ПРЕДВИДЕНА УПОТРЕБА
- ПРЕДВИДЕН КОРИСНИК И ОБУКА ЗА КОРИСНИКОТ
- ПРЕДВИДЕНА КЛИНИЧКА ПРИДОБИВКА
- КОНТРАИНДИКАЦИИ
- ОЧЕКУВАН ЖИВОТЕН ВЕК НА УРЕДОТ
- ПРЕДУПРЕДУВАЊА
- ОГРАНИЧУВАЊА
- МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ
- 10.1Ракување со стентот
- 10.2Поставување на стентот
- 10.3Употреба заедно со други процедури
- 10.4Отстранување на стентот/системот
- 10.5Пост-имплантација
- 10.6Употреба кај посебни популации
- 10.6.1Бременост
- 10.6.2Лактација
- 10.6.3Педијатриска употреба
- 10.7Интеракции со лекови
- 10.7.1Интеракции со лекови и други супстанции
- 10.7.2Потенцијал за имunosупресија
- 10.7.3Потенцијал за покачување на липидите
- 10.7.4Бременост
- 10.7.5Лактација
- 10.8Карциногеност, генотоксичност и токсичност за репродуктивност
- 10.9Забранети супстанции
- 10.10Информации за безбедноста при сликање со магнетна резонанција (MP)
- ПОТЕНЦИЈАЛНИ НЕСАКАНИ НАСТАНИ
- ПРИЈАВУВАЊЕ НЕСАКАНИ НАСТАНИ
- РЕЗУМЕ НА БЕЗБЕДНОСТА И КЛИНИЧКАТА ИЗВЕДБА
- СЕЛЕКЦИЈА И ТРЕТМАН НА ПАЦИЕНТИ
- 14.1Индивидуализација на третманот
- ИНФОРМАЦИИ ЗА УПОТРЕБА ЗА КЛИНИЧКИОТ ЛЕКАР
- 15.1Проверка пред употреба
- 15.2Потребни материјали
- 15.3Подготовка
- 15.3.1Отстранување на амбалажата
- 15.3.2Плакнење на луменот на жицата-водилка
- 15.3.3Подготовка на системот за достава
- Процедура за достава
- Процедура за поставување
- Процедура за отстранување
- Дилатација на стентираниите сегменти после поставување
- Картичка на пациентот за имплантација
- КЛИНИЧКИ ИСПИТУВАЊА ЗА ФАМИЛИИТЕ SPIRIT и XIENCE
- 16.1Прептазарни клинички испитувања
- Табела 16.1-1: Фамилија SPIRIT на дизајните за клиничко испитување XIENCE V (претпазарно)
- Табела 16.1-2: Ангиографски резултати од фамилијата клинички испитувања SPIRIT (претпазарно)
- Табела 16.1-3: Примарни клинички исходи од 1 година од фамилијата клинички испитувања SPIRIT (претпазарно)
- Табела 16.1-4: Примарни клинички исходи од последната контрола на фамилијата клинички испитувања SPIRIT (претпазарно)
- 16.2Постапозарни клинички испитувања
- Табела 16.2-1: Дизајни за фамилиите клинички испитувања SPIRIT и XIENCE V (постапозарно)
- Табела 16.2-2: Главни клинички исходи од фамилијата испитувања SPIRIT и XIENCE V (постапозарно)
- 16.3Едномесечна (најмалку 28 дена) индикација за DAPT
- Табела 16.3-1: Резултати од примарни и дефинирани секундарни крајни цели – сите смртни случаи/сите МИ и крваење од тип 2–5 според BARC од 1–6 месеци кај пациенти кои се чисти во период од 1 месец
- Табела 16.3-2: Анализа на стратифицирана PS на крваењето од тип 3–5 според BARC од 1–6 месеци кај пациенти кои се чисти во период од 1 месец
- Табела 16.3-3: Тромбоза на стент од 1–6 месеци кај пациенти кои се чисти во период од 1 месец (без стратификација на PS)
- 17.0КАКО СЕ ДОСТАВУВА

1.0 ОПИС НА УРЕДОТ

Системот за коронарен стент кој излачува еверелимус (EECSS) XIENCE PRO™^S е медицински уред што вклучува:

Претходно монтиран стент XIENCE PRO^S направен од легура на кобалт-хром (CoCr) L-605, којшто е обложен со два слоја, основен слој и слој на матрицата на лекот. Основниот слој е составен од поли п-бутил метакрилат (PBMA), кој е неактивен полимер за подобрување на адхезијата помеѓу стентот и слојот на матрицата на лекот. Слојот на матрицата на лекот е составен од колопимер поли винилиден флуорид-ко-хексафлуоропропилен (PVDF-HFP) помешан со анти-пролиферативниот лек еверелимус.

Фамилијата производи се состои од:

Табела 1-1: Име и големини на производот

Име на производот	Основен UDI-DI	Дијаметар на стентот (mm)	Должина на стентот (mm)
XIENCE PRO ^S	8717648DES0001TC	2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

Масата на стентот направен од легура на кобалт-хром (CoCr) L-605, достапните дози на еверелимус и содржината на PVDF-HFP и PBMA на стентот варираат според големината, како што следува:

Табела 1-2: Состав на стентот и облогата на коронарните стентови кои излачуваат еверелимус XIENCE PRO^S

Дијаметар на стентот (mm)	Должина на стентот (mm)	Маса на стентот од легура на кобалт-хром L-605 (mg)	Доза на лекот (µg)	PVDF-HFP (µg)	PBMA (µg)
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	8	7,8	39	189	42
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	12	11,4	58	286	64
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	15	13,8	72	350	79
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	18	16,2	85	415	93
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	23	21,0	111	543	122
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	28	24,6	131	640	144
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	33	29,4	157	769	173
2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25	38	33,0	177	866	194
3,5, 4,0	8	11,1	53	261	59
3,5, 4,0	12	15,4	72	351	79
3,5, 4,0	15	20,6	99	485	109
3,5, 4,0	18	24,0	117	575	129
3,5, 4,0	23	29,2	145	709	159
3,5, 4,0	28	36,2	181	888	199
3,5, 4,0	33	41,3	209	1023	230
3,5, 4,0	38	46,5	236	1157	260

- Два радионепровидни маркери, лоцирани под балонот, флуороскопски ја маркираат работната должина на балонот и продолжената должина на стентот.
- Двата маркери на проксималната оска на системот за достава (95 cm и 105 cm проксимално од дисталниот врв) ја означуваат релативната позиција на системот за достава во однос на крајот на брахијалниот или феморалниот водечки катетер. Работната должина на катетерот е 145 cm.
- Промената на бојата на оската го означува излезниот жлеб на жицата-водилка.

Табела 1-3: Спецификации на уредот *ин витро* (*in vitro*)

Дијаметар на стентот (mm)	Должина на стентот (mm)	* Минимална компатибилност на водечкиот катетер (ID)	** Номинален притисок на стентот <i>ин витро</i> (<i>In vitro</i>)		Номинален притисок на распрскување (RBP)		Поле без стент (%)
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	84
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86

* Видете ги поединечните спецификации на производителот за (F) еквивалентност.

** Направете целосно поставување на стентот (видете во *Дел 15.5 Процедура за поставување*). Притисокот на поставување треба да се заснова врз карактеристиките на лезијата.

2.0 ИНДИКАЦИИ

Системот за коронарен стент кој излачува еверелимус (EECSS) XIENCE PRO™^S е индициран за подобрување на луминалниот дијаметар на коронарните артерии кај следните:

- Пациенти со симптоматично исхемично срцево заболување што се должи на дискретни *де ново* (*de novo*) лезии на нативната коронарна артерија.
- За обновување на коронарниот проток кај пациенти што доживуваат миокарден инфаркт, а коишто ќе дојдат на преглед во рок од 12 часа од почетокот на симптомите.
- За третман на пациенти со придружен дијабетес, акутен коронарен синдром, двојни лезии на крвените садови (две лезии на два различни епикардијални крвни садови), лезии што се наоѓаат на мали коронарни крвни садови; лезии каде третманот резултира со затворање на страничните граници (лезии со странична гранка со дијаметар < 2 mm или со остална стеноза < 50 %); за третман на постери пациенти (на возраст од ≥ 65) и за третман како на мажи, така и на жени.
- За третман на пациенти со висок ризик од крваење (HBR) под двојна антитромбоцитна терапија (DAPT) најмалку 28 дена.
- За третман на пациенти коишто покажуваат ретензија на лезиите на коронарната артерија при стент; хронични целосно оклузивни лезии на коронарната артерија (дефинирани како лезии на коронарната артерија со проток на TIMI од 0 и коишто траат подолго од 3 месеци); и лезии на бифуркација на коронарната артерија.

Во сите случаи, должината на третираниите лезии треба да биде помала од номиналната должина на стентот (8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm, 33 mm или 38 mm) со дијаметар на референтен крвен сад ≥ 2,00 mm и ≤ 4,25 mm.

3.0 ПРЕДВИДЕНА УПОТРЕБА

Системот за коронарен стент кој излачува еверелимус (EECSS) XIENCE PRO™^S е индициран за да го подобри луминалниот дијаметар на коронарните артерии.

4.0 ПРЕДВИДЕН КОРИСНИК И ОБУКА ЗА КОРИСНИКОТ

Уредот е предвиден да го користат интервентен кардиолог/интервентен радиолог/васкуларен хирург или друг доктор којшто е обучен да врши кардиоваскуларни интервентни техники во лабораторија за срцева катетеризација или хируршка сала, со помош на опрема за сликање, со помош на перкутани техники или хируршки венски пристап за третман на атеросклеротично стеснување во коронарните артерии.

5.0 ПРЕДВИДЕНА КЛИНИЧКА ПРИДОБИВКА

Предвидени клинички придобивки од системот за коронарни стентови кои излачуваат еверелимус XIENCE PRO™^S при коронарни индикации се следните:

- Подобриени исходи со реваскуларизација наспроти медицински третман
- Подобриени исходи со новата генерација стентови кои излачуваат лек наспроти другите уреди за перкутана коронарна интервенција (PCI)
- Нема зголемен ризик за исхемија и малемен ризик за големо крваење (Bleeding Academic Research Consortium [Конзорциум за академско истражување на крваењето] [BARC] тип 3–5) со покуса двојна антитромбоцитна терапија (DAPT) за популацијата со висок ризик за крваење (HBR)

6.0 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Системот за коронарен стент кој излучува евероплимус XIENCE PRO™S е контраиндициран за употреба кај:

- Пациенти со хиперсензитивност на или контраиндикација за евероплимус или структурно сродни состојки или позната хиперсензитивност на компонентите на стентот (кобалт, хром, никел, волфрам, метакрилен полимер и флуорополимер) или хиперсензитивност на контраст.
- Пациенти коишто не можат да ги толерираат, што вклучува и алергија или хиперсензитивност на процедуралните антикоагуланти или антитромбоцитниот режим после процедурата.

7.0 ОЧЕКУВАН ЖИВОТЕН ВЕК НА УРЕДОТ

Системот за коронарен стент кој излучува евероплимус XIENCE PRO™S е медицински уред имплантиран со цел да се подобри луминалниот дијаметар на коронарната артерија кај делумно или целосно оклуднирани стенозни коронарни крвни садови (*де ново (de novo)* лезии или рестенозни крвни садови).

Очекуваниот животен век на системот за коронарен стент кој излучува евероплимус XIENCE PRO™S е најмалку 10 години.

Коронарните стенови кои излучуваат евероплимус XIENCE PRO™S не се предвидени да бидат отстранети по имплантацијата.

8.0 ПРЕДУПРЕДУВАЊА

- Коронарниот стент кој излучува евероплимус XIENCE PRO™S и системот за достава се само за еднократна употреба. Не употребувајте ги, не обработувајте ги и не стерилизирајте ги повторно. Погледнете го „Датумот на употреба“ на производот на амбалажата. Со повторна употреба, обработка или стерилизација може да се наруши структурниот интегритет на уредот и/или на системот за достава и/или да дојде до дефект на уредот што, пак, може да доведе до повреда, болест или смрт на пациентот. Со повторна употреба, обработка или стерилизација може, исто така, да се создаде ризик од контаминација на уредот и/или да се предизвика инфекција или вторствена инфекција кај пациентот, што вклучува, но не е ограничено на пренос на инфективни болести од еден на друг пациент. Контаминацијата на уредот и/или на системот за достава може да доведе до повреда, болест или смрт на пациентот.
- Антитромбоцитна терапија треба да се даде после процедурата (видете во *Дел 14.1 Индивидуализација на третманот*).
- Овој производ не треба да се употребува кај пациенти за коишто е малку веројатно дека ќе се придржуваат кон препорачаната антитромбоцитна терапија.
- Неопходно е да се направи разумна селекција на пациентите бидејќи употребата на овој уред носи и придружен ризик од тромбоза на стентот, васкуларни компликации и/или настани на крвавење.
- Не се препорачува да се третираат пациенти коишто имаат лезија што спречува целосно надувавање на балонот за ангиопластика.
- Коронарниот стент кој излучува евероплимус XIENCE PRO™S е обложен со евероплимус и полимерна облога додека целиот имплантиран стент. Дисталните и средните делови на уредот, врвот и стеснувањата на балонот се обложени со хидрофилна облога HYDROCOAT™.
- Погледнете го *Делот 15.3 Подготовка* за дополнителни информации за тоа како да го подготвите и употребите овој уред со цел да се уверите дека ќе работи како што е предвидено. Ако не се придржувате до предупредувањата дадени на етикетата, може да дојде до оштетување на облогата на уредот, по што може да има потреба од интервенција или да дојде до сериозни несакани настани.

9.0 ОГРАНИЧУВАЊА

Имплантирацијата на стентот треба да се извршува само од страна на лекари коишто имаат соодветна обука.

10.0 МЕРКИ НА ПРЕПАЗЛИВОСТ

10.1 Ракување со стентот

- Поставувањето на стентот треба да се извршува во центри каде што лесно може да се направи итен хируршки зафат за граф за балас на коронарна артерија (CABG).
- Торбичката од станиол не е стерилна бариера.** Внатрешната горна торба (торбичка) во торбичката од станиол е стерилната бариера. **Само содржината во внатрешната торбичка треба да се смета дека е стерилна. Надворешната површина на внатрешната торбичка НЕ е стерилна.**
- За да се потврди дека стерилноста е одржана, пред употреба уверете се дека внатрешната стерилна бариера на пакувањето не е отворена или оштетена.
- Треба да се води сметка да се контролира врвот на водечкиот катетер додека се поставува и поставува стентот и додека се извлекува балонот. Пред да се извлече системот за достава на стентот, везуено со флуороскопија потврдете дека балонот е целосно издишан за да се избегне движење на водечкиот катетер во крвниот сад и, како последица на тоа, оштетување на артеријата.
- Треба особено да се внимава да не се помрдува или на каков било начин да се попречи стентот на балонот. Тоа е најважно во текот на вадењето на катетерот од амбалажата, поставувањето над жицата-водилка и движењето низ ротирачкиот адаптер за хемостатичниот вентил и центарот на водечкиот катетер.
- Не манипулирајте, не допирајте и не помрдувајте го стентот** бидејќи така може да се предизвика оштетување на обложувањето, контаминација или изместување на стентот од балонот за достава.
- Избегнувајте да го бришете уредот со сува газа или избегнувајте прекумерно бришење на уредот бидејќи така може да се оштети облогата на уредот.
- Избегнувајте да ги бришете уредот со алкохол, антисептични раствори или други растворувачи за претходен третман на уредот бидејќи така може да се предизвикаат непредвидливи промени на облогата што, пак, може да влијае врз безбедноста и изведбата уредот.
- Избегнувајте да го потопувате коронарниот стент кој излучува евероплимус XIENCE PRO™S. Погледнете ги упатствата во *Дел 15.3.2 Плагнење на луменот на жицата-водилка*.
- Не употребувајте го само соодветниот медиум за надување на балонот. Не употребувајте воздух или гасовит медиум за да го надувате балонот бидејќи така може да се предизвика нееднаво проширување и тешкотија при поставувањето на стентот. Ако се употреби гасовит медиум и дојде до пукање на балонот, постои можност да се предизвика воздушна емболија и/или повреда на крвен сад.

- По употребата, овој уред, неговите додатоци и пакувањето треба да бидат соодветно класифицирани за отстранување (на пр., биолошка опасност, остри предмети, неопасен отпад итн.) и внимателно да се отстранат во согласност со процедурите на установата и важечките закони и прописи.

10.2 Поставување на стентот

- Употребувајте водечки катетери коишто имаат големина на луменот соодветна за сместување на системот за достава на стентот.
- Не подготвувајте и не надуваувајте го системот за достава однапред на поинаков начин од наведениот пред да го поставите стентот. Употребувајте ја техниката за прочитување на балонот опишана во *Дел 15.3.3 Подготовка на системот за достава*.
- Кога се прави предилатација, треба да се употреби балон со соодветна големина. Ако не се направи тоа, може да се отежни поставувањето на стентот и да се предизвикаат процедурални компликации.
- Одлуката да се предилатира лезијата со балон со соодветна големина треба да се заснова врз карактеристиките на пациентот и на лезијата. Директното стентирање на помалку комплексни коронарни лезии со референтен уред се покажа дека е исто толку ефективно и безбедно колку и стентирањето со предилатација со должини на уредите до 28 mm во реални услови. Ако се изврши предилатација, ограничете ја должината на предилатацијата со балон за PTCA за да се избегне создавање на рерија со повреда на крвен сад што се наоѓа надвор од границите на имплантираниот стент.
- Кога се воведува системот за достава во крвниот сад, не предизвикувајте негативен притисок во системот за достава. Тоа може да предизвика изместување на стентот од балонот за достава.
- Не изврзувајте го катетерот повеќе од едно (1) целосно свртување.
- Имплантирацијата на стентот може да доведе до дисекиција на крвен сад дистален и/или проксимален на стентот и може да предизвика нагло затворање/целосна оклузија на крвниот сад, за што ќе биде потребна дополнителна интервенција (операција за CABG, дополнителна дилатација, поставување на дополнителни стенови или друго).
- Непроширен стент може да се повлече во водечкиот катетер само еднаш. Непроширен стент не треба повторно да се воведува во артеријата откако бил извлечен назад во водечкиот катетер. Не треба да се врши последователно движење внатре и надвор низ дисталниот крај на водечкиот катетер бидејќи стентот може да се оштети или да се измести во текот на повлекувањето назад во водечкиот катетер.
- Ако се почувствува отпор во кое било време во текот на отстранувањето на непоставениот систем за коронарен стент, погледнете ги чекорите дадени во *Дел 10.4 Отстранување на стентот/системот*.
- Не проширувајте го стентот ако не е соодветно позициониран во крвниот сад (видете во *Дел 10.4 Отстранување на стентот/системот*).
- Дијаметарот на надуваниот балон на системот што е употребен за да се постави стентот треба да биде приближно колку дијаметарот на крвниот сад. Ако стентот е преголем, може да дојде до пукање на крвниот сад. За да се обезбеди целосно проширување на стентот, балонот треба да се надува најмалку до номиналниот притисок.
- Не надминувајте го номиналниот притисок на распрскување (RBP) како што е назначено на етикетата на производот. Следете го притисокот во балонот во текот на надуваувањето. Употребата на притисок повисок од оној наведен на етикетата за производот може да доведе до пукање на балонот со можна повреда или дисекиција на интимата.
- Иако балонот на системот за достава на стент е доволно силен да го прошири стентот без саммот да пукане, периферното кинене на балонот дистално на стентот и пред целосното проширување на стентот може да предизвика балонот да се врзе за стентот, што ќе бара хируршко отстранување. Во случај балонот да пукане, треба да се извлече и, ако е неопходно, да се размени нов катетер за дилатација преку жицата-водилка со цел да се заврши проширувањето на стентот.
- Не дилатирајте го стентот повеќе од границите дадени во *Дел 15.5 Процедура за поставување*.
- Кога се изведува, постдилатацијата треба да се изведува при висок притисок со неусогласен балон.
- Ако стентот не е доволно проширен, може да дојде до движење на стентот. Мора да се внимава да се одреди соодветна големина на стентот за да се загарантира дека стентот е во целосен контакт со артерискиот ѕид откако ќе се издише балонот. Треба да се вложат сите напори за да се загарантира дека стентот не е помалку дилатиран откако што е потребно. Погледнете во *Дел 15.0 Информации за употреба за клиничкиот лекар*.
- Поставувањето на стентот има потенцијал да ја загрози проодноста на страничната гранка.
- Методите за повлекување на стентот (употреба на дополнителна жица, примки и/или форцепи) може да резултираат со дополнителна траума за коронарната васкулатура и/или местото за коронарен пристап. Компликациите може да вклучат крвавење, хематом или псевдоаневризма.
- Кога се третираат повеќе лезии во истиот крвен сад, стентирајте ја дисталната лезија пред да ја стентирате проксималната лезија. При стентирање по тој редослед, се избегнува потребата да се премине проксималниот стент додека се поставува дисталниот стент и се намалуваат шансите за оштетување или изместување на проксималниот стент.
- Погрижете се стентирањето попе да ја покрива целата лезија/местото на дисекиција и да нема празнина меѓу стеновите.
- Кога се потребни повеќе стенови кои излучуваат лек, треба да се употребуваат само материјали за стент со сличен состав (на пр., системи за коронарен стент кој излучува евероплимус XIENCE™ со идентичен супстрат на стентот од кобалт-хром и идентично обложување од полимер за излучување на лекот). Потенцијалната интеракција со други стенови кои излучуваат лек или со обложени стенови не е проценета и треба да се избегнува. Со поставувањето повеќе стенови од различни метали во контакт еден со друг може да се зголеми потенцијалот за корозија *ин vivo* (*in vivo*), иако тестовите за корозија *ин vitro* (*in vitro*) со употреба на стент од легура на CoCr L-605 во комбинација со стент од легура на не'рѓосувачки челик 316L не изгледаа дека ја зголемуваат корозијата.

- Обемот на изложбеност на пациентот на лекот и на полимерот е директно поврзан со бројот на имплантирани стенови. Еден пациент може да добие најмногу четири коронарни стенови кои излучуваат евероплимус XIENCE PRO™S до други коронарни стенови кои излучуваат евероплимус од фамилијата стенови XIENCE (на пр., XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Xpedition™, XIENCE Alpine™, XIENCE Sierra™ и XIENCE Skyport™) ≤ 38 mm зависно од бројот на крвни садови што се третираат и од должината на лезијата. Оние пациенти кои ќе добијат помош за стентирање ќе добијат дополнителни стенови од фамилијата XIENCE. Употребата на повеќе стенови од фамилијата XIENCE ќе резултира со тоа што пациентот ќе добие поголеми количини од лекот и полимерот.
- Безбедноста и ефективноста на стеновите XIENCE PRO™S кај пациенти што примале преходна брахитерапија за целната лезија или употребата на брахитерапија за рестеноза на место третирано со стеновите XIENCE PRO™S не се утврдени. Како васкуларната брахитерапија, така и стентот XIENCE PRO™S го изменуваат повторното артериско моделирање. Потенцијалниот комбинирани ефект врз повторното артериско моделирање од тие два третмани не е познат.

10.3 Употреба заедно со други процедури

- Додека подготвувате на крвните садови кај комплексни лезии може да вклучува употреба на разновидни уреди за механичка атеректомија, безбедноста и ефективноста на стеновите XIENCE PRO™S не е утврдена во клинички испитувања со употреба или на уреди за механичка атеректомија (катетери за насочена атеректомија, катетери за ротациска атеректомија) или на катетери за ласерска атеректомија.

10.4 Отстранување на стентот/системот

- Отстранување на системот за достава на стентот пред поставување на стентот:**
Ако е потребно да се отстрани системот на стентот пред стентот да се постави, уверете се дека водечкиот катетер е коаксијално поставен во однос на системот за достава на стентот и внимателно извлекнете го системот за достава на стентот во водечкиот катетер. Ако се почувствува невообичаен отпор во кое било време додека се извлекува стентот во водечкиот катетер, системот за достава на стентот и водечкиот катетер треба да се отстранат како целосна единица. Тоа треба да се направи со директна визуелизација со флуороскопија.
- Извлекување на системот за достава на стентот/балонот после дилатација од поставениот стент:**
 - Издизете го балонот така што ќе повлечете негативно на уредот за надуваување. Ке биде потребно повеќе време да се издишат поголемите и подпигите балони (најмногу до 30 секунди) откако помалите и пократките балони. Под флуороскопија, потврдете го издишувањето на балонот и почекајте уште 10–15 секунди.
 - Поставте го уредот за надуваување на „негативен“ или „неутрален“ притисок.
 - Стабилизирајте ја позицијата на водечкиот катетер и прицелете го на место. Одржувајте ја поставеноста на жицата-водилка низ сегментот на стентот.
 - Внимателно извлекнете го системот за достава на стентот/постдилатациискиот балон со бавен и стабилен притисок.
 - Затегнете го ротирачкиот хемостатичен вентил.

Белешки:

- Ако наидете на отпор во текот на извлекувањето на катетерот од поставениот стент, употребете ги следните чекори за да го подобрите превлитувањето на балонот.
 - Повторно надувајте го балонот до номиналниот притисок, издишете го и променете го притисокот на неутрален.
 - Повторете ги чекорите од 1 до 5 погоре.
- Откако успешно ќе го извлекнете балонот од поставениот стент, ако се почувствува каков било отпор во кое било време додека се извлекува системот за достава на стентот или балонот после дилатација во водечкиот катетер, отстранете го целиот систем како целосна единица.
- Ако не ги следите овие чекори и/или примените прекумерна сила врз системот за достава, може потенцијално да дојде до губење или оштетување на стентот и/или на компонентите од системот за достава.
- Ако е неопходно да се зачува позицијата на жицата-водилка за последователен пристап до артерија/лезија, оставете ја жицата-водилка на место и отстранете ги сите други компоненти од системот.

10.5 Пост-имплантација

- Ако е неопходно да преминете преку новопоставен стент со жица-водилка, балон, систем за достава или катетери за сликање, внимавајте да не ја нарушите геометријата на стентот.
- За последователна рестеноза може да биде потребно да се повтори дилатацијата на артерискиот сегмент што го содржи стентот. Во моментот не е познат долгорочниот исход после повторена дилатација на стенови.
- Ако има потреба пациентот да се слика, видете во *Дел 10.10 Информации за безбедноста при сликање со магнетна резонанца (MP)*.

10.6 Употреба кај посебни популации

10.6.1 Бременост

Бременост од категорија II: Видете *Дел 10.7.4 Бременост*. Нема направено соодветни студии поврзани со евероплимус или со стентот XIENCE PRO™S кај бремени жени. Ефектите врз фетусот во развој не се изучувани¹.

Овој производ не е тестиран кај бремени жени или кај мажи коишто имаат намера да имаат деца.

Стентот XIENCE PRO™S треба да се употребува кај бремени жени само ако потенцијалните придобивки од стентот ги надминуваат потенцијалните ризици.

10.6.2 Лактација

Видете во *Дел 10.7.5 Лактација*. Не е познато дали евероплимус се излучува во човечкото млеко. Треба да се донесе одлука дали да се прекине со доенеот пред да се направи имплантација на стент, со оглед на важноста на стентот за мајката.

¹ Certican® SmPC за OK, Afinitor® SmPC за OK, Votubia® SmPC за OK, Afinitor® упатство за САД и Zortress® упатство за САД. Упатете се на www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu и www.fda.gov за најновите верзии на овие SmPC/упатства.

10.6.3 Педијатриска употреба

Безбедноста и ефективноста на коронарниот стент кој излучува еверолимус XIENCE PRO[®] кај педијатриската популација не се утврдени.

10.7 Интеракции со лекови

10.7.1 Интеракции со лекови и други супстанции

Еверолимус екстензивно се метаболизира од цитохромот P4503A4 (CYP3A4) во црниот дроб и до извесна мера во црвениот сид, а е супстрат за контрантраспортерот P-гликопротеин (Pgp). Поради тоа, врз асорпцијата и последователната елиминација на еверолимус може да влијаат лекови коишто, исто така, ги засагаат патшмата на CYP3A4 и Pgp. Познато е дека некои лекови влијаат врз метаболизмот на еверолимус, а може да се јават и интеракции со други лекови.

Не се направени формални студии за интеракција на лекови со стентот XIENCE PRO[®] заради ограничената изложеност на еверолимус излучен од стентот. Според тоа, треба да се обрне доволно внимание на потенцијалот како да системски, така и за локални интеракции со лекови на сидот на крвниот сад кога се одлучува да се постави стент XIENCE PRO[®] кај пациент кој земал лек со позната интеракција со еверолимус или кога се одлучува да се започне терапија со таков лек кај пациент кој неодамна добил стент XIENCE PRO[®].

Кога е припишан како орален лек, еверолимус може да влезе во интеракција со следните лекови или храна, што вклучуваат, но не се ограничени на:

- Инхибитори на CYP3A4/P-гликопротеин изоензим
 - Антифунгални агенси (на пр., флуконазол, кетоназол, итраконазол, позаконазол, вориконазол)
 - Макролидни антибиотички (на пр., еритромицин, кларитромицин, телитромицин)
 - Блокатори на калциумските канали (на пр., верапамил, никардипин, дилтиазем)
 - Инхибитори на протеазата (на пр., ритонавир, атазанавир, саквинавир, дарунавир, индинавир, нефинавир, ампренавир, фосампренавир)
 - Други (на пр., циклоспорин, нефазодон, цисаприд, мекопипирамид, бромокриптин, циметидин, даназол, сиднефакс, терфенадин, астемизол, грейпфрут/сок од грейпфрут, дигоксин)
- Индуктори на CYP3A4/P-гликопротеин изоензим
 - Антибиотички (на пр., рифампин, рифабутин, циклофоскисид, офлоксацин)
 - Антиконвулзиви (на пр., карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин)
 - Неенукеотидни инхибитори на реверзна транскриптаза (на пр., ефавиренц, невивир)
 - Глюкокортикоиди (на пр., дексаметазон, преднизон, преднизолон)
 - Инхибитори на HMGCoA редуктаза (на пр., симвастатин, ловастатин)
 - Други (на пр., кантарин)

За подетални информации за интеракцијата со лекови, повикајте се на најновите упатства за лекот еверолимус¹.

10.7.2 Потенцијал за имunosупресија

Еверолимус, активната супстанција во стентот XIENCE PRO[®], е имunosупресивен агенс. Не била забележана имunosупресија во клиничките испитувања за фамилиите SPIRIT и XIENCE. Меѓутоа, за пациентите коишто добиле неколку стента XIENCE PRO[®] симултано, можеби е можно системските концентрации на еверолимус да се приближат до имunosупресивни нивоа привремено, особено кај пациенти коишто, исто така, имаат хепатална инсуфициенција или којшто земаат лекови што ги инхибираат CYP3A4 или P-гликопротеинот. Според тоа, треба да се внимава на пациентите коишто земаат други имunosупресивни агенси или кај коишто постои ризик за имunosупресија.

10.7.3 Потенцијал за покачување на липидите

Оралната употреба на еверолимус кај пациенти со ренална трансплантација и со напреден карцином на ренални клетки бил поврзана со покачени нивоа на серумски холестерол и триглицериди, за што во некои случаи било потребно лекување. Ефектот бил забележан како со неки, така и со високи дози пролонгирана орална терапија на начин поврзан со дозата. Кога се употребува согласно индикациите за употреба, изложувањето на системски концентрации на еверолимус од стентот XIENCE PRO[®] се очекува да биде значително пониско од изложувањето на концентрацијата што вообичаено се добива кај пациенти со трансплантат. Не биле забележани зголемени нивоа на серумски холестерол и триглицериди во клиничките испитувања за фамилиите SPIRIT и XIENCE. Оралното земање еверолимус во комбинација со циклоспорин се поврзува со покачени нивоа на серумски холестерол и триглицериди.

10.7.4 Бременост

Бременост од категорија Ц: Нема направено соодветни студии поврзани со еверолимус или со стентот XIENCE PRO[®] кај бремени жени.

Ефектите врз фетусот во развој не се изучувани¹. Ефектите на сличен стент, XIENCE V, врз пренаталниот и постнаталниот развој кај стаорците не биле поинакви од оние кај контролните групи (видете во Дел 10.8 Карциногеност, генотоксичност и токсичност за репродуктивност). Кога бил даден во орални дози од 0,1 mg/kg или повеќе кај животните, еверолимус покажал ефекти на репродуктивна токсичност како и ембриотоксичност и фетотоксичност.

Се препорачува да се започне со ефективна контрацепција пред имплантацијата на стент XIENCE PRO[®] и да се продолжи една година по имплантацијата. Иако нема контраиндикација, ризиците и репродуктивните ефекти се непознати во овој момент¹.

10.7.5 Лактација

Не е познато дали еверолимус се излучува во човечкото млеко. Фармакокинетичкиот и безбедносниот профил на еверолимус не е утврден кај новороденчана. Како последица на тоа, на мајките треба да им се укаже за потенцијалните сериозни несакани реакции на еверолимус при доене новороденчана. Пред имплантацијата на стентот XIENCE PRO[®], треба да се донесат одлуки во однос на тоа дали да се прекине со доене или да се спроведе алтернативна процедура.

10.8 Карциногеност, генотоксичност и токсичност за репродуктивност

Карциногеноста, генотоксичноста и токсичноста за репродуктивност на стентот XIENCE PRO[®] не се проценети; меѓутоа, извршени се долгорочни студии за карциногеност и тератогенија со сличен стент XIENCE V. Резултатите од тестовите на стентот XIENCE V, како што е опишано подолу, важат и за системот за коронарен стент кој излучува еверолимус XIENCE PRO[®], поради сличниот дизајн на стентот,

материјалите на системот за достава и идентичната технологија за обложување на стентот.

Спроведена е 26-седмична студија за карциногеност со цел да се оцени карциногенот потенцијал на стентовите XIENCE V по поткожна имплантација кај трансгенни глувци. За време на студијата, не биле забележани клинички абнормалности што укажуваат на карциноген ефект врз тестираната група (стент XIENCE V). Кај тестираната група не се покажала зголемена инциденца на неопластични лезии во споредбата со негативната контролна група. Меѓутоа, кај позитивната контролна група и кај експерименталните позитивни контролни групи се покажале забележителни зголемувања на инциденцата на неопластични лезии во споредба со тестираната група со негативната контролна група. Врз основа на резултатите од таа студија, се чини дека стентот XIENCE V не е карциноген кога е имплантиран во трансгенни глувци во период од 26 седмици.

Студии за генотоксичност биле спроведени со стентот XIENCE V кај клетки на цицачи и бактерии. Тие студии вклучувале генски мутации (тест Ames), генски мутации кај клетките на цицачите (хромозомна аберација), тест за кластогеност кај клетките на цицачи и тест за микронуклеус кај еритроцити на цицачи. Врз основа на резултатите од тие студии, стентот XIENCE V не е генотоксичен.

Покрај тоа, спроведена е студија за репродуктивна токсичност (тератологија) кај женски лабораториски стаорци Sprague-Dawley. Стентот XIENCE V не влијае врз плодноста или репродуктивната способност на женските стаорци Sprague-Dawley. Нема статистичка разлика помеѓу тестиралиот примерок (стент XIENCE V) и контролниот систем во однос на кој било од проценетите параметри. Тестиралиот примерок нема ефект врз големината на леглото и не предизвикува зголемување на морталитетот *ин утеро* (*in utero*). Покрај тоа, стентот XIENCE V не предизвикува никаква токсичност за репродуктивноста кај потомството во таа студија.

10.9 Забранети супстанции

Една или повеќе комбинации од овој уред ја содржат следната супстанција, дефинирана како CMR 1B, во концентрација над 0,1 % од вкупната тежина:

Cobalt; Chemical Abstracts Service (CAS) бр. 7440-48-4; ЕС бр. 231-158-0

Актуелните научни докази потврдуваат дека медицинските уреди произведени од легури на кобалт и легури на не'рѓосувачки челик не предизвикуваат зголемен ризик од рак или, пак, несакани ефекти кај репродуктивниот систем.

10.10 Информација за безбедноста при спилвање со магнетна резонанција (MP)

Со неклинично тестирање се покажа дека стентот XIENCE PRO[®] во единична и во конфигурации на преклопување до 71 mm по должина е усоенско компатибилен со MP. Пациент со уред може безбедно да биде скениран со систем за MP во следните услови:

- Статично магнетно поле од 1,5 или 3 Tesla
- Максимална стапка на ротирање на наклонот од 200 T/m/s по оска
- Максимален градиент на просторно поле од 3000 gauss/cm (30 T/m)
- Максимална специфична стапка на апсорпција (SAR) на целото тело пријавена од системот за MP во просек од 2,0 W/kg (нормален работен режим)

Во условите за скенирање дефинирани погоре, стентот XIENCE PRO[®] се очекува да произведе максимален пораст на температурата од помалку од 4,5 °C по 15 минути непрекинато скенирање.

При неклинично тестирање, артефактот на сликата предизвикан од уредот се протега приближно 6 mm од стентот XIENCE PRO[®] кога се слика со пулсна секевица на градиентно ехо или спин ехо и систем за MP од 3 Tesla.

Стентот XIENCE PRO[®] не треба да мигрира во овие услови за MP. Не е направено неклинично тестирање на јачини на полето поголеми од 3 Tesla за да се процени миграцијата или загревањето на стентот. Може да се изврши MP на 1,5 или 3 Tesla веднаш по имплантацијата на стентот XIENCE PRO[®].

11.0 ПОТЕНЦИЈАЛНИ НЕСАКАНИ НАСТАНИ

Несаканите настани што може да бидат поврзани со процедурите за третман со PCI и употребата на стент кај нативни коронарни артерии ги вклучуваат, но не се ограничени на следните:

- Алергиска реакција или хиперсензитивност на латекс, на средство за контраст, анестезија, материјали на уредот (кобалт, хром, никел, волфрам, метакрилен полимер и флуорополимер) и реакции на лекови на еверолимус, антикоагуланти или антитромбоцитни лекови
- Компликации на васкуларниот пристап, за што може да биде потребна трансфузија или корекција на крвниот сад, меѓу кои:
 - Реакции на местото на катетерот
 - Крвеење (ехимоза, истекнување, хематом, хеморагија, ретроперитонеална хеморагија)
 - Артериовенозна фистула, псевдоаневризма, аневризма, дисекција, перфорација/руптура
 - Емболија (од воздух, ткиво, наслага, тромботичен материјал или уред)
 - Повреда на периферен нерв
 - Периферна исхемија
- Компликации на коронарната артерија за којшто може да биде потребна дополнителна интервенција, вклучувајќи:
 - Целосна оклузија или нагло затворање
 - Артериовенозна фистула, псевдоаневризма, аневризма, дисекција, перфорација/руптура
 - Пропалс на ткиво/поместување на наслаг
 - Емболија (од воздух, ткиво, наслага, тромботичен материјал или уред)
 - Коронарна или тромбоза на стент (акутна, субакутна, доцна, многу доцна)
 - Стеноза или рестеноза
- Перикардијални компликации за којшто може да биде потребна дополнителна интервенција, вклучувајќи:
 - Кардијална тампонада
 - Перикардијална ефузија
 - Перикардит
- Кардијални аритмии (вклучувајќи и неспецифични, нарушувања на спроводливоста, атријални и вентрикуларни аритмии)
- Срцеви исхемични состојби што вклучуваат:
 - Миокардна исхемија
 - Миокарден инфаркт (вклучува акутен)
 - Спазам на коронарна артерија
 - Нестабилна или стабилна ангина пекторис

- Мозочен удар/цереброваскуларен настан (CVA) и транзиторен исхемичен напад (TIA)
- Слабости на системските органи:
 - Кардиореспираторен арест
 - Срцева слабост
 - Кардиопулмонална слабост (што вклучува пулмонален едем)
 - Ренална инсуфициенција/слабост
 - Шок
- Крвеење
- Нарушувања на крвните клетки (што вклучува хепарин индуцирана тромбоцитопенија [HIT])
- Хипотензија/хипертензија
- Инфекција
- Гадеење и повраќање
- Палпитации, вртоглавица и синкопа
- Градна болка
- Треска
- Болка
- Смрт

Несаканите настани поврзани со дневната орална администрација на еверолимус во дози од 1,5 mg до 10 mg дневно може да се најдат во Резимето на карактеристиките на производот (SmPC) и упатствата за лекот¹. Ризиците опишани подолу ги вклучуваат очекуваните несакани настани релевантни за кардиолошката популација на која упатуваат деловите за контраиндикации, предупредувања и мерки за претпазливост во упатствата/SmPC за еверолимус и/или којшто се забележани при инциденца $\geq 10\%$ во клинички испитувања со орален еверолимус за различни индикации. Полгодете ги SmPC и упатствата за лекот¹ за подетални информации и поретки несакани настани.

- Абдоминална болка
- Анемия
- Ангинедем (зголемен ризик со истовремена употреба на инхибитор на ангиотензин-конвертирачки ензим [ACE])
- Артериски-тромботични настани
- Крвеење и коагулација (што вклучуваат хемолитичен уремичен синдром [HUS], тромботична тромбоцитопенична пурпура [TTP] и тромботична микроангиопатија – зголемен ризик со придружна употреба на циклоспорин)
- Констипација
- Кашлица
- Дијабетес мелитус
- Дијареја
- Диспнеја
- Ембрио-фетална токсичност
- Еритема
- Еритродерма
- Главоболка
- Тромбоза на хепатална артерија (HAT)
- Хепатални нарушувања (што вклучуваат хепатит и жолтица)
- Хиперсензитивност на активната супстанција на еверолимус или на други деривати на ралапамин
- Хипертензија
- Инфекција (бактериски, габични, вирусни или протозојни инфекции, вклучувајќи и инфекции со опортунистички патогени). Пријавени се случаи на прогресивна мултипла леукоенцефалопатија (PML) поврзана со вирусот JC поврзан со нефералната поврзана со полиома вирус (PVAN), фатални инфекции и сепса кај пациенти третирани со орален еверолимус.
- Бубрежна артериска и венска тромбоза
- Промени во лабораториските тестови (зголемување на серумскиот креатинин, протеинурија, хипокалемија, хипергликемија, дислипидемија што вклучува хиперхолестеролемија и хипертриглицеридемија, абнормални тестови за функцијата на црниот дроб, намамувања на хемоглобинот, лимфоцитите, неутрофилите и тромбоцитите)
- Лимфом и канцер на кожа
- Неплодноста кај мажите
- Неправилности на менструалниот циклус
- Гадеење
- Нефротоксичност (во комбинација со циклоспорин)
- Неинфективен пневмонит (што вклучува интерстицијална белодробна болест)
- Орални улцерации
- Болка
- Панкреатит
- Перикардијална ефузија
- Периферен едем
- Плеврална ефузија
- Пневмонија
- Периксија
- Осип
- Ренална слабост
- Инфекција на горниот респираторен тракт
- Инфекција на уринарниот тракт
- Венозен тромбоемболизам
- Повраќање
- Компликации при заздравување на рани (што вклучува инфекции на рани и лимфочена)

12.0 ПРИЈАВУВАЊЕ НЕСАКАНИ НАСТАНИ

Корисникот и/или пациентот треба да ги пријават сите сериозни инциденти што се случиле, а биле поврзани со системот за коронарен стент кој излучува еверолимус XIENCE PRO[®] S кај производителот и надлежните органи во Европската земја-членка каде корисникот и/или пациентот се наоѓаат.

¹ Certican[®] SmPC за OK, Afinitor[®] SmPC за OK, Votubia[®] SmPC за OK, Afinitor[®] упатство за САД и Zortress[®] упатство за САД. Упатете се на www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu и www.fda.gov за најновите верзии на овие SmPC/упатства.

13.0 РЕЗИМЕ НА БЕЗБЕДНОСНАТА И КЛИНИЧКАТА ИЗВЕДБА

Збиринот извештај за безбедноста и клиничката изведба (SSCP) за овој уред е достапен на <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Пребарајте го уредот со помош на основната UDI-DI дадена во Табела 1-1. Тука се наоѓа SSCP откако беше пуштена Европската база на податоци за медицински уреди (EUDAMED).

14.0 СЕЛЕКЦИЈА И ТРЕТМАН НА ПАЦИЕНТИ

14.1 Индивидуализација на третманот

Ризиците и придобивките опишани погоре треба да се земат предвид за секој пациент пред да се употреби уредот од фамилијата на XIENCE™ EECSS. Факторите за селекција на пациентите што ќе се проценуваат треба да вклучуваат оценување на ризикот од антитромбоцитна терапија. Особено треба да се внимава на оние пациенти со неодамна активен гастрит или болест со пептичен улкус.

Антитромбоцитните лекови треба да се употребуваат во комбинација со XIENCE EECSS согласно насоките на Американскиот колеџ за кардиологија (American College of Cardiology), Американското здружение за срце (American Heart Association) и Здружението за кардиоваскуларна ангиографија и интервенции (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions) (ACC/AHA/SCAI) и насоките на Европското здружение за кардиологија (European Society of Cardiology) (ESC). Лекарите треба да ги употребуваат информациите од обемното топло на клинички докази за стеновите XIENCE заедно со теконата литература за стеновти кои излучаваат лек, теконите насоки и специфичните потреби на индивидуалните пациенти за да го утврдат специфичниот антитромбоцитен/антикоагулантен режим што треба да се употребува кај нивните пациенти во општа пракса.

Треба да се следат и се препорачуваат теконите насоки за прекин на двојна антитромбоцитна терапија (DAPT). Одлуката да се запире или прекине DAPT е одговорност на лекарот, при што треба да ја земе предвид состојбата на секој поединечен пациент. Во случај кога е потребно непредвидливо запирате или прекинувате на DAPT во кое било време еден месец по имплантацијата на коронарен стент XIENCE, податоците собирајќи во текот на две години од коронарните клинички испитувања на XIENCE покажуваат ниски стапки на тромбоза на стентот и нема забележано зголемување на ризикот од тромбоза на стентот. Покрај тоа, се покажа дека фамилијата стеновти XIENCE има ниска стапка на тромбоза на стентот од 1–6 месеци кај пациенти со HBR при 1-месечно (најмалку 28 дена) траење на DAPT по PCI.

Многу е важно пациентот да се придржува кон постпроцедуралните антитромбоцитни препораки. Предвременото прекинување на препишаните антитромбоцитни лекови може да резултира со повисок ризик од тромбоза, миокарден инфаркт или смрт. Пред PCI, ако е предвидена хируршка или стоматолошка процедура за која е потребен предвремен прекин на антитромбоцитната терапија, лекарот што ќе ја врши интервенцијата и пациентот треба внимателно да размислат дали стентот што излучава лек и неговата придружна препорачана антитромбоцитна терапија се соодветен избор за PCI. После PCI, ако е препорачана хируршка или стоматолошка процедура, ризиците и придобивките од процедурата треба да се проценат во однос на можниот ризик поврзан со предвременото прекин на антитромбоцитната терапија. Пациентите кај коишто е потребен предвремен прекин на антитромбоцитната терапија поради значително активно крварење треба внимателно да се следат во однос на кардијални настани и, откако ќе се стабилизираат, треба одново да започнат со нивната антитромбоцитна терапија што е можно поскоро по видувањето на нивниот лекар.

15.0 ИНФОРМАЦИИ ЗА УПОТРЕБА ЗА КЛИНИЧКИОТ ЛЕКАР

15.1 Проверка пред употреба

- Внимателно прегледајте ја стерилната амбалажа пред да ја отворите и проверете дали има оштетувања на стерилната бариера. Не употребувајте го ако интегритетот на стерилната амбалажа е компрометиран.
- Не употребувајте го после „Датумот на употреба“.
- Отворете ја торбичката од станиол и отстранете ја внатрешната торбичка. **БЕЛЕШКА:** Надворешната страна од внатрешната торбичка HE е стерилна. Отворете ја внатрешната торбичка и пренесете го или оставете го производот на стерилна површина со употреба на асептична техника.
- Пред да го употребите XIENCE PRO™ S EECSS, внимателно извадете го системот од амбалажата и проверете дали има свитувања, џазли и друго оштетување. Потврдете дека стентот не е претегнат надвор од радионепровидните маркери на балонот. Не употребувајте го ако се забележат какви било дефекти. Меѓутоа, не манипулирајте со, не допирајте го и не помрдувајте го стентот бидејќи така може да се предизвика оштетување на обложувањето, контаминација или изместување на стентот од балонот за достава.

БЕЛЕШКА: Во кое било време во текот на употребата на XIENCE PRO S EECSS, ако проксималната оск а од нег'росуваачи челик се свитка или завие, не продолжувајте со употребата на катетерот.

15.2 Потребни материјали

- Соодветна артериска обвивка
- Соодветни водечки катетери
- 2–3 шприца (10–20 cc)
- 1000 cc/500 cc хепаринизирани обичен физиолошки раствор (HepNS)
- Ротирачки хемостатичен вентил со соодветен минимален внатрешен дијаметар (0.096 инчи [2,44 mm])
- Жица-водилка од 0,014 инчи (0,36 mm) x 175 cm (минимална должина)
- Уред за вртежен момент
- Воведувач на жица-водилка
- Контраст разреден 1:1 со хепаринизирани обичен физиолошки раствор
- Уред за надување
- Предлатицки балон за ангиопластика со соодветна големина
- Подлатицки балон неусогласен балон за ангиопластика со соодветна големина
- Тринасочен стоп-вентил
- Соодветни антикоагулантни и антитромбоцитни лекови

15.3 Подготовка

15.3.1 Отстранување на амбалажата

Белешка: Торбичката од станиол не е стерилна бариера. Внатрешната горна торба (торбичка) во торбичката од станиол е стерилната бариера. Само содржината во внатрешната торбичка треба да се смета дека е стерилна. Надворешната површина на внатрешната торбичка HE е стерилна.

- Внимателно извадете го системот за достава од заштитната чевка за подготовка на системот за достава. Кога се употребува систем за брза размена (rapid exchange) (RX), не свитувајте ја или не завивајте ја хипоцевката додека ја отстранувате.
- Отстранете ја основната на производот и заштитната обвивка на стентот така што ќе го фатите катетерот проксимално на стентот (на местото на проксималната балонска врска), а со другата рака фатете го заштитниот на стентот и внимателно извадете го дистално. Ако се почувствува невообичаен отпор додека ги вадите основната на производот и обвивката на стентот, не употребувајте го производот и заменете го со друг. Следете ја процедурата за враќање производи за уредите што не се употребени.

15.3.2 Плакнење на луменот на жицата-водилка

- Плакните го луменот на жицата-водилка со HEPNS додека точноста не излезе од излезниот жлеб на жицата-водилка.

Белешка: Избегнувајте манипулација со стентот додека го плакнете луменот на жицата-водилка бидејќи така може да се наруши поставувањето на стентот на балонот.

15.3.3 Подготовка на системот за достава

- Подгответе го уредот/шприцот за надување со разредено контрастно средство.
- Прикачете уред/шприц за надување на надворешниот вентил; прикачете го на портата за надување на производот. Не свитувајте ја хипоцевката на производот кога ја поврзувате со уредот/шприцот за надување.
- Со врвот напред, насочете го системот за достава вертикално.
- Отворете го стоп-вентилот кон системот за достава; повлечете го негативно 30 секунди, ослободете го на неутрално за дополнување контрастно средство.
- Затворете го надворешниот вентил кон системот за достава; истиснете го целиот воздух од уредот/шприцот за надување.
- Повторувајте ги чекорите од 3 до 5 погоре додека целиот воздух не е истиснат. Ако се уште има меурчиња, не употребувајте го производот.
- Ако се употребувал шприц, поврзете подготвен уред за надување на стоп-вентилот.
- Отворете го стоп-вентилот кон системот за достава.
- Оставете го на неутрално.

Белешка: Додека се воведува системот за достава во крвниот сад, не предизвикувајте негативен притисок на системот за достава. Тоа може да предизвика изместување на стентот од балонот за достава.

Белешка: Ако во отворот се гледа воздух, повторете ги чекорите од 3 до 5 од Дел 15.3.3 Подготовка на системот за достава за да се спречи неравномерно ширење на стентот.

15.4 Процедура за достава

- Подгответе го местото за васкуларен пристап согласно стандардната пракса.
- Одлуката да се предлатира лезијата со балон со соодветна големина треба да се заснова врз карактеристиките на пациентот и на лезијата. **Ако се изврши предлатицијата**, ограничете ја должината на предлатицијата со балонот за PTCA за да се избегне создавање на регион со поврда на крвен сад што се наоѓа надвор од границите на стентот XIENCE PRO S.
- За долги лезии, приспобете ја големината на стентот на дијаметарот на најдисталниот дел од крвниот сад.

БЕЛЕШКА: Ако треба да изберете меѓу два стента со различен дијаметар за тесни лезии, изберете го стентот со помал дијаметар и надувајте го. Видете го упатството за производот за информации за усогласеност.

- Одржувајте неутрален притисок на уредот за надување што е прикачен на системот за достава. Отворете го ротирачкиот хемостатичен вентил колку што е можно пошироко.
- Поставете го системот за достава на проксималниот дел на жицата-водилка додека ја одржувае позицијата на жицата-водилка долж целната лезија.
- Внимателно движете го системот за достава напред во водечкиот катетер и над жицата-водилка кон целната лезија. Кога се употребува систем за брза размена (rapid exchange) (RX), осигурете се дека хипоцевката е права. Осигурете ја стабилноста на водечкиот катетер пред да го придвижите системот на стентот напред во коронарната артерија.

БЕЛЕШКА: Ако се почувствува невообичаен отпор пред стентот да излезе од водечкиот катетер, не притискајте го со сила напред. Отпорот може да укажува на проблем и употребата на прекумерна сила може да доведе до оштетување или изместување на стентот. Одржувајте го поставувањето на жицата-водилка вдолж лезијата и отстранете го системот за достава и водечкиот катетер како цела единица.

- Движете го системот за достава напред над жицата-водилка кон целната лезија под директна флуороскопска визуелизација. Употребете ги радионепровидните маркери на балонот за да се позиционира стентот вдолж лезијата. Направете ангиографија за да ја потврдите позицијата на стентот. Ако позицијата на стентот не е оптимална, треба внимателно повторно да се позиционира или отстрани (видете во Дел 15.6 Процедура за отстранување). Маркерите на балонот ги покажуваат како рабовите на стентот, така и локалитите на балонот. Проширувањето на стентот не треба да се изврши ако стентот не е соодветно позициониран во целната лезија.

БЕЛЕШКА: Ако е потребно да се отстрани системот на стентот пред стентот да се постави, осигурете се дека водечкиот катетер е коаксијално поставен во однос на системот за достава на стентот и внимателно извлекнете го системот за достава на стентот во водечкиот катетер. Ако се почувствува невообичаен отпор во кое било време додека се извлекува стентот кон водечкиот катетер, системот за достава на стентот и водечкиот катетер треба да се отстранат како целосна единица. Тоа треба да се направи со директна визуелизација со флуороскопија.

- Затегнете го ротирачкиот хемостатичен вентил. Сега стентот е подготвен да се постави.

15.5 Процедура за поставување

ВНИМАНИЕ: Погледнете ја Табела 1-3: Спецификации на уредот *ин витро* (in vitro) за дијаметарот на стентот, номиналниот притисок и RBP.

- Пред поставување, повторно потврдете ја точната позиција на стентот во однос на целната лезија со помош на радионепровидните маркери на балонот.

- Попека поставете го стентот така што ќе го зголемувате притисокот во системот за достава по 2 atm на секои 5 секунди додека стентот целосно не се прошири. Целосно проширите го стентот така што ќе надувате до номинален притисок на минимум. Придатната пракса генерално цели кои иницијален притисок за поставување со којшто ќе се постигне сооднос при кој внатрешниот дијаметар на стентот ќе биде околу 1,1 пати поголем од дијаметарот на референтниот крвен сад.
- За долги лезии, приспобете ја големината на стентот кон дијаметарот на најдисталниот дел од крвниот сад и проширите го стентот до номинален притисок на минимум. Одржувајте го притисокот 30 секунди. Ако е неопходно, системот за достава може повторно да се стави под притисок или дополнително да се зголеми притисокот за да се обезбеди целосна позиција на стентот кон артерискиот сид.
- Одржувајте го притисокот 30 секунди за да може стентот целосно да се прошири. Треба да се користи флуороскопска визуелизација во текот на проширувањето на стентот со цел соодветно да се оцени оптималниот дијаметар на стентот во споредба со дијаметрите на проксималната и дисталната нативна коронарна артерија (дијаметри на референтните крвни садови). За оптимално проширување и соодветно позиционирање на стентот, тој треба да биде во целосен контакт со артерискиот сид.

Белешка: Видете го Дел 15.6 Процедура за отстранување за инструкции за извлекување на системот за достава на стентот.

- Ако е неопходно, системот за достава може повторно да се стави под притисок или дополнително да се зголеми притисокот за да се обезбеди целосна позиција на стентот на артерискиот сид.

Белешка: Не надминувајте го означениот номинален притисок на распрскување (RBP) од 16 atm (1621 kPa).

- Целосно покријте ја целата лезија и попето третирано со балонот (вклучувајќи ги и дисекциите) со стент XIENCE PRO S, со што ќе се овозможи адекватна покриеност со стент на здравото ткиво проксимално и дистално од лезијата.
- Издизмете го балонот така што ќе повлечете негативно на уредот за надување 30 секунди. Потврдете дека балонот е целосно издизан пред да се обидете да го поместите системот за достава. Ако се почувствува невообичаен отпор во текот на извлекувањето на системот за достава на стентот, обрнете особено внимание на позицијата на водечкиот катетер.

Белешка: Видете во Дел 15.6 Процедура за отстранување за инструкции за извлекување на системот за достава на стентот.

- Потврдете ја позицијата и поставеноста на стентот со помош на стандардните техники за ангиографија. За оптимални резултати, целиот стентирај артериски сегмент треба да биде покриен со стентот. Треба да се користи флуороскопска визуелизација во текот на проширувањето на стентот со цел соодветно да се оцени оптималниот дијаметар на прошириениот стент во споредба со дијаметрите на проксималната и дисталната коронарна артерија. За оптимално проширување, стентот треба да биде во целосен контакт со артерискиот сид. Контактот меѓу стентот и сидот треба да се потврди со рутина ангиографија, интраваскуларен ултразвук (IVUS) или со оптичка кохерентна томографија (OCT).
- Ако големината на поставениот стент сè уште е несоодветна во однос на дијаметарот на референтната артерија, може да се употреби поголем балон за дополнително да се прошири стентот. Ако почетниот ангиографски приказ е под оптимален, стентот може дополнително да се прошири со помош на катетер за неусогласена балонска дилатација од понижок профил и со повисок притисок. Ако е тоа потребно, стентирајниот сегмент треба внимателно да се прекрсти со пробајната жица-водилка за да се избегне нарушување на геометријата на стентот. Поставениот стент не треба да се остави деловно дилатиран.

ВНИМАНИЕ: Не дилатирајте го стентот повеќе од следните вредности.

Номинален дијаметар на стентот	Ограничување на дилатацијата
2,0 mm – 3,25 mm	3,75 mm
3,5 mm – 4,0 mm	5,5 mm

- Ако се потребни повеќе од еден стент XIENCE PRO S за да се покрие лезијата и попето третирано со балон, се препорачува стеновите соодветно да се преклопуваат за да се избегне потенцијален за рестеноза на празнините. За да се осигурите дека нема празнини меѓу стеновите, обрнете на балонскиот маркер на вториот стент XIENCE PRO S треба да бидаат поставени внатре во поставениот стент пред проширувањето.
- Повторно потврдете ги позицијата на стентот и ангиографските резултати. Повторете го надувањето додека не се постигне оптимално поставување на стентот.

15.6 Процедура за отстранување

Извлекување на катетерот за достава на стентот од поставениот стент:

- Издизмете го балонот така што ќе повлечете негативен притисок на уредот за надување. Ке биде потребно повеќе време да се издизат поголемите и подолгите балони (најмногу до 30 секунди) откако полизател и пократките балони. Потврдете го издизувањето на балонот под флуороскопија и почekaјте уште 10 до 15 секунди.
- Поставете го уредот за надување на „негативен“ или „неутрален“ притисок.
- Стабилизирајте ја позицијата на водечкиот катетер непосредно надвор од коронарниот остиум и првистрете го на место. Одржувајте ја поставеноста на жицата-водилка низ сегментот на стентот.
- Внимателно извлекнете го системот за достава на стентот со бавен и стабилен притисок.
- Затегнете го ротирачкиот хемостатичен вентил.

Ако наидете на отпор во текот на извлекувањето на катетерот за достава на стентот, употребете ги следните чекори за да го подобрите превиткувањето на балонот:

- Повторно надувајте го балонот до номиналниот притисок.
- Повторете ги чекорите од 1 до 5 погоре.

Последователно извлекување на системот за достава на стентот; потврда за поставување на стентот:

- Потврдете ја позицијата и поставеноста на стентот со помош на стандардните техники за ангиографија. За оптимални резултати, целиот стентирај артериски сегмент треба да биде покриен со стентот. Треба да се користи флуороскопска визуелизација во текот на проширувањето на стентот со цел соодветно да се оцени оптималниот дијаметар на прошириениот стент во споредба со дијаметрите

- на проксималната и дисталната коронарна артерија. За оптимално проширување, стентот треба да биде во целосен контакт со артерискиот сид. Контактот меѓу стентот и сидот треба да се потврди со рутисна ангиографија, интраваскуларен ултразвук (IVUS) или со оптичка кохерентна томографија (OCT).
- Ако се потребни повеќе од еден стент XIENCE PRO^S за да се покрие лезијата и полето третирано со балон, се препорачува стентовите соодветно да се преклопуваат за да се избегне потенцијалот за рестеноза на празнините.
 - За да се осигури дека нема празнини меѓу стентовите, обрачите на балонскиот маркер на вториот стент XIENCE PRO^S треба да бидат поставени внатре во поставениот стент пред проширувањето.
 - Повторно потврдете ги позицијата на стентот и ангиографските резултати за да го оцените стентирањето. Повторете го надувањето додека не се постигне оптимално поставување на стентот. Ако е неопходно да се направи постдилатација, уверете се дека завршниот дијаметар на стентот одговара на дијаметарот на референтниот крвен сад. Уверете се дека сидот на стентот е во контакт со артерискиот сид.

15.7 Дилатација на стентирањите сегменти после поставување

- Треба да се вложат сите напори за да се гарантира дека стентот не е помалку дилатиран отколку што е потребно.
- Ако големината на поставениот стент сè уште е несоодветна во однос на референтниот дијаметар на артеријата или ако не е постигнат целосен контакт со сидот на крвниот сад, може да се употреби поголем балон за дополнително да се прошири стентот. Стентот може дополнително да се прошири со помош на катетер со неусогласен балон од понизок профил и со повисок притисок. Ако е тоа потребно, стентираниот сегмент треба внимателно да се прекрсти со пролабирана жица-водилка за да се избегне изместување на стентот. Балонот треба да биде поставен централно во стентот и не треба да се протега надвор од стентираната регија.

ВНИМАНИЕ: Не дилатирајте го стентот повеќе од границите дадени во Дел 15.5 Процедура за поставување.

15.8 Картичка на пациентот за имплантација

Лекарот или центарот за здравствена заштита треба да ги спроведат следните чекори во однос на картичката на пациентот за имплантација:

- Во картичката за имплантација пополнете ги идентификацијата на пациентот (на предниот дел на картичката), информациите за здравствениот центар или за лекарот, адресата или бројот за контакт и датумот на имплантацијата (на задниот дел на картичката).
- Од етикетата на производот нанесете налепници што се лупат на картичката.

На пациентот ќе му биде дадена **целата** картичка за имплантација пред да биде отпуштен од болница.

16.0 КЛИНИЧКИ ИСПИТУВАЊА ЗА ФАМИЛИЈИТЕ SPIRIT и XIENCE

XIENCE PRO™^S EECSS е заснован врз референтните уреди XIENCE V™ EECSS, XIENCE PRIME™ EECSS, XIENCE Xpedit™ EECSS и XIENCE Alpine™ EECSS.

XIENCE PRO^S EECSS се служи со слична платформа за стент, идентична формулација за облогата на лекот, идентична основа на лекот, слична номинална вкупна содржина на лекот и идентичен стент што содржи балонски материјали како и XIENCE PRIME EECSS, XIENCE Xpedit™ EECSS и XIENCE Alpine EECSS.

XIENCE PRO^S EECSS се разликува од XIENCE Alpine EECSS во однос на системот за достава на стентот. Системот за достава на стент XIENCE PRO^S се служи со истиот принцип на работа и со истите материјали како и другите системи за стент и катетери за коронарна дилатација Abbott RX.

Во споредба со XIENCE V EECSS и XIENCE PRIME EECSS, XIENCE PRO^S EECSS има исти спецификации за безбедност на стентот, ист начин за поставување на стентот на балонот меѓу балонските маркери, сличен профил на врвот за влез и слична должина на стеснувањето за стентовите XIENCE PRO^S со големина од најмногу 28 mm во должина. Врз основа на сличната природа на стентот XIENCE PRO^S со стентовите XIENCE PRIME и XIENCE V, може да се предвиди дека изведбата на XIENCE PRO^S EECSS ќе биде слична со изведбата на стентовите XIENCE V и XIENCE PRIME. Поради тоа, податоците од клиничките испитувања за стентовите XIENCE V и XIENCE PRIME се резимирани во овој дел.

16.1 Претпазарни клинички испитувања

Примарната безбедност и ефективност на стентот XIENCE V се утврдени од серија претпазарни клинички испитувања. SPIRIT III RCT беше главното рандомизирано клиничко испитување (RCT) во кое се утврди дека стентот XIENCE V не е инфериорен во однос на стентот TAXUS[®] Express[®] (стент TAXUS). Испитувањето SPIRIT IV е проспективна, рандомизирана, активно контролирана, единечно слепа, мултицентрична вазулатија на стентот XIENCE V во споредба со стентот TAXUS Express (стент TAXUS) во третманот на најмногу три *де ново* (*de novo*) лезии со должина ≤ 28 mm на нативни коронарни артерии со RVD ≥ 2,5 mm до ≤ 4,25 mm. Во испитувањето SPIRIT IV се утврди супериорноста на стентот XIENCE V во споредба со стентот TAXUS Express. Регистерот за SPIRIT Small Vessel (SV) е проспективна, отворена, американска мултицентрична регистерска студија со една гранка во која се утврди безбедноста и ефективноста на стентот XIENCE V со дијаметар од 2,25 mm. SPIRIT PRIME е проспективна, отворена, мултицентрично нерандомизирано клиничко испитување со две гранки при којшто се користат основната големина на системите за стент XIENCE PRIME и XIENCE PRIME LL со која се утврдени безбедноста и ефективноста на стентовите XIENCE PRIME и XIENCE PRIME LL. Во табелите од 16.1-1 до 16.1-4 се претставени дизајните за испитувањето, ангиографските резултати (за студиите за којшто е потребна ангиографска контрола) и примарните клинички исходи во годината 1 и од последната контрола, редоследно.

Табела 16.1-1: Фамилија SPIRIT на дизајните за клиничко испитување XIENCE V (претпазарно)

	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	Регистер за SPIRIT Small Vessel	Клиничко испитување SPIRIT PRIME	
				Регистер со основна големина	Регистер за долги лезии
Тип/дизајн на студијата	- Мултицентрична - Рандомизирана - Единечно слепа - Активно контролирана	- Мултицентрична - Рандомизирана - Единечно слепа - Активно контролирана	- Мултицентрична - Отворена - Со една гранка	- Мултицентрична - Отворена - Со една гранка	- Мултицентрична - Отворена - Со една гранка
Број на вклучени испитаници	Вкупно: 1002 XIENCE V: 668 Контроли за TAXUS Express: 334	Вкупно: 3690 XIENCE V: 2460 Контроли за TAXUS Express: 1230 ¹	Вкупно: 150 2,25 mm XIENCE V	Вкупно: 400 XIENCE PRIME	Вкупно: 100 XIENCE PRIME
Третман	Најмногу до две <i>де ново</i> (<i>de novo</i>) лезии во различни епикардијални крвни садови	Најмногу до три <i>де ново</i> (<i>de novo</i>) лезии, максимум две лезии по епикардијален крвен сад	Најмногу до две <i>де ново</i> (<i>de novo</i>) лезии во различни епикардијални крвни садови	Најмногу до две <i>де ново</i> (<i>de novo</i>) лезии во различни епикардијални крвни садови	Најмногу до две <i>де ново</i> (<i>de novo</i>) лезии во различни епикардијални крвни садови
Големина на лезијата	RVD: ≥ 2,5 ≤ 3,75 mm Должина: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm ² Должина: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,25 < 2,50 mm Должина: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,25 < 4,25 mm Должина: ≤ 22 mm	XIENCE PRIME CS: RVD: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Должина: ≤ 22 mm XIENCE PRIME LL: RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm Должина: > 22 mm и ≤ 32 mm
Примарна крајна цел	Доцно губење во сегментот на 240 дена	Слабост на целната лезија предизвикана од исхемија во година 1 (збир од кардијална смрт, МИ на целиот крвен сад или TLR предизвикана од исхемија)	TLF (слабост на целната лезија) во година 1	TLF (слабост на целната лезија) во година 1	TLF (слабост на целната лезија) во година 1
Копримарна крајна цел	TVF на 270 дена	Нема	Нема	Нема	Нема
Клиничка контрола	30, 180, 240, 270 дена, 1 до 5 години	30, 180, 270 дена, 1 до 3 години	30, 240 дена, 1 до 3 години	30, 180 дена, 1 до 3 години	30, 180 дена, 1 до 3 години
Ангиографска контрола	240 дена (N = 564)	Нема	240 дена (N = 69)	Нема	Нема

¹ Во гранката за стент TAXUS имало 1 испитаник кој што добил 1 стент TAXUS[®] Liberté[®].

² RVD ≥ 2,5 mm до ≤ 3,75 mm и големина на стентот од најмногу 3,5 mm, додека комерцијално не биде достапен TAXUS од 4,0 mm.

Табела 16.1-2: Ангиографски резултати од фамилијата клинички испитувања SPIRIT (претпазарно)

Ангиографски резултати	SPIRIT III RCT 240 дена		SPIRIT Small Vessel 240 дена
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	2,25 mm XIENCE V (N = 69) (M = 69)
Доцно губење во стентот (mm)	0,16 ± 0,41 (342)	0,30 ± 0,53 (158)	0,20 ± 0,40 (52)
Доцно губење во сегментот (mm)	0,14 ± 0,39 (343)	0,26 ± 0,46 (158)	0,16 ± 0,41 (52)
Бинарна рестеноза во стентот	2,3 % (8/343)	5,7 % (9/158)	3,8 % (2/52)
Бинарна рестеноза во сегментот	4,7 % (16/344)	8,9 % (14/158)	9,6 % (5/52)

Белешки:

- Податоците се средни (mm) ± SD или % (n/N).
- N е вкупен број на пациенти. M е вкупен број на лезии.
- SPIRIT III и SV од 240 дена вклучуваат интервал за контрола (240 + 28 дена).

Табела 16.1-3: Примарни клинички исходи од 1 година од фамилијата клинички испитувања SPIRIT (претпазарно)

	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT Small Vessel	Клиничко испитување SPIRIT PRIME	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Регистер со основна големина (N = 401)	Регистер за долги лезии (N = 104)
TLF	4,0 % (97/2416)	6,8 % (81/1195)	5,3 % (35/655)	9,7 % (31/319)	8,1 % (11/136)	4,5 % (18/399)	7,7 % (8/104)
TVF	5,5 % (134/2416)	7,7 % (92/1195)	8,5 % (56/655)	11,6 % (37/319)	11,0 % (15/136)	НП	НП
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)
Сите смртни случаи	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)
Кардијална смрт	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)
МИ	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)
Кардијална смрт или МИ	2,2 % (54/2416)	3,3 % (39/1195)	3,4 % (22/655)	4,7 % (15/319)	2,9 % (4/136)	2,0 % (8/399)	4,8 % (5/104)
TLR предизвикана од исхемија	2,3 % (56/2416)	4,6 % (55/1195)	3,4 % (22/655)	5,6 % (18/319)	5,1 % (7/136)	2,5 % (10/399)	2,9 % (3/104)
TVR предизвикана од исхемија, He-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)
Тромбоза на стент							
ARC (дефинитивен/ веројатен)	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 (дефинитивен)	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)

Белешки:

- Сите броеви прикажани во оваа табела се броеви на испитаници. Испитаниците се пребројуваат само еднаш за секој настан за секој временски период.
- 1 година вклучува интервал за контрола (365 + 28 дена) за сите испитувања.
- TLF вклучува кардијална смрт, МИ што се должи на крвнот сад и TLR предизвикана од исхемија. SPIRIT SV и PRIME се служеа со клинички индицирана дефиниција за TLR наместо со TLR предизвикана од исхемија.
- TVF вклучува кардијална смрт, МИ, TLR и TVR предизвикани од исхемија, лезија што не е целна. SPIRIT SV и PRIME се служеа со клинички индицирана дефиниција за TLR и за TVR наместо со дефиниција за TLR и TVR предизвикани од исхемија, што биле употребувани за SPIRIT II, SPIRIT III и SPIRIT IV.
- MACE вклучува кардијална смрт, МИ и TLR предизвикана од исхемија.

Табела 16.1-4: Примарни клинички исходи од последната контрола на фамилијата клинички испитувања SPIRIT (претпазарно)

	SPIRIT IV 3 години		SPIRIT III RCT 5 години		SPIRIT Small Vessel 2 години	Клиничко испитување SPIRIT PRIME 1 година	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	2,25 mm XIENCE V (N = 144)	Регистер со основна големина (N = 401)	Регистер за долги лезии (N = 104)
TLF	9,5 % (223/2348)	11,9 % (138/1158)	13,4 % (81/605)	20,6 % (59/286)	8,3 % (11/133)	4,5 % (18/399)	7,7 % (8/104)
TVF	13,3 % (312/2348)	14,5 % (168/1158)	20,3 % (123/605)	26,6 % (76/286)	12,0 % (16/133)	НП	НП
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)
Сите смртни случаи	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)
Кардијална смрт	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)
МИ	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)
Кардијална смрт или МИ	4,5 % (105/2348)	6,0 % (70/1158)	7,1 % (43/605)	11,2 % (32/286)	3,0 % (4/133)	2,0 % (8/399)	4,8 % (5/104)
TLR предизвикана од исхемија	6,3 % (148/2348)	7,9 % (92/1158)	8,9 % (54/605)	12,9 % (37/286)	5,3 % (7/133)	2,5 % (10/399)	2,9 % (3/104)
TVR предизвикана од исхемија, He-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)
Тромбоза на стент							
ARC (дефинитивен/ веројатен)	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 (дефинитивен)	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)

Белешки:

- Сите броеви прикажани во оваа табела се броеви на испитаници. Испитаниците се пребројуваат само еднаш за секој настан за секој временски период.
- Податоците вклучуваат интервал за контрола од + 28 дена за сите испитувања.
- TLF вклучува кардијална смрт, МИ што се должи на крвнот сад и TLR предизвикана од исхемија. SPIRIT SV и PRIME се служеа со клинички индицирана дефиниција за TLR наместо со TLR предизвикана од исхемија.
- TVF вклучува кардијална смрт, МИ, TLR и TVR предизвикани од исхемија, лезија што не е целна.
- MACE вклучува кардијална смрт, МИ и TLR предизвикана од исхемија.

16.2 Постпазарни клинички испитувања

XIENCE V USA е проспективна, мултицентрична, постпазарна студија овластена од FDA за евалуација на продолжената безбедност и ефективност на XIENCE V EECSS во реални услови по комерцијализацијата во САД и за да се поддржи иницијативата DAPT на FDA. Целта на SPIRIT V Single Arm Study (SAS) беше да се продолжи со процената на изведбата на XIENCE V EECSS при третманот на пациенти со *де ново* (*de novo*) лезии на коронарна артерија. XIENCE V India е проспективен, отворен, мултицентричен, опсервациски регистер со една гранка за евалуација на продолжената безбедност и ефективност на XIENCE V EECSS во текот на комерцијалната употреба во реални услови во Индија. Во табелите од 16.2-1 до 16.2-2 се претставени дизајните за клиничкото испитување, примарните клинички исходи во годината 1 и од последната контрола, редоследно. Резултатите од тие постпазарни клинички испитувања ја покажуваат безбедноста и ефективноста на XIENCE V EECSS во реални услови. Покрај тоа, XIENCE V EECSS ги подобри исходите пријавени од пациентите (што вклучуваат подобрен квалитет на животот, редуцирана зачестеност на ангина, подобрена стабилност на ангина и редуцирани физички ограничувања) на 6 месеци, а подобрувањата се одржаа 1 година кај пациентите со коронарна артериска болест.

Табела 16.2-1: Дизајни за фамилиите клинички испитувања SPIRIT и XIENCE V (постпазарно)

	Кохорта од Фаза I за XIENCE V USA	Кохорта за долгорочна контрола за XIENCE V USA	Кохорта AV-DAPT за XIENCE V USA	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India
Тип/дизајн на студијата	- Мултицентрична - Проспективна - Со една гранка	- Мултицентрична - Проспективна - Со една гранка	- Мултицентрична - Рандомизирана - Двојно слепа - Контролирана со плацебо	- Мултицентрична - Проспективна - Со една гранка	- Мултицентрична - Проспективна - Со една гранка
Број на вклучени испитаници	8040	4663	868	2663	977
Третман	Стандардна нега по центар	Стандардна нега по центар	Пациентите биле рандомизирани за да добијат третман или со тиенопиридин или со плацебо во период од дополнителни 18 месеци заедно со аспирин	Максимум една <i>де ново</i> (<i>de novo</i>) нативна целна лезија по голем епикардијален крвен сад или странична гранка (без претходен имплант на стент, без претходна брахитерапија), максимум 4 планирани EES	Стандардна нега по центар
Големина на лезијата	Без ангиографски ограничувања			$RVD = \geq 2.25$ ≤ 4.0 mm Должина ≤ 28 mm по визуелна процена	Без ангиографски ограничувања
Примарна крајна цел	Дефинитивна и веројатна тромбоза на стентот до 1 година според ARC	Дефинитивна и веројатна тромбоза на стентот од година 1 до 5 според ARC	MACE (збир од сите смртни случаи, МИ и мозочен удар) 12–33 месеци	Збирна стапка на сите смртни случаи, МИ, TVR на ден 30	ST (дефинитивен / веројатен) 1 година и секоја година потоа до 3 години според ARC
Копримарна крајна цел	Кардијална смрт или каков било МИ во 1 година	Кардијална смрт или каков било МИ од година 1 до 5	Дефинитивна и веројатна ST 12–33 месеци според ARC	Нема	Кардијална смрт и каков било МИ во 1 година
Клиничка контрола	14, 30, 180 дена и 1 година	2, 3 и 4 години	15, 24, 30 и 33 месеци	30 дена и 1 и 2 години	14, 30, 180 дена и 1, 2 и 3 години
Ангиографска контрола	Нема	Нема	Нема	Нема	Нема

Табела 16.2-2: Главни клинички исходи од фамилијата испитувања SPIRIT и XIENCE V (постпазарно)					
	XIENCE V USA Фаза I 1 година	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V India	
	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)	НП	НП	НП	НП
Сите смртни случаи, МИ (ARC) и TVR	НП	7,04 % (185/2627)	10,34 % (265/2562)	НП	НП
Кардијална смрт или МИ (ARC)	7,2 % (545/7522)	4,23 % (111/2627)	5,74 % (147/2562)	1,9 % (19/986)	2,8 % (26/942)
Кардијална смрт или МИ	3,3 % (249/7505)	НП	НП	НП	НП
TLR	4,6 % (349/7522)	1,90 % (50/2627)	3,04 % (78/2562)	1,2 % (12/986)	1,5 % (14/942)
TVR, не TLR	2,3 % (176/7522)	1,45 % (38/2627)	2,26 % (58/2562)	0,1 % (1/986)	0,1 % (1/942)
Сите смртни случаи	2,6 % (194/7522)	1,71 % (45/2627)	2,97 % (76/2562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Кардијална смрт	1,4 % (108/7522)	1,10 % (29/2627)	1,87 % (48/2562)	0,9 % (9/986)	1,7 % (16/942)
Сите МИ (ARC)	6,3 % (475/7522)	3,54 % (93/2627)	4,45 % (114/2562)	1,3 % (13/986)	1,6 % (15/942)
Сите МИ	2,2 % (162/7505)	НП	НП	НП	НП
Тромбоза на стент					
ARC (дефинитивен/веројатен)	0,81 % (60/7380)	0,65 % (17/2607)	0,79 % (20/2523)	0,51 % (5/986)	0,53 % (5/939)
ARC (дефинитивен)	0,54 % (40/7380)	НП	НП	0,41 % (4/986)	0,43 % (4/939)

Бележи:

- Сите броеви прикажани во оваа табела се броеви на испитаници. Испитаниците се пребројуваат само еднаш за секој настан за секој временски период.
- Податоците од XIENCE V USA за 1 година вклучуваат интервал од 42 дена или интервал до датумот за рандомизација ако бил порано од 407 дена за втората фаза на вклучување. Податоците од XIENCE V India за 1 година вклучуваат интервал од 47 дена. Податоците од SPIRIT V за 1 година вклучуваат интервал од 28 дена.
- Податоците од SPIRIT V за 2 години вклучуваат интервал од 28 дена. Податоците од XIENCE V India за 2 години вклучуваат интервал од 47 дена.
- TLF (ARC) вклучува кардијална смрт, МИ што се должи на целиот крвен сад (според дефиницијата на ARC), клинички индицирана TLR. TLF вклучува кардијална смрт, МИ што се должи на целиот крвен сад (според дефиницијата на протоколот), клинички индицирана TLR.

16.3 Едномесечна (најмалку 28 дена) индикација за DAPT

Безбедноста на стентот XIENCE кај пациенти со висок ризик од крвање (HBR) третирани со 1-месечна (најмалку 28 дена) двојна антитромбоцитна терапија (DAPT) по PCI е утврдена во испитувањето XIENCE 28.

Испитувањето XIENCE 28 е проспективно, мултицентрично, отворено, нерадомизирано испитување во една гранка за да се процени безбедноста на 1-месечна (најмалку 28 дена) двојна антитромбоцитна терапија (DAPT) кај пациенти со висок ризик од крвање (HBR) кај кои ќе се врши PCI со стентот XIENCE. Пациентите ги исполнувале условите за вклучување во XIENCE 28 доколку ги исполнувале клиничките критериуми индикативни за HBR и, ако според мислењето на упатниот лекар, ризикот од големо крвање со повеќе од 1-месечна терапија со DAPT ја надминувал антитромбоцитната придобивка. За да се смета дека имаат HBR, пациентите требало да исполнуваат барем еден од следните критериуми: а) возраст ≥ 75 години; б) клиничка индикација за хронична (најмалку 6 месеци) антикоагулантна терапија; в) историја на големо крвање за кое е потребна лекарска помош во рок од 12 месеци од процедурата за индесирање; г) историја на мозочен удар (исхемичен или хеморагичен); д) бубрежна инсуфициенција (креатинин ≥ 2,0 mg/dl) или слабост (зависна од дијализа); г) системски состојби поврзани со зголемен ризик од крвање (на пр., хематолошки нарушувања, што вклучуваат и историја или тековна тромботична дефинирана како број на тромбоцити < 100 000/plm³ или кое било познато нарушување на коагулацијата поврзано со зголемен ризик од крвање); е) анемија со хемоглобин < 11 g/dl. Стентот XIENCE бил вграден според стандардот за неџа на центарот. Немало ангиографско ограничување на должината на лезијата, но најдолгот стент XIENCE дозволен во испитувањето бил 38 mm. Клиничка контрола се спроведува на 1 месец, 3 месеци, 6 месеци и 12 месеци.

Испитувањето XIENCE 28 вклучувало 58 центри во САД и Канада (XIENCE 28 USA) и 52 центри надвор од САД (XIENCE 28 Global вклучувало центри во Европа и Азија). Кај вкупно 1605 пациенти со HBR била извршена PCI со стентот XIENCE и истите биле на DAPT (аспирин + инхибитор на рецепторот P2Y12) првиот месец (најмалку 28 дена) по процедурата на индексирање. Пациентите биле оценети како „чисти во период од 1 месец“ и имале право да го прекинат P2Y12 на 1 месец и да продолжат со монотерапија со аспирин до крајот на студијата, доколку кај нив немало настани (без миокарден инфаркт, повторена коронарна реаскуларизација, мозочен удар или дефинитивна/веројатна тромбоза на стент) и доколку биле компатибилни за DAPT (дефинирано како без прекин > 7 последователни дена) во текот на првиот месец по процедурата.

Целта на испитувањето беше да се покаже неинфериорност на примарната крајна цел на сите случаи на смрт или сите миокардни инфаркти (МИ; модифициран ARC) од 1 до 6 месеци по имплантацијата на стент XIENCE кај пациенти со HBR третирани со 1-месечна DAPT во споредба со историската контрола, третирани со DAPT најмногу 12 месеци, по стратификација на резултатот на склоноста (propensity score [PS]). Методот на стратификација на PS се користел за да се обезбеди правична споредба помеѓу XIENCE 28 и историската контрола на XIENCE V USA (XV USA). Пациентите од XIENCE 28 и XV USA биле поделени во пет слоеви врз основа на PS пресметан според нивните карактеристики во почетната состојба. На пациентите со сличен PS им бил доделен истиот слој. Потоа биле пресметани стапките на настани за секој слој. Главната секундарна крајна цел била да се покаже супериорност на 1-месечната DAPT за големо крвање (Bleeding Academic Research Consortium [Konзорциум за академско истражување на крвавењето] [BARC] тип 2–5) од 1 до 6 месеци по имплантацијата на стент XIENCE кај пациенти со HBR, во споредба со историската контрола на XV USA по стратификација на PS.

Карактеристики на пациентот е на лезијата во почетната состојба кај популација што е чиста во период од 1 месец во XIENCE 28

Од вкупно 1392 пациенти кои биле чисти во период од 1 месец, 32,5 % биле жени, а просечната возраст била 76 години. Во однос на критериумите за HBR, 68,2 % биле на 75-годишна возраст или постари, 47,4 % имале бубрежна инсуфициенција, 44,4 % биле на орален антикоагулант, 10,4 % имале историја на мозочен удар, 3,3 % имале историја на големо крвање, 14,5 % имале анемија и 2,3 % имале тромботичности. Факторите на ризик со висока преваленца вклучувале хипертензија (84,7 %) и дислипидемија (67,5 %). Во однос на срцевиот статус, 34,1 % од пациентите имале акутен коронарен синдром (ACS) (миокарден инфаркт без елевација на ST сегмент [NSTEMI] или нестабилна ангина) и 65,9 % имале хроничен коронарен синдром. Кај поголемиот дел од пациентите (80,3 %) била третирана една лезија, а просечната вкупна должина на стентот по пациент била 27,2 ± 14,4 mm.

Анализа на примарната крајна цел

Примарната крајна цел била исполнета со што се покажало дека стентот XIENCE е безбеден кај пациенти со HBR третирани со 1-месечна (најмалку 28 дена) DAPT по PCI. Врз основа на бројот на пациенти и забележаниите во секој слој, резултатите покажуваат р-вредност на неинфериорност од 0,0005, со што се исполнува претходно одреденото ниво на значење од 0,025. Просечната стапка на стратифицираната PS за 1–6 месеци за сите смртни случаи/сите МИ кај пациентите коишто биле чисти во период од 1 месец е 3,5 % во XIENCE 28 наспроти 4,3 % во историската контрола на XV USA (Табела 16.3-1). Тоа покажува дека збирната стапка за 1–6 месеци на сите смртни случаи/сите МИ за 1-месечниот режим на DAPT е неинфериорна во однос на препорачаниот 12-месечен режим на DAPT во историската контрола.

Главна анализа на секундарната крајна цел

Методот на стратификација на PS бил искористен и за споредба на испитуваната гранка од XIENCE 28 со историската контрола за крајната цел за крвање од тип 2–5 според BARC. Врз основа на бројот на пациенти и забележаните стапки во секој слој, резултатите покажуваат р-вредност на супериорност од 0,1888, со што не се исполнува претходно одреденото ниво на значење од 0,025. Иако нивото на значење не било исполнето, просечната стапка на стратифицираната PS за 1–6 месеци за крвање од тип 2–5 според BARC, кај пациенти кои биле чисти во период од 1 месец, била нумерички пониска кај XIENCE 28 во споредба со историската контрола (4,9 % во споредба со 5,9 %; Табела 16.3-1).

Табела 16.3-1: Резултати од примарни и дефинирани секундарни крајни цели – сите смртни случаи/сите МИ и крвање од тип 2–5 според BARC од 1–6 месеци кај пациенти кои се чисти во период од 1 месец

	XIENCE 28 Пациенти кои се чисти во период од 1 месец (N = 1392)	XIENCE V USA Пациенти кои се чисти во период од 1 месец (N = 1411)	р-вредност
Сите смртни случаи/сите МИ	3,5 %	4,3 %	0,0005*
Крвање од тип 2–5 според BARC	4,9 %	5,9 %	0,1888**

* Р-вредност на неинфериорност; маргината на неинфериорност и едностраното значајно ниво се 2,5 % и 0,025, редоследно.

** Р-вредност на супериорност; нивото на значење на супериорноста е 0,025.

Други секундарни крајни цели

Другите секундарни крајни цели анализирани во XIENCE 28 вклучувале крвање од тип 3–5 според BARC и тромбоза на стент од 1–6 месеци кај пациенти кои се чисти во период од 1 месец.

Иако не била претходно одредена, методологијата за стратификација на PS била искористена за да се обезбеди правична споредба на стапките на крвање од тип 3–5 според BARC помеѓу XIENCE 28 и историската контрола на XV USA. Таа анализа сугерира подобри исходи од крвавењето поврзани со 1-месечна DAPT, во споредба со 12-месечната DAPT. Просечната стапка на стратифицираната PS за 1–6 месеци за крвање од тип 3–5 според BARC, кај пациенти кои биле чисти во период од 1 месец, била значително пониска кај XIENCE 28 во споредба со историската контрола (2,2 % во споредба со 4,5 %; Табела 16.3-2).

Табела 16.3-2: Анализа на стратифицирана PS на крвавењето од тип 3–5 според BARC од 1–6 месеци кај пациенти кои се чисти во период од 1 месец

	XIENCE 28 Пациенти кои се чисти во период од 1 месец (N = 1392)	XIENCE V USA Пациенти кои се чисти во период од 1 месец (N = 1411)	р-вредност*
Крвање од тип 3–5 според BARC (просечна стапка на стратифицирана PS)	2,2 %	4,5 %	0,0156

* Р-вредност на супериорност; нивото на значење на супериорноста е 0,025. Ад-хок анализа.

Дефинитивната/веројатната стапка на тромбоза на стент неповрзана со стратификација на PS од 1–6 месеци, кај пациенти кои се чисти во период од 1 месец, била 0,3 % како во XIENCE 28, така и во историските контролни групи (Табела 16.3-3).

Табела 16.3-3: Тромбоза на стент од 1–6 месеци кај пациенти кои се чисти во период од 1 месец (без стратификација на PS)

	XIENCE 28 Пациенти кои се чисти во период од 1 месец (N = 1392)	XIENCE V USA Пациенти кои се чисти во период од 1 месец (N = 1411)
Дефинитивна/веројатна тромбоза на стент на ARC	0,3 %	0,3 %

17.0 КАКО СЕ ДОСТАВУВА

Стерилио – Уредот е стерилизиран со гас етилен оксид. Апириноген. Не употребувајте го ако амбалажата е отворена или оштетена.

Овој уред за еднократна употреба не може повторно да се употреби кај друг пациент бидејќи не е дизајниран да функционира како што е предвидено после првата употреба. Промениите во механичките, физичките и/или хемиските карактеристики што се предизвикуваат во услови на повторна употреба, чистење и/или рестерилизација може да го нарушат интегритетот на дизајнот и/или на материјалите, што води до контаминација како резултат на тесните празнини и/или простори и намалена безбедност и/или функција на уредот. Отсуството на оригинална етикета може да доведе до погрешна употреба и елиминирање на можноста за следење. Отсуството на оригиналната амбалажа може да доведе до оштетување на уредот, губење на стерилноста и ризик од повреда на пациентот и/или корисникот.

Содржина – Еден (1) систем за коронарен стент кој излачува еверолimus XIENCE PRO™S.

Чување – Чувајте на суво, темно, ладно место. Заштитете го од светлина. Не отстранувајте ја картонската кутија додека не е спремен за употреба. Чувајте го на 25 °C (77 °F); дозволени отстапки меѓу 15–30 °C (59–86 °F).

XIENCE PRO™ S

Hệ thống Stent Động mạch vành có Phủ thuốc Everolimus

THÔNG TIN KẾ TOA

Mục lục

1.0	MÔ TẢ DỤNG CỤ
	Bảng 1-1: Tên Sản phẩm và Kích thước
	Bảng 1-2: Ống stent và Thành phần Lớp phủ của Stent Động mạch vành có Phủ thuốc Everolimus XIENCE PRO ^S
	Bảng 1-3: Thông số kỹ thuật của Dụng cụ <i>in vitro</i>
2.0	CHỈ ĐỊNH
3.0	CHỈ ĐỊNH SỬ DỤNG
4.0	NGƯỜI DÙNG ĐƯỢC CHỈ ĐỊNH và ĐÀO TẠO NGƯỜI DÙNG
5.0	LỢI ÍCH SỬ DỤNG LÂM SÀNG
6.0	CHỐNG CHỈ ĐỊNH
7.0	THỜI HẠN SỬ DỤNG DỰ KIẾN CỦA DỤNG CỤ
8.0	CẢNH BÁO
9.0	GIỚI HẠN
10.0	BIỆN PHÁP PHÒNG NGŨA
	10.1 Xử lý Ống stent
	10.2 Đặt Ống stent
	10.3 Sử dụng Kết hợp với các Thủ thuật Khác
	10.4 Gỡ bỏ Ống stent / Hệ thống
	10.5 Sau khi Cấy ghép
	10.6 Sử dụng với các Bệnh nhân Đặc biệt
	10.6.1 Bệnh nhân đang mang thai
	10.6.2 Bệnh nhân đang cho con bú
	10.6.3 Sử dụng cho Bệnh nhi
	10.7 Tương tác Thuốc
	10.7.1 Tương tác với các Thuốc hoặc Chất Khác
	10.7.2 Khả năng Ức chế Miễn dịch
	10.7.3 Khả năng Tăng Lipid
	10.7.4 Bệnh nhân đang mang thai
	10.7.5 Bệnh nhân đang cho con bú
	10.8 Khả năng gây ung thư, Khả năng gây đột biến gen và Độc tính đối với Sinh sản
	10.9 Các Chất bị Hạn chế
	10.10 Thông tin về Độ an toàn khi Chụp Cộng hưởng Từ (MRI)
11.0	BIẾN CỐ BẤT LỢI TIỀM ÁN
12.0	BẢO CẢM BIẾN CỐ BẤT LỢI
13.0	TÓM TẮT VỀ ĐỘ AN TOÀN và HIỆU SUẤT LÂM SÀNG
14.0	LỰA CHỌN và ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN
	14.1 Điều chỉnh Điều trị theo Cá nhân
15.0	THÔNG TIN SỬ DỤNG LÂM SÀNG
	15.1 Kiểm tra Trước khi Sử dụng
	15.2 Các Vật tư Thiết yếu
	15.3 Chuẩn bị
	15.3.1 Gỡ bỏ Bao bì
	15.3.2 Tráng Lòng Dây Dẫn
	15.3.3 Chuẩn bị Hệ thống Dẫn truyền
	15.4 Thủ thuật Dẫn truyền
	15.5 Thủ thuật Triển khai
	15.6 Thủ thuật Gỡ bỏ
	15.7 Nong các Đoạn Ống stent sau khi Triển khai
	15.8 Thê Cấy ghép Bệnh nhân
16.0	ĐỒNG THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG SPIRIT và XIENCE
	16.1 Thử nghiệm Lâm sàng Trước khi đưa ra Thị trường
	Bảng 16.1-1: Thiết kế của Dòng thử nghiệm Lâm sàng SPIRIT XIENCE V (Trước khi đưa ra Thị trường)
	Bảng 16.1-2: Kết quả Chụp mạch của Dòng thử nghiệm Lâm sàng SPIRIT (Trước khi đưa ra Thị trường)
	Bảng 16.1-3: Kết quả Lâm sàng Chính sau 1 Năm của Dòng thử nghiệm Lâm sàng SPIRIT (Trước khi đưa ra Thị trường)
	Bảng 16.1-4: Kết quả Lâm sàng Chính của Dòng thử nghiệm Lâm sàng SPIRIT từ Lần theo dõi Gần nhất (Trước khi đưa ra Thị trường)
	16.2 Thử nghiệm Lâm sàng Sau khi đưa ra Thị trường
	Bảng 16.2-1: Thiết kế của Dòng thử nghiệm Lâm sàng SPIRIT và XIENCE V (Sau khi đưa ra Thị trường)
	Bảng 16.2-2: Kết quả Lâm sàng Chính của Dòng thử nghiệm SPIRIT và XIENCE V (Sau khi đưa ra Thị trường)
	16.3 Chỉ định DAPT Một tháng (Tối thiểu là 28 Ngày)
	Bảng 16.3-1: Kết quả Theo dõi đánh giá Chính và Thứ cấp được Hỗ trợ – Tất cả các ca Tử vong / Tất cả các trường hợp MI và Xuất huyết mức 2–5 theo BARC trong khoảng thời gian từ 1–6 Tháng ở những Bệnh nhân đã Khởi bệnh được 1 Tháng
	Bảng 16.3-2: Phân tích Phân tầng theo PS về tình trạng Xuất huyết mức 3–5 theo BARC trong khoảng thời gian từ 1–6 Tháng ở những Bệnh nhân đã Khởi bệnh được 1 Tháng
	Bảng 16.3-3: Huyết khối trong Ống stent trong khoảng thời gian từ 1–6 Tháng ở những Bệnh nhân đã Khởi bệnh được 1 Tháng (Phân tầng Không theo PS)
17.0	CÁCH SỬ DỤNG

1.0 MÔ TẢ DỤNG CỤ

Hệ thống Stent Động mạch vành có Phủ thuốc Everolimus (EECSS) XIENCE PRO™ S là một dụng cụ y tế bao gồm:

Một ống stent XIENCE PRO^S bằng hợp kim coban crom (CoCr) L-605 được gắn sẵn, phủ hai lớp, một lớp lót và một lớp nền thuốc. Lớp lót bao gồm poly n-butyl methacrylate (PBMA), là một loại chất trùng hợp không hoạt tính để cải thiện độ bám dính giữa ống stent và lớp nền thuốc. Lớp nền thuốc bao gồm chất đông trùng hợp poly vinylidene fluroa-co-hexafluoropropylene (PVDF-HFP) được pha trộn với thuốc chống tăng sinh everolimus.

Dòng sản phẩm bao gồm:

Bảng 1-1: Tên Sản phẩm và Kích thước

Tên Sản phẩm	UDI-DI Cơ bản	Đường kính Stent (mm)	Chiều dài Stent (mm)
XIENCE PRO ^S	8717648DE50001TC	2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25; 3,5; 4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38

Khối lượng ống stent bằng hợp kim coban crom (CoCr) L-605, liều lượng everolimus có sẵn, cũng như hàm lượng PVDF-HFP và PBMA trên ống stent thay đổi theo kích thước như sau:

Bảng 1-2: Ống stent và Thành phần Lớp phủ của Stent Động mạch vành có Phủ thuốc Everolimus XIENCE PRO^S

Đường kính Stent (mm)	Chiều dài Stent (mm)	Khối lượng Ống stent bằng Hợp kim Coban Crom L-605 (mg)	Liều lượng Thuốc (µg)	PVDF-HFP (µg)	PBMA (µg)
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	8	7,8	39	189	42
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	12	11,4	58	286	64
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	15	13,8	72	350	79
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	18	16,2	85	415	93
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	23	21,0	111	543	122
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	28	24,6	131	640	144
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	33	29,4	157	769	173
2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,25	38	33,0	177	866	194
3,5; 4,0	8	11,1	53	261	59
3,5; 4,0	12	15,4	72	351	79
3,5; 4,0	15	20,6	99	485	109
3,5; 4,0	18	24,0	117	575	129
3,5; 4,0	23	29,2	145	709	159
3,5; 4,0	28	36,2	181	888	199
3,5; 4,0	33	41,3	209	1023	230
3,5; 4,0	38	46,5	236	1157	260

- Hai điểm đánh dấu chân bực xạ, nằm bên dưới bóng, sẽ đánh dấu bằng nội soi huỳnh quang chiếu dài vận hành của bóng và chiều dài stent khi giãn nở.
- Hai điểm đánh dấu phía gần trên thân hệ thống dẫn truyền (95 cm và 105 cm phía gần đến đầu ở xa) cho biết vị trí tương đối của hệ thống dẫn truyền so với đầu ống thông dẫn ở đùi hoặc cánh tay. Chiều dài vận hành của ống thông là 145 cm.
- Sự thay đổi màu của thân cho biết lõ thoát dây dẫn.

Bảng 1-3: Thông số kỹ thuật của Dụng cụ *in vitro*

Đường kính Stent (mm)	Chiều dài Stent (mm)	* Tính tương thích của ống thông dẫn tới thiểu (ID)	** Áp suất Danh định của Stent <i>in vitro</i>		Áp lực Bóng Chịu được (không vỡ) (RBP)		Vùng Ống stent Tự do (%)
			(atm)	kPa	(atm)	kPa	
2,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	81
2,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	83
2,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	9	912	16	1621	84
2,75	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86
3,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	87
3,25	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	88
3,5	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	84
4,0	8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38	5F (0,056" / 1,42 mm)	12	1216	16	1621	86

* Xem thông số kỹ thuật của từng nhà sản xuất để biết giá trị tương đương (F).

** Đảm bảo triển khai hoàn toàn ống stent (xem *Phần 15.5 Thủ thuật Triển khai*). Áp suất triển khai cần dựa trên đặc tính thương tổn.

2.0 CHỈ ĐỊNH

Hệ thống Stent Động mạch vành có Phủ thuốc Everolimus XIENCE PRO™ S được chỉ định để cải thiện đường kính lòng động mạch vành trong các trường hợp sau:

- Bệnh nhân mắc bệnh tim thiếu máu cục bộ có triệu chứng do các thương tổn động mạch vành nguyên bản *de novo* riêng biệt.
- Để phục hồi lưu lượng động mạch vành ở những bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp tính xuất hiện trong vòng 12 giờ sau khi khởi phát triệu chứng.
- Để điều trị các bệnh nhân đồng thời với mắc bệnh tiểu đường, hội chứng mạch vành cấp, các thương tổn mạch kép (hai thương tổn ở hai mạch thượng tâm vị khác nhau), thương tổn trong các mạch vành nhỏ; thương tổn mà ở đó việc điều trị giúp giữ lại các nhánh phụ (thương tổn ở nhánh phụ có đường kính < 2 mm hoặc hẹp quanh co < 50%); để điều trị cho những bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi), và điều trị cho cả nam và nữ.
- Điều trị cho những bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết cao (High Bleeding Risk, HBR) theo liệu pháp kháng tiểu cầu kép (DAPT) trong thời gian tối thiểu là 28 ngày.
- Để điều trị cho những bệnh nhân có hiện tượng tái hẹp trong ống stent ở các thương tổn động mạch vành; các thương tổn động mạch vành tắc mạn tính hoàn toàn (được xác định là thương tổn động mạch vành với lưu lượng TIMI bằng 0 và kéo dài hơn 3 tháng); và thương tổn rẽ nhánh động mạch vành.

Trong mọi trường hợp, chiều dài thương tổn được điều trị phải nhỏ hơn chiều dài định danh của stent (8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm, 28 mm, 33 mm hoặc 38 mm) với đường kính mạch máu tham chiếu ≥ 2,00 mm và ≤ 4,25 mm.

3.0 CHỈ ĐỊNH SỬ DỤNG

Hệ thống Stent Động mạch vành có Phủ thuốc Everolimus XIENCE PRO™ S được chỉ định để cải thiện đường kính lòng động mạch vành.

4.0 NGƯỜI DÙNG ĐƯỢC CHỈ ĐỊNH và ĐÀO TẠO NGƯỜI DÙNG

Dụng cụ này được thiết kế để sử dụng cho bác sĩ tim mạch can thiệp / bác sĩ X-quang can thiệp / bác sĩ phẫu thuật mạch máu hoặc bác sĩ khác đã được đào tạo về kỹ thuật can thiệp tim mạch, để dùng trong phòng thí nghiệm thông tim hoặc phòng phẫu thuật, trong đó có sử dụng thiết bị chiếu chụp, kỹ thuật qua da hoặc phẫu thuật cắt bỏ để điều trị hẹp xơ vữa động mạch vành.

5.0 LỢI ÍCH SỬ DỤNG LÂM SÀNG

Dưới đây là những lợi ích sử dụng lâm sàng của Hệ thống Stent Động mạch vành có Phủ thuốc Everolimus XIENCE PRO™ S trong các chỉ định cho động mạch vành:

- Cải thiện kết quả khi tái thông mạch máu so với biện pháp điều trị bằng thuốc
- Cải thiện kết quả với ống stent phủ thuốc thể hệ mới so với các dụng cụ can thiệp mạch vành qua da (PCI) khác
- Không làm tăng nguy cơ thiếu máu cục bộ và làm giảm nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng (mức 3–5 theo Bleeding Academic Research Consortium [BARC]) với DAPT ngắn hơn cho nhóm bệnh nhân HBR

6.0 CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định sử dụng Hệ thống Stent Động mạch vành có Phủ thuốc Everolimus XIENCE PRO™ S ở các đối tượng sau:

- Bệnh nhân quá mẫn hoặc chống chỉ định đối với everolimus hoặc các hợp chất liên quan đến cấu trúc, hoặc có tiền sử quá mẫn với các thành phần của ống stent (coban, crom, niken, vonfram, polymê metacrylic và fluoropolymer) hoặc quá mẫn với thuốc cản quang.

- Bệnh nhân không thể dùng nap, bao gồm cả đi uống hoặc quá mất ngủ, phác đồ điều trị không kết tiểu cầu sau thủ thuật hoặc không đồng dùng trong thủ thuật.

7.0 THỜI HẠN SỬ DỤNG DƯỚI KIẾN CẤU DỤNG CỤ

Hệ thống Stent Động mạch vành có Phủ thuốc Everolimus XIENCE PRO™^S là một dụng cụ y tế được cấy ghép để cải thiện đường kính lòng động mạch vành trong các mạch vành bị tắc một phần hoặc toàn bộ (tồn thương nguyên bản *de novo* hoặc mạch tái hẹp).

Thời hạn sử dụng dự kiến của Hệ thống Stent Động mạch vành có Phủ thuốc Everolimus XIENCE PRO^S tối thiểu là 10 năm.

Hệ thống Stent Động mạch vành có Phủ thuốc Everolimus XIENCE PRO^S sẽ không được gỡ bỏ sau khi cấy ghép.

8.0 CẢNH BÁO

- Stent Động mạch vành có Phủ thuốc Everolimus XIENCE PRO™^S và hệ thống dẫn truyền là sản phẩm chỉ sử dụng một lần. Không được tái sử dụng, tái xử lý hoặc tái tiết truyệt. Lưu ý "Hạn sử dụng" được ghi trên bao bì sản phẩm. Việc tái sử dụng, tái xử lý hoặc tái tiết truyệt có thể ảnh hưởng đến tính toàn vẹn về cấu trúc của dụng cụ và/ hoặc hệ thống dẫn truyền và/ hoặc dẫn đến hỏng dụng cụ, từ đó có thể khiến bệnh nhân bị thương, mất bệnh hoặc tử vong. Việc tái sử dụng, tái xử lý hoặc tái tiết truyệt cũng có thể tạo ra nguy cơ nhiễm bẩn dụng cụ và/ hoặc khiến bệnh nhân bị nhiễm trùng hoặc nhiễm trùng cục bộ, bao gồm nhưng không giới hạn ở việc lây truyền (các) bệnh truyền nhiễm từ bệnh nhân này sang bệnh nhân khác. Dụng cụ và/ hoặc hệ thống dẫn truyền bị nhiễm bẩn có thể khiến bệnh nhân bị thương, mất bệnh hoặc tử vong.
- Cần thực hiện liệu pháp kháng kết tiểu cầu sau khi thực hiện thủ thuật (xem *Phần 14.1 Điều chỉnh Điều trị theo CA nhân*).
- Không nên sử dụng sản phẩm này ở những bệnh nhân không có khả năng tuân thủ liệu pháp kháng kết tiểu cầu được chuyển giao.
- Việc thẩn trong khi lựa chọn bệnh nhân là cần thiết, vì việc sử dụng dụng cụ này có liên quan đến nguy cơ hình thành huyết khối trong ống stent, biến chứng mạch máu và/ hoặc các biến cố xuất huyết.
- Không nên điều trị cho bệnh nhân có tổn thương không cho phép bơm căng hoàn toàn bóng tạo hình mạch.
- Stent Động mạch vành có Phủ thuốc Everolimus XIENCE PRO^S được phủ một lớp phủ everolimus và chất chống hợp ở toàn bộ chiều dài stent cấy ghép.
- Các phần ở đầu và ở giữa dụng cụ, phần đầu và phần thuận của bóng được phủ một lớp Phủ ủa nước HYDROCOAT™.
- Tham khảo *Phần 15.3 Chuẩn bị* để biết thêm thông tin về cách chuẩn bị và sử dụng dụng cụ này nhằm đảm bảo dụng cụ hoạt động đúng theo chỉ định. Việc không tuân thủ các cảnh báo trong nhân này có thể dẫn đến hư hỏng lớp phủ của dụng cụ mà có thể cần can thiệp hoặc dẫn đến các biến cố bất lợi nghiêm trọng.

9.0 GIỚI HẠN

Chỉ các bác sĩ đã được đào tạo phù hợp mới được thực hiện việc cấy ghép ống stent.

10.0 BIỆN PHÁP PHÒNG NGŨA

10.1 Xử lý ống stent

- Quy trình đặt ống stent phải được thực hiện tại các trung tâm có thể sẵn sàng tiến hành phẫu thuật bắc cầu nối động mạch vành (CABG) khẩn cấp.
- Túi kim loại không phải là lớp bảo vệ vô trùng.** Túi bị đứt bên trong (túi) nằm trong túi kim loại là lớp bảo vệ vô trùng. **Chỉ các thành phần của túi bên trong mới được coi là vô trùng. Để bắt bên ngoài của túi bên trong KHÔNG vô trùng.**
- Đeo găng và rửa tay kỹ vô trùng, cầm đảm bảo lớp bảo vệ vô trùng của bao bì bên trong không bị mó hoặc bị hỏng trước khi sử dụng.
- Cần tuân theo để kiểm soát đầu ống thông dẫn trong khi cần truyền, triển khai ống stent và rút bóng. Trước khi rút hệ thống dẫn truyền stent ra, hãy xác nhận rằng mọi bóng đã xẹp hoàn toàn chưa bằng phép nối số hướng quản để tránh trường hợp ống thông dẫn di chuyển vào mạch máu và làm tổn thương động mạch sau đó.
- Cần phải đặc biệt chú ý để không thao tác hoặc làm vô ống stent trên bóng theo bất kỳ cách nào. Đây là điều quan trọng nhất trong quá trình lấy ống thông ra khỏi bao bì, đặt lên trên dây dẫn và đẩy về phía trước qua bộ điều hợp van xoay cầm máu và trung tâm ống thông dẫn.
- Không được thao tác, chạm vào hoặc cầm ống stent,** vì như vậy có thể làm hỏng lớp phủ, gây nhiễm bẩn hoặc làm ống stent bám ra khỏi bóng dẫn truyền.
- Tránh lau dụng cụ bằng cách khô hoặc lau dụng cụ quá nhiều lần vì có thể làm hỏng lớp phủ dụng cụ.
- Tránh sử dụng cồn, dung dịch sát trùng hoặc các dung môi khác để xử lý trước dụng cụ vì điều này có thể gây ra những thay đổi khối lượng trong lớp phủ, ảnh hưởng đến sự an toàn và hiệu suất của dụng cụ.
- Tránh ngâm Stent Động mạch vành có Phủ thuốc Everolimus XIENCE PRO™^S. Xem hướng dẫn trong *Phần 15.3.2 Tráng Rửa Dụng Cụ*.
- Chỉ sử dụng chất bơm bóng thích hợp. Không được sử dụng không khí hoặc bất kỳ chất khí nào để bơm bóng, vì điều này có thể gây nguy hiểm do không đủ và/ hoặc triển khai ống stent. Nếu sử dụng chất khí và xảy ra tình trạng vô bóng thì có khả năng gây ra thuyên tắc do khí và/ hoặc tổn thương mạch máu.
- Sau khi sử dụng, cần phân loại dụng cụ này, các phụ kiện của dụng cụ và bao bì một cách được để thải bỏ (ví dụ như chất thải nguy hại sinh học, vật sắc nhọn, chất thải không nguy hiểm, v.v.) và phải thải bỏ một cách cẩn thận theo các quy trình của cơ sở, cũng như luật pháp và quy định áp dụng.

- Đặt ống stent**
 - Sử dụng ống thông dẫn có kích cỡ lòng phù hợp để đưa hệ thống dẫn truyền stent.
 - Trước khi triển khai ống stent, không được chuẩn bị hoặc bơm trước hệ thống dẫn truyền khác với chỉ dẫn. Sử dụng kỹ thuật làm sạch bóng được mô tả trong *Phần 15.3.3 Chuẩn bị Hệ thống Dẫn truyền*.
 - Khi thực hiện bơm trước, phải sử dụng kích cỡ bóng thích hợp. Nếu không làm như vậy có thể khiến việc đặt ống stent gặp nhiều khó khăn hơn và gây ra các biến chứng trong thủ thuật.
 - Quyết định bơm trước thường tốn bằng bóng có kích thước phù hợp phải dựa trên đặc điểm của bệnh nhân và đặc điểm thương tổn. Việc dụng dụng cụ được kiểm định để đặt ống stent trực tiếp vào các thương tổn động mạch vành ít phức tạp hơn đã được chứng minh là có hiệu quả và an toàn hơn việc đặt ống stent được bơm trước đối với độ dài dụng cụ lên đến 28 mm trong một trường hợp đặc. Nếu thực hiện việc bơm trước, hãy giới hạn độ dài bơm trước bằng bóng PTCA để tránh tạo ra vùng tổn thương mạch máu nằm bên ngoài phạm vi của ống stent được cấy ghép.

- Khi đưa hệ thống dẫn truyền vào trong mạch máu, không được tạo áp suất âm trên hệ thống dẫn truyền. Điều này có thể khiến cho ống stent gặp bất khởi bóng.
- Không xoắn ống thông qua một (1) vòng hoàn chỉnh.
- Việc cấy ghép ống stent có thể dẫn đến tình trạng bóc tách mạch máu ở xa và/ hoặc phia gần ống stent, và có thể gây ra tắc mạch máu đột ngột / tắc toàn bộ mạch máu đòi hỏi phải can thiệp thêm (phẫu thuật CABG, nong thêm, đặt thêm ống stent hoặc hình thức can thiệp khác).
- Chỉ có thể thử ống stent chưa giãn nở vào ống thông dẫn một lần. Không đưa ống stent chưa giãn nở trở lại động mạch khi đã kéo ống trở vào ống thông dẫn. Không được thực hiện chuyển động vào sau do quá đầu ở xa của ống thông dẫn vì ống stent có thể bị hỏng hoặc chệch khi kéo trở vào ống thông dẫn.
- Nếu cần thay cơ lực cần vào bất kỳ thời điểm nào trong khi gỡ bỏ hệ thống stent động mạch vành của triển khai, vui lòng tham khảo các bước nêu trong *Phần 10.4 Gỡ bỏ Ống stent / Hệ thống*.
- Không giãn nở ống stent nếu ống không được đặt đúng vị trí trong mạch máu (xem *Phần 10.4 Gỡ bỏ Ống stent / Hệ thống*).
- Đường kính bóng đã bơm căng của hệ thống dùng để triển khai ống stent phải xấp xỉ đường kính của mạch máu. Ống stent quá lớn có thể làm vô mạch máu. Để đảm bảo sự giãn nở đầy đủ của ống stent, cần bơm bóng ít nhất là đến áp suất định danh.
- Không được vượt quá áp lực bóng thực được (không vỡ) (RBP) như chỉ định trên nhãn sản phẩm. Theo dõi áp suất bóng trong khi bơm. Sử dụng áp suất cao hơn mức chỉ định trên nhãn sản phẩm có thể làm vỡ bóng, dẫn đến nguy cơ bị tổn thương nội mạc mạch và bóc tách.
- Mặc dù bóng của hệ thống dẫn truyền stent đủ mạnh để giãn nở ống stent mà không bị vỡ, nhưng bóng rách theo chu vi từ đầu ở xa đến ống stent và trước khi đạt tới hoàn toàn ống stent có thể khiến bóng bị tổn thương ở ống stent, dẫn đến phải phải thay thế gỡ bỏ. Trong trường hợp bóng bị vỡ, cần lấy bóng ra và nếu cần, thay một bóng nong mới qua dây dẫn để hoàn thiện việc giãn nở ống stent.
- Không nong ống stent vượt quá giới hạn được chỉ định trong *Phần 15.5 Thủ thuật Triển khai*.
- Khi nong sau, cần thực hiện ở áp suất cao với bóng không giãn nở.
- Ống stent giãn nở không đủ có thể dẫn đến hiện tượng dịch chuyển ống stent. Cần chú ý đến kích thước phù hợp của ống stent để đảm bảo ống stent tiếp xúc hoàn toàn với thành động mạch sau khi làm xẹp bóng. Cần hết sức cẩn thận để tránh ống stent ở trạng thái nong chưa hết mức. Tham khảo *Phần 15.0 Thông tin Sử dụng Lâm sàng*.
- Cách đặt ống stent có khả năng ảnh hưởng đến độ mở của nhánh bên.
- Phương pháp rút ống stent (sử dụng thêm dây, lưới và/ hoặc kẹp forcep) có thể khiến hệ động mạch vành và/ hoặc vị trí tiếp cận mạch máu bị chấn thương thêm. Các biến chứng có thể bao gồm xuất huyết, khối tụ máu hoặc giả hình mạch.
- Khi điều trị nhiều thương tổn trong cùng một mạch máu, hãy đặt ống stent cho thương tổn ở xa trước khi đặt ống stent cho thương tổn phía gần. Đặt ống stent theo thứ tự này giúp hạn chế việc phải di qua ống stent phía gần để tránh ống stent ở xa và giảm nguy cơ làm ống stent phía gần bị hỏng hoặc bị đẩy ra khỏi vị trí đặt.
- Đảm bảo khu vực đặt ống stent bao phủ toàn bộ vị trí thương tổn / bóc tách và giữa các ống stent không có khoảng trống.
- Khi cần nhiều ống stent phủ thuốc, chỉ được sử dụng các vật liệu ống stent có thành phần tương tự (ví dụ: Hệ thống Stent Động mạch vành có Phủ thuốc Everolimus XIENCE™ với chất nền ống stent coban-crom và lớp phủ dùng chất trùng hợp phủ thuốc giống ethyl naphu). Khả năng tương tác tiềm ẩn với các ống stent phủ thuốc khác hoặc các ống stent có lớp phủ van chưa được đánh giá và nên tránh sử dụng. Việc đặt nhiều ống stent làm từ các kim loại khác nhau tiếp xúc với nhau có thể làm tăng khả năng ăn mòn *in vivo*, mặc dù các thí nghiệm ăn mòn *in vitro* sử dụng ống stent hợp kim CoCrL-605 kết hợp với ống stent hợp kim thép không gỉ 316L không cho thấy sự gia tăng tính ăn mòn.
- Mức độ phơi nhiễm của bệnh nhân với thuốc và chất trùng hợp có liên quan trực tiếp đến số lượng ống stent được cấy ghép. Một bệnh nhân có thể được cấy tối đa bốn ống stent XIENCE PRO^S hoặc stent động mạch vành có phủ thuốc everolimus khác thuộc Dòng Stent XIENCE (như XIENCE V™, XIENCE PRIME™, XIENCE Xpedition™, XIENCE Alpine™, XIENCE Sierra™ và XIENCE Skyport™) ≤ 38 mm tùy thuộc vào số lượng mạch máu cần điều trị và chiều dài thương tổn. Không nên ngâm được đặt ống stent của trợ sẽ nhận thêm ống stent Dòng XIENCE. Việc sử dụng nhiều ống Stent Dòng XIENCE sẽ khiến bệnh nhân nhận được tương đương và chất trùng hợp lớn hơn.
- Độ an toàn và tính hiệu quả của ống Stent XIENCE PRO^S ở các bệnh nhân được can xạ trị trước đó cho thương tổn mục tiêu hoặc sử dụng can xạ trị để xử lý tái hẹp ở vị trí được điều trị bằng ống stent XIENCE PRO^S vẫn chưa được xác minh. Các liệu pháp can xạ trị mạch máu và ống stent XIENCE PRO^S được cấy ghép đều làm biến đổi quá trình tái cấu trúc động mạch. Tác động kết hợp tiềm ẩn đối với sự tái cấu trúc động mạch của hai cách điều trị này hiện chưa được biết đến.

- Sử dụng Kết hợp các Thủ thuật Khác**
 - Mặc dù việc chuẩn bị mạch máu trong các thương tổn phức tạp có thể bao gồm việc sử dụng các dụng cụ nạo vào mạch bằng cơ khí khác nhau, song độ an toàn và tính hiệu quả của ống stent XIENCE PRO^S vẫn chưa được xác minh trong các thí nghiệm lâm sàng sử dụng các dụng cụ nạo vào mạch mà không (ống thông nạo vào mạch có lưới hướng, ống thông nạo vào mạch kim xoay) hoặc ống thông tạo hình mạch bằng laser.

10.4 Gỡ bỏ Ống stent / Hệ thống

Gỡ bỏ hệ thống dẫn truyền stent trước khi triển khai ống stent:

Nếu cần phải gỡ bỏ hệ thống stent trước khi triển khai, hãy đảm bảo định vị ống thông dẫn đúng trục với hệ thống dẫn truyền stent và cần thận rút hệ thống dẫn truyền stent vào ống thông dẫn. Nếu cần thấy cơ lực cần bất thường ở bất kỳ thời điểm nào khi rút ống stent vào ống thông dẫn, cần gỡ bỏ hệ thống dẫn truyền stent và ống thông dẫn dưới

phép một kỹ thuật khác. Cần thực hiện thao tác này trong khi quan sát hình ảnh trực tiếp bằng

phép một kỹ thuật khác.

Rút hệ thống dẫn truyền stent / bóng nong sau khỏi ống stent đã triển khai:

- Làm xẹp bóng bằng cách giữ áp suất âm trên dụng cụ bơm. Bồng lớn và dài hơn sẽ cần nhiều thời gian làm xẹp hơn (tối 30 giây) so với bóng nhỏ và ngắn hơn. Xác nhận tình trạng xẹp bóng qua phép nối số hướng quản và đợi thêm 10–15 giây.
- Đặt dụng cụ bơm về áp suất "âm" hoặc "trung tính".
- Ốn định vị trí ống thông dẫn và cố định tại đó. Duy trì vị trí đặt dây dẫn ngang qua đoạn ống stent.
- Nhe nhàng rút hệ thống dẫn truyền stent / bóng nong sau bằng lực chậm và đều.
- Siết chặt van xoay cầm máu.

Lưu ý:

- Nếu gặp phải lực cản trong quá trình rút ống thông khỏi ống stent đã triển khai, hãy sử dụng các bước sau để cải thiện việc bọc lại bóng:
 - Bơm lại bóng đến áp suất định danh, làm xẹp và chuyển áp suất về trung tính.
 - Loại bỏ các bước 1 đến 5 ở trên.
- Sau khi rút bóng thành công khỏi ống stent đã triển khai, nếu cần thấy cơ lực cản vào bóng tại thời điểm nào khi rút hệ thống dẫn truyền stent hoặc bóng nong sau vào trong ống thông dẫn, hãy rút toàn bộ hệ thống dưới dạng một khối.
- Việc không tuân theo các bước này và/ hoặc tác dụng lực quá mạnh vào hệ thống dẫn truyền có thể làm mất hoặc gây hỏng ống stent và/ hoặc các bộ phận của hệ thống dẫn truyền.
- Nếu cần thay cơ lực tại vị trí đã dẫn đến các động mạch / thương tổn về sau, hãy để dây dẫn ở nguyên vị trí và gỡ bỏ tất cả các thành phần khác của hệ thống.

10.5 Sau khi Cấy ghép

- Nếu cần thiết phải daya dẫn, bóng, hệ thống dẫn truyền hoặc ống thông tạo ảnh qua một ống stent mới triển khai, cần thực hiện cẩn thận để tránh làm biến dạng ống stent.
- Hiện tượng tái hẹp sau này có thể yêu cầu thực hiện lại thủ thuật nong đối với đoạn động mạch có đặt ống stent. Hậu quả lâu dài sau khi thực hiện lại thủ thuật nong ống stent hiện chưa được biết đến.
- Nếu cần chẩn đoán bằng hình ảnh cho bệnh nhân, hãy xem *Phần 10.10 Thông tin về Độ an toàn khi Chụp Cộng hưởng Từ (MRI)*.

10.6 Sử dụng với các Bệnh nhân Đặc biệt

10.6.1 Bệnh nhân đang mang thai

Bệnh nhân đang mang thai Nhóm C. Xem *Phần 10.7.4 Bệnh nhân đang mang thai*. Hiện chưa có nghiên cứu đầy đủ liên quan đến everolimus hoặc ống stent XIENCE PRO^S đối với phụ nữ mang thai. Văn của cơ nghiên cứu về ảnh hưởng đến thai nhi đang phát triển¹.

Sản phẩm này chưa được thí nghiệm ở phụ nữ mang thai hoặc ở nam giới có dự định làm cha.

Chỉ sử dụng ống stent XIENCE PRO^S cho phụ nữ đang mang thai nếu các lợi ích có thể có khi sử dụng ống stent cao hơn rủi ro có thể có.

10.6.2 Bệnh nhân đang cho con bú

Xem *Phần 10.7.5 Bệnh nhân cho con bú*. Hiện chưa biết liệu everolimus có đi vào sữa mẹ hay không. Cần quyết định xem có nên ngừng cho con bú trước khi cấy ghép ống stent hay không, trong đó phải cân nhắc về tầm quan trọng của việc cấy ghép ống stent cho người mẹ.

10.6.3 Sử dụng cho Bệnh nhi

Độ an toàn và tính hiệu quả của Stent Động mạch vành có Phủ thuốc Everolimus XIENCE PRO^S ở bệnh nhi vẫn chưa được xác minh.

10.7 Tương tác Thuốc

10.7.1 Tương tác với các Thuốc hoặc Chất Khác

Everolimus được chuyển hóa phần lớn bởi cytochrome P4503A4 (CYP3A4) trong gan và ở một mức độ nào đó trong thành ruột, đồng thời là chất nền cho chất vận chuyển ngược P-glycoprotein (PgP). Do đó, cơ chế hấp thu và sau đó loại bỏ everolimus có thể bị ảnh hưởng bởi các thuốc dùng tác động đến các đường dẫn CYP3A4 và PgP. Một số loại thuốc được xác định là có ảnh hưởng đến sự chuyển hóa của everolimus và các tương tác thuốc khác cũng có thể xảy ra.

Các nghiên cứu về tương tác thuốc chính thức vẫn chưa được thực hiện với ống stent XIENCE PRO^S vì tính phức nhiễm có giới hạn đối với everolimus được thử trên ống stent. Vì vậy, cần nhắc kỹ lưỡng đến khả năng tương tác thuốc trên toàn thân và cục bộ trong thành mạch khi quyết định đặt ống stent XIENCE PRO^S cho bệnh nhân đang dùng thuốc được xác định là có tương tác với everolimus, hoặc khi quyết định bắt đầu điều trị bằng thuốc do cho bệnh nhân mới tiếp nhận ống stent XIENCE PRO^S.

Khi được kê đơn dưới dạng thuốc uống, everolimus có thể tương tác với một số loại thuốc hoặc thực phẩm sau, bao gồm nhưng không giới hạn ở:

- Các chất ức chế isozyme CYP3A4 / P-glycoprotein
 - Có thể chống nấm (ví dụ: fluconazole, ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole)
 - Chất kháng sinh nhóm macrolide (ví dụ: erythromycin, clarithromycin, telithromycin)
 - Thuốc chẹn kênh canxi (ví dụ: verapamil, nifedipine, diltiazem)
 - Chất ức chế protease (ví dụ: ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir)
 - Các chất khác (ví dụ: cyclosporine, nefazodone, cisapride, metoclopramide, bromoprimet, cimetidine, danazol, sildenafil, tefenadine, astemizole, bupiv / nước buổi, digoxin)
- Tác nhân gây cảm ứng isozyme CYP3A4 / P-glycoprotein
 - Thuốc kháng sinh (ví dụ: rifampin, rifabutin, ciprofloxacin, ofloxacin)
 - Thuốc chống co giật (ví dụ: carbamazepine, phenobarbital, phenytoin)
 - Thuốc ức chế men phiên mã ngược không nucleoside (ví dụ: efavirenz, nevirapine)
 - Thuốc glucocorticoid (ví dụ: dexamethasone, prednisone, prednisolone)
 - Thuốc ức chế men kim HMGCoA (ví dụ: simvastatin, lovastatin)
- Các chất khác (ví dụ: Cơn Ban St. John's Wort).

Để biết thông tin chi tiết hơn về tương tác thuốc, vui lòng tham khảo nhãn¹ thuốc everolimus mới nhất.

10.7.2 Khả năng Use Miễn dịch

Everolimus, hoạt chất trong ống stent XIENCE PRO^S, là một chất ức chế miễn dịch. Không quan sát thấy sự ức chế miễn dịch trong đồng thí nghiệm lâm sàng SPIRT và XIENCE. Tuy nhiên, đối với những bệnh nhân cũng lúc đặt nhiều ống stent XIENCE PRO^S, nồng độ everolimus trong toàn thân có thể tạm thời đạt mức độ ức chế miễn dịch, đặc biệt ở những bệnh nhân suy gan hoặc đang dùng thuốc ức chế CYP3A4 hoặc P-glycoprotein. Do đó, cần cân nhắc đối với những bệnh nhân dùng các loại thuốc ức chế miễn dịch khác hoặc những người có nguy cơ bị ức chế miễn dịch.

10.7.3 Khả năng Tăng Lipid

Việc sử dụng everolimus theo đường uống ở bệnh nhân cấy ghép thận và mắc ung thư biểu mô tế bào thận giai đoạn tiến triển có liên quan đến tình trạng tăng mức cholesterol và triglyceride trong huyết thanh, và trong một số trường hợp đòi hỏi phải điều trị. Tác dụng này xuất hiện với cả liệu pháp uống liều dài liều cao và liều thấp theo các cơ liên quan đến liều dùng. Khi được sử dụng theo chỉ định, việc tiếp xúc với nồng độ everolimus trong toàn thân từ ống stent XIENCE PRO^S dự kiến sẽ thấp hơn đáng kể so với nồng độ tiếp xúc thường có ở bệnh nhân cấy

¹ SmPC Certican® Vương quốc Anh, SmPC Afinitor® Vương quốc Anh, SmPC Votubia® Vương quốc Anh, nhãn Afinitor® Hoa Kỳ và nhãn Zortress® Hoa Kỳ. Tham khảo các trang web www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu và www.fda.gov để có thông tin về phiên bản mới nhất của các SmPC/nhãn này.

ghép. Không quan sát thấy tăng mức cholesterol và triglyceride trong huyết thanh trong dòng thử nghiệm lâm sàng SPIRIT và XIENCE. Dùng everolimus qua đường uống kết hợp với cyclosporine có liên quan đến việc tăng mức cholesterol và triglyceride trong huyết thanh.

10.7.4 Bệnh nhân đang mang thai

Bệnh nhân đang mang thai Nhóm C: Hiện chưa có nghiên cứu đầy đủ liên quan đến everolimus hoặc ống stent XIENCE PROS đối với phụ nữ mang thai.

Vấn chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng đến thai nhi đang phát triển. Ảnh hưởng của một ống stent tương tự, XIENCE V, đối với sự phát triển của chuột thỏ và sau sinh không có gì khác so với các nhóm đối chứng (xem *Phần 10.8 Khả năng gây ung thư, Khả năng gây đột biến gen và Độc tính đối với Sinh sản*). Khi sử dụng liều lượng uống từ 0,1 mg/kg trở lên đối với động vật, everolimus đã cho thấy các ảnh hưởng tiêu cực đối với sinh sản, bao gồm cả gây độc cho phôi thai và thai nhi.

Nên bắt đầu sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trước khi cấy ghép ống stent XIENCE PROS và tiếp tục sử dụng trong một năm sau khi cấy ghép. Mặc dù không có bằng chứng lâm, nhưng những rủi ro và tác động đối với hệ sinh sản của được biết đến tại thời điểm này¹.

10.7.5 Bệnh nhân đang cho con bú

Hiện chưa biết liệu everolimus có đi vào sữa mẹ hay không. Hồ sơ an toàn và được động học của everolimus vẫn chưa được xác định ở trẻ sơ sinh. Do đó, cần tư vấn cho các bà mẹ về các phản ứng bất lợi nghiêm trọng có thể xảy ở trẻ sơ sinh khi sử dụng everolimus. Trước khi cấy ghép ống stent XIENCE PROS, cần đưa ra các quyết định về việc dùng cho con bú hoặc thực hiện một thủ thuật thay thế khác.

10.8 Khả năng gây ung thư, Khả năng gây đột biến gen và Độc tính đối với Sinh sản

Vấn chưa có đánh giá về khả năng gây ung thư, khả năng gây đột biến gen và độc tính đối với sinh sản của ống stent XIENCE PROS. Tuy nhiên, đã có các nghiên cứu dài hạn về khả năng gây ung thư và gây quái thai với ống stent XIENCE V tương tự. Như được mô tả dưới đây, kết quả thử nghiệm từ ống stent XIENCE V có thể áp dụng cho ống stent của Hệ thống Stent Động mạch vành có Phủ thuốc Everolimus XIENCE PROS, do thiết kế ống stent, vật liệu hệ thống dẫn truyền đều tương tự và công nghệ phủ thuốc giống hệt nhau.

Một nghiên cứu về khả năng gây ung thư kéo dài 26 tuần đã được thực hiện nhằm đánh giá khả năng gây ung thư của ống stent XIENCE V sau khi cấy ghép dưới da ở chuột chuyển gen. Trong quá trình nghiên cứu, không quan sát thấy bất thường về mặt lâm sàng cho thấy tác dụng gây ung thư của nhóm thử nghiệm (ống stent XIENCE V). Nhóm thử nghiệm này không cho thấy tỷ lệ mắc phải các thương tổn khối u tăng lên khi so sánh với nhóm đối chứng an tính. Tuy nhiên, các nhóm đối chứng dưới da và nhóm đối chứng dưới da thực nghiệm đã cho thấy tỷ lệ mắc phải các thương tổn khối u tăng lên rõ ràng khi so sánh với nhóm thử nghiệm hoặc nhóm đối chứng an tính. Dựa trên kết quả của nghiên cứu này, ống stent XIENCE V không thể hiện tính gây ung thư khi được cấy ghép ở chuột chuyển gen trong 26 tuần.

Các nghiên cứu về khả năng gây đột biến gen đã được thực hiện trên ống stent XIENCE V trong tế bào của động vật có vú và vi khuẩn. Các nghiên cứu này bao gồm động vật có vú khỉ (Thử nghiệm Ames), đối biến gen trong tế bào động vật có vú (quang sai nhiễm sắc thể), thử nghiệm về tổn thương cấu trúc nhiễm sắc thể trong tế bào động vật có vú và thử nghiệm vi nhân bằng có động vật có vú. Dựa trên kết quả của các nghiên cứu này, ống stent XIENCE V không gây đột biến gen. Bên cạnh đó, một nghiên cứu về độc tính đối với sinh sản (gây quái thai) đã được thực hiện ở chuột cái Sprague-Dawley. Ống stent XIENCE V không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột cái Sprague-Dawley. Không có sự khác biệt về mặt thống kê giữa sản phẩm thử nghiệm (ống stent XIENCE V) và hệ thống đối chứng ở bất kỳ thông số nào được đánh giá. Sản phẩm thử nghiệm không ảnh hưởng đến số lượng trong một lứa đẻ và không làm tăng tỷ lệ tử vong *in utero*. Bên cạnh đó, ống stent XIENCE V không gây ra bất kỳ độc tính sinh sản nào đối với thể hệ con trong nghiên cứu này.

10.9 Các Chất bị Hạn chế

Một hoặc nhiều thành phần của dụng cụ này chứa chất được xác định là CMR 1B sau đây với nồng độ trên 0,1% trọng lượng:

Coban; Chemical Abstracts Services (CAS) 56 7440-48; EC 56 231-158-0

Các bằng chứng khoa học hiện tại xác nhận rằng các dụng cụ y tế được sản xuất từ hợp kim coban và hợp kim thép không gỉ có chứa coban không làm tăng nguy cơ ung thư hoặc ảnh hưởng bất lợi đến sinh sản.

10.10 Thông tin về Độ an toàn khi Chụp Cộng hưởng Từ (MRI)

Các thử nghiệm phi lâm sàng đã chứng minh rằng ống stent XIENCE PROS[®] theo cấu hình đơn và chống lên như với chiều dài lên đến 71 mm, là sản phẩm Điều kiện MR (không gây nguy hiểm trong môi trường chụp cộng hưởng từ khi đáp ứng một số điều kiện sử dụng cụ thể). Có thể chụp cộng hưởng từ một cách an toàn cho bệnh nhân có gắn thiết bị này trong những điều kiện sau:

- Từ trường tĩnh 1,5 hoặc 3 Tesla
- Tốc độ xoay gradient tối đa 200 T/m/s trên một trục
- Trường gradient không gian tối đa là 3000 gauss/cm (30 T/m)
- Hệ số hấp thụ riêng (SAR) tối đa tính trung bình trên toàn bộ cơ thể do Hệ thống MR báo cáo là 2,0 W/kg (chế độ hoạt động bình thường)

Dưới các điều kiện chụp được xác định ở trên, các ống stent XIENCE PROS[®] được dự kiến là phát mức tăng nhiệt tối đa dưới 4,5°C sau 15 phút chụp liên tục.

Trong thử nghiệm phi lâm sàng, kích thước bóng ảnh do dụng cụ nhỏ ra ngoài ống stent XIENCE PROS[®] xấp xỉ 6 mm khi được chụp bằng chuỗi xung Gradient Echo hoặc chuỗi xung Spin Echo và hệ thống 3 Tesla MRI.

Ống stent XIENCE PROS không được dự chuyển trong môi trường MRI này. Thử nghiệm phi lâm sàng ở từ trường mạnh hơn 3 Tesla chưa được thực hiện để đánh giá khả năng di chuyển hoặc nóng lên của ống stent. Có thể thực hiện MRI ở 1,5 hoặc 3 Tesla ngay sau khi cấy ống stent XIENCE PROS[®].

11.0 BIẾN CỐ BẤT LỢI TIỀM ẨN

Các biến cố bất lợi có thể liên quan đến thủ thuật điều trị can thiệp mạch vành qua da (PCI) và sử dụng ống stent trong các động mạch vành nguyên bản, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các biến cố sau:

- Phản ứng dị ứng hoặc quá mẫn với latex, thuốc cản quang, thuốc gây mê, vật liệu của thiết bị (coban, crom, niken, vonfram, polyme metacrylic và fluoropolyme) và phản ứng thuốc với everolimus, thuốc chống đông máu hoặc thuốc kháng kết tiểu cầu
- Các biến chứng tại nơi tiếp cận mạch máu có thể cần dẫn truyền máu hoặc sửa chữa chữa mạch máu, bao gồm:
 - Phản ứng tại chỗ đặt ống thông
 - Chảy máu (vết bầm máu, rỉ máu, tụ huyết, xuất huyết, xuất huyết sau màng bụng)
 - Rò động tĩnh mạch, giả phình động mạch, phình mạch, bóc tách, thủng / rách
 - Thuyên tắc (do khi, mô, màng bám, vật liệu gây huyết khối hoặc dụng cụ)

- Tổn thương tổn thương thần kinh ngoại biên
- Thiếu máu cục bộ ngoại biên
- Các biến chứng động mạch vành có thể cần can thiệp bổ sung, bao gồm:
 - Nhiễm hoàn toàn hoặc tắc mạch đột ngột
 - Rò động tĩnh mạch, giả phình động mạch, phình mạch, bóc tách, thủng / rách
 - Sa mô / dịch chuyển mảng bám
 - Thuyên tắc (do khi, mô, màng bám, vật liệu gây huyết khối hoặc dụng cụ)
 - Huyết khối động mạch vành hoặc tắc đặt ống stent (cấp tính, bán cấp tính, muộn, rất muộn)
 - Hẹp hoặc tái hẹp
- Các biến chứng màng ngoài tim có thể cần can thiệp bổ sung, bao gồm:
 - Chèn ép tim
 - Tràn dịch ngoài màng tim
 - Viêm màng ngoài tim
- Rối loạn nhịp tim (bao gồm rối loạn nhịp hiệu, rối loạn dẫn truyền, loạn nhịp tim nhĩ và thất)
- Các tình trạng thiếu máu cục bộ ở tim, bao gồm:

- Thiếu máu cục bộ cơ tim
 - Nhiễm máu cơ tim (kể cả cấp tính)
 - Có thất động mạch vành
 - Đau thắt ngực không ổn định hoặc ổn định
 - Đột quỵ / tai biến mạch máu não (CVA) và cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua (TIA)
 - Suy hệ thống nội tạng:
 - Ngưng tim-thở
 - Suy tim
 - Suy tim phổi (bao gồm phù phổi)
 - Suy giảm chức năng thận / suy thận
 - Sốc
 - Xuất huyết
 - Rối loạn tế bào máu (bao gồm cả giảm tiểu cầu do heparin [HIT])
 - Tụ huyết ứ / tăng huyết áp
 - Nhiễm trùng
 - Buồn nôn và ói mửa
 - Tim đập nhanh, chóng mặt và ngất
 - Đau ngực
 - Sốt cao
 - Đau
 - Tử vong
- Các biến cố bất lợi liên quan đến việc dùng everolimus hàng ngày theo đường uống trong khoảng liều từ 1,5 mg đến 10 mg mỗi ngày được trình bày trong phần Tóm tắt Đặc tính Sản phẩm (SmPc) và nhân thuốc¹. Những rủi ro được mô tả dưới đây bao gồm các biến cố bất lợi dự tính liên quan đến nhóm bệnh nhân tim được đề cập trong phần chống chỉ định, cảnh báo và biện pháp phòng ngừa trên nhân / SmPc của thuốc everolimus / hoặc được xác thấy với tỷ lệ mắc phải > 10% trong các thử nghiệm lâm sàng về everolimus theo đường uống với các chỉ định khác nhau. Vui lòng xem SmPc và nhân thuốc để biết thêm thông tin chi tiết và các biến cố bất lợi ít thường xuyên hơn:

- Đau bụng
- Thiếu máu
- Phù mạch (tăng nguy cơ khi sử dụng đồng thời với thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin [ACE])
- Biến cố huyết khối động mạch
- Xuất huyết và đông máu (bao gồm hội chứng tan máu tăng urê máu [HUS], ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối [TTP] và bệnh lý huyết khối vi mạch – tăng nguy cơ khi sử dụng đồng thời với cyclosporine)
- Táo bón
- Ho
- Đãi tháo đường
- Tiểu chảy
- Khó thở
- Độc tính với phổi thai
- Ban đỏ
- Đổ da toàn thân
- Đau đầu
- Thuyên tắc huyết khối động mạch (HAT)
- Rối loạn chức năng gan (bao gồm viêm gan và vàng da)
- Quá mẫn với hoạt chất của everolimus, hoặc các dẫn xuất rapamycin khác
- Tăng huyết áp
- Nhiễm trùng (nhiễm trùng do vi khuẩn, nấm, vi rút hoặc động vật nguyên sinh, bao gồm cả các bệnh nhiễm trùng cơ hội). Bệnh thận liên quan vi rút polyoma (PVAN), bệnh chất trắng não do tiến triển (PML) liên quan đến vi rút JC, các loại nhiễm trùng gây tử vong và nhiễm trùng huyết đã được báo cáo ở bệnh nhân được điều trị bằng everolimus đường uống.
- Huyết khối tĩnh mạch và động mạch thân
- Các thay đổi về thử nghiệm trong phòng thí nghiệm (tăng creatinine trong huyết thanh, protein niệu, hạ kali huyết, tăng kali huyết; tăng đường huyết, rối loạn lipid máu bao gồm tăng cholesterol máu và tăng triglycerid máu; kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường; giảm số lượng hemoglobin, tế bào bạch huyết, bạch cầu trung tính và tiểu cầu)
- Ưng thư hạch bạch huyết và ung thư da
- Vô sinh ở nam giới
- Kinh nguyệt không đều
- Buồn nôn
- Độc tính cho khi (kết hợp với cyclosporine)
- Viêm phổi không nhiễm trùng (bao gồm cả bệnh phổi mô kẽ)
- Loét miệng
- Đau
- Viêm τυ
- Tràn dịch ngoài màng tim
- Phù ngoại vi
- Tràn dịch màng phổi
- Viêm phổi
- Sốt
- Phát ban
- Suy thận
- Nhiễm trùng đường hô hấp trên

- Nhiễm trùng đường tiết niệu
- Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch
- Ói mửa
- Các biến chứng về lành vết thương (bao gồm nhiễm trùng vết thương và u bạch huyết)

12.0 BẢO CẢM BIẾN CỐ BẤT LỢI

Người dùng và / hoặc bệnh nhân cần báo cáo mọi sự cố nghiêm trọng xảy ra có liên quan đến Hệ thống Stent Động mạch vành có Phủ thuốc Everolimus XIENCE PRO[™] cho nhân sản xuất và cơ quan có thẩm quyền của Quốc gia Thành viên Châu Âu nơi người dùng và / hoặc bệnh nhân cư trú.

13.0 TÓM TẮT VỀ ĐỘ AN TOÀN VÀ HIỆU SUẤT LÂM SÀNG

Thông tin tóm tắt về độ an toàn và hiệu suất lâm sàng (SSCP) của dụng cụ này có tại <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Tim kiểm dụng cụ bằngUDI-Đ có bản có trong Bảng 1-1. Đây là nơi lưu trữ SSCP sau khi ra mắt Cơ sở Dữ liệu Châu Âu về các Dụng cụ Y tế (EUDAMED).

14.0 LỰA CHỌN VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN

14.1 Điều chỉnh Điều trị theo Cá nhân

Cần xem xét các rủi ro và lợi ích được mô tả ở trên cho mỗi bệnh nhân trước khi sử dụng một dụng cụ thuốc đông ECSSS XIENCE[™]. Các yếu tố lựa chọn bệnh nhân cần được đánh giá phải bao gồm việc đánh giá về nguy cơ khi sử dụng liệu pháp kháng kết tiểu cầu. Cần lưu ý đặc biệt đến những bệnh nhân mới bị bệnh viêm da dày hoặc loét da dày.

Thuốc kháng kết tiểu cầu cần được sử dụng kết hợp với ECSSS XIENCE, theo hướng dẫn của American College of Cardiology, American Heart Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (ACC/AHA/SCAI) và European Society of Cardiology (ESC). Bác sĩ cần sử dụng thông tin từ nhiều bằng chứng lâm sàng về ống stent XIENCE, kết hợp với ý vãn mới nhất về ống stent phù thuốc, các hướng dẫn mới nhất và nhu cầu cụ thể của từng bệnh nhân, để xác định phác đồ điều trị bằng thuốc kháng kết tiểu cầu / chống đông máu sẽ áp dụng cho bệnh nhân trong hoạt động y tế nội chung.

Khuyến nghị thực hiện theo các hướng dẫn hiện nay về việc dùng liệu pháp kháng kết tiểu cầu kép (DAPT). Quyết định gian đoạn hoặc dùng DAPT là trách nhiệm của bác sĩ điều trị, có xét đến tình trạng của từng bệnh nhân. Trong trường hợp cần gian đoạn hoặc dùng DAPT ngoài dự kiến vào bất cứ thời điểm nào sau khi cấy stent động mạch vành XIENCE cho thấy tỷ lệ huyết khối trong ống stent thấp và không quan sát thấy khả năng tăng nguy cơ về huyết khối trong ống stent. Ngoài ra, Dùng ống stent XIENCE đã được chứng minh là có các tỷ lệ huyết khối trong ống stent thấp khi dùng trong khoảng thời gian từ 1–6 tháng ở bệnh nhân HBR với thời gian DAPT 1 tháng (tối thiểu là 28 ngày) sau PCI.

Điều rất quan trọng là bệnh nhân phải tuân thủ các khuyến nghị về kháng kết tiểu cầu sau thủ thuật. Ngừng sử dụng sản thuốc kháng kết tiểu cầu được kê toa có thể làm tăng nguy cơ huyết khối, nhồi máu cơ tim hoặc tử vong. Trước khi PCI, nếu dự kiến phải tiến hành thủ thuật phẫu thuật hoặc nha khoa yêu cầu phải dùng sản liệu pháp kháng kết tiểu cầu thì người cần thiệp và bệnh nhân nên xem xét cần thân xem liệu ống stent phủ thuốc và liệu pháp kháng kết tiểu cầu được khuyến nghị có phù hợp với PCI hay không. Sau PCI, nếu khuyến nghị thực hiện thủ thuật phẫu thuật hoặc nha khoa thì cần cân nhắc các rủi ro và lợi ích của thủ thuật đó so với rủi ro tiềm ẩn liên quan đến việc dùng sản liệu pháp kháng kết tiểu cầu.

Những bệnh nhân phải dùng sản liệu pháp kháng kết tiểu cầu do xảy ra tình trạng xuất huyết chủ động nghiêm trọng cần được giám sát cẩn thận để phát hiện các biến cố tim và sau khi ổn định, cần bắt đầu liệu pháp kháng kết tiểu cầu càng sớm càng tốt theo quyết định của bác sĩ điều trị.

15.0 THÔNG TIN SỬ DỤNG LÂM SÀNG

15.1 Kiểm tra Trước khi Sử dụng

- Kiểm tra cần thân bao bì vô trùng trước khi mở và kiểm tra xem bao bì vô trùng có hư hỏng không. Không được sử dụng nếu bao bì không còn nguyên vẹn.
- Không được sử dụng sau ngày “Hạn sử dụng”.
- Bóc túi kim loại và lấy túi bên trong ra.
- Lưu ý: Phấn bên ngoài của túi bên trong KHÔNG vô trùng. Mở túi bên trong và chuyển hoặc thả sản phẩm vào môi trường vô trùng bằng kỹ thuật vô trùng.

Trước khi sử dụng ECSSS XIENCE PRO[™]S, cần thân lấy hệ thống ra khỏi bao bì và kiểm tra xem có bị cong, xoắn hay hư hỏng khác không. Xác nhận ống stent không vượt ra ngoài các điểm đánh dấu đồng chân bức xạ. Không được sử dụng nếu phát hiện sự cố lỗi nano. Tuy nhiên, không được tháo tác, chạm vào hoặc cầm ống stent, vì như vậy có thể làm hỏng lớp phủ, nhiễm bẩn hoặc làm ống stent bật ra khỏi bóng nong dẫn truyền.

Lưu ý: Bất kỳ lúc nào trong quá trình sử dụng ECSSS XIENCE PROS[®], nếu thân phía gần bằng thép không gỉ bị uốn cong hoặc bị xoắn thì không tiếp tục sử dụng ống thông nữa.

15.2 Các Vật tư Thiết yếu

- Vỏ bọc động mạch phù hợp
- Các ống thông dẫn phù hợp
- 2–3 bơm tiêm (10–20 cc)
- 1000 u/500 cc nước muối thường đã được xử lý heparin hóa (HepNS)
- Van xoay cần máu có đường kính trong tối thiểu phù hợp (0,096 inch [2,44 mm])
- Dây dẫn 0,014 inch (0,36 mm) x 175 cm (chiều dài tối thiểu)
- Dụng cụ xoay
- Dụng cụ đặt dây dẫn
- Thuốc cản quang pha loãng theo tỷ lệ 1:1 với nước muối thông thường đã được xử lý heparin hóa
- Dụng cụ bơm
- Bóng nong dùng cho nong trước với kích thước phù hợp
- Bóng nong không giãn nở dùng cho nong sau với kích thước phù hợp
- Khóa van ba chiều
- Thuốc kháng đông và kháng kết tiểu cầu phù hợp

15.3 Chuẩn bị

15.3.1 Gỡ bỏ Bao bì

Lưu ý: Túi kim loại không phải là lớp bảo vệ vô trùng. Túi bị đục bên trong (túi) nằm trong túi kim loại là lớp bảo vệ vô trùng. Chỉ các thành phần của túi bên trong mới được coi là vô trùng. Bể mặt bên ngoài của túi bên trong KHÔNG vô trùng.

- Cần thân tháo hệ thống dẫn truyền ra khỏi ống bảo vệ để chuẩn bị hệ thống dẫn truyền. Khi sử dụng hệ thống trao đổi nhanh (RX), không được uốn cong hoặc xoắn ống hypotube khi tháo.
- Tháo lõi sản phẩm và vô bọc bảo vệ ống stent bằng cách cầm vào ống thông ngụy phá gần ống stent (tại vị trí gần với bóng pha gần) và tay còn lại cầm vào bóng bảo vệ ống stent rồi nhẹ nhàng lấy phần ra xa ra. Nếu cần thử lực cần bắt đầu bằng khi tháo ruột sản phẩm và vô bọc ống stent, không được sử dụng sản phẩm này và hãy thay bằng sản phẩm khác. Thực hiện theo quy trình tra lại sản phẩm đối với dụng cụ không sử dụng.

¹ SmPc Certican[®] Vương quốc Anh, SmPc Afinitor[®] Vương quốc Anh, SmPc Votubia[®] Vương quốc Anh, nhân Afinitor[®] Hoa Kỳ và nhân Zortress[®] Hoa Kỳ. Tham khảo các trang web www.MHRA.gov.uk, www.ema.europa.eu và www.fda.gov để có thông tin về phiên bản mới nhất của các SmPc/nhân này.

15.3.2 Tráng Lòng Dây Dẫn

1. Tráng rửa lòng dây dẫn bằng HepNS cho tới khi chất lỏng thoát hết ra khỏi lõi thoát của dây dẫn.

Lưu ý: Tránh thao tác với ống stent trong khi đang tráng lòng dây dẫn, vì điều này có thể làm gián đoạn việc đặt ống stent lên bóng.

15.3.3 Chuẩn bị Hệ thống Dẫn truyền

1. Chuẩn bị dụng cụ bơm / bơm tiêm có thuốc cần quang pha loãng.
2. Gắn dụng cụ bơm / bơm tiêm vào khóa van; gắn khóa van vào của bơm của sản phẩm. Không dùng ống hypotube của sản phẩm khi kết nối với dụng cụ bơm / bơm tiêm.
3. Quay đầu xuống dưới, hướng hệ thống dẫn truyền theo chiều dọc.
4. Mở khóa van của hệ thống dẫn truyền; kéo về âm trong 30 giây; nhả về không để nạp thuốc cần quang.
5. Đóng khóa van của hệ thống dẫn truyền; xả hết không khí ra khỏi dụng cụ bơm / bơm tiêm.
6. Lặp lại bước 3 đến 5 cho đến khi xả hết không khí. Nếu van còn bọt khí, không được sử dụng sản phẩm.
7. Nếu đã sử dụng bơm tiêm, hãy gắn dụng cụ bơm đã chuẩn bị vào khóa van.
8. Mở khóa van dẫn vào hệ thống dẫn truyền.
9. Đưa về vị trí không.

Lưu ý: Khi đưa hệ thống dẫn truyền vào trong mạch máu, không đặt áp suất âm lên hệ thống dẫn truyền. Điều này có thể khiến cho ống stent bắt khởi bóng.

Lưu ý: Nếu cần có không khí trong thanh, hãy thực hiện các bước từ 3 đến 5 trong *Phần 15.3.3 Chuẩn bị Hệ thống Dẫn truyền* để ngăn ống stent giãn nở không đều.

15.4 Thủ thuật Dẫn truyền

1. Chuẩn bị vị trí tiếp cận mạch máu theo thực hành tiêu chuẩn.
2. Quyết định nồng trước thượng tôn bằng bóng có kích thước phù hợp phải dựa trên đặc điểm của bệnh nhân và đặc điểm thượng tôn. **Nếu thực hiện nồng trước**, cần giới hạn chiều dài đoạn nồng trước bằng bóng PTA để tránh tạo nên vùng tổn thương mạch nằm ngoài phạm vi của ống stent XIENCE PRO[®].
3. Đối với các thượng tôn dài, định kích cỡ ống stent theo đường kính của phần ở xa nhất của mạch máu.

- Lưu ý:** Nếu chọn giữa hai đường kính ống stent cho các thượng tôn hợp, hãy chọn ống stent có đường kính nhỏ hơn và bơm lên. Xem nhãn sản phẩm để biết thông tin gần nở.
4. Duy trì áp suất ở vị trí không đối với dụng cụ bơm được gắn với hệ thống dẫn truyền. Mở van xoay cầm máu rộng nhất có thể.
5. Đưa hệ thống dẫn truyền trở lại vào phần phía gần của dây dẫn đồng thời duy trì vị trí dây dẫn qua vị trí thượng tôn mục tiêu.
6. Cần thận trọng hệ thống dẫn truyền vào ống thông dẫn và qua dây dẫn để đến vị trí thượng tôn mục tiêu. Khi sử dụng hệ thống trao đổi nhanh (RX), hãy đảm bảo giữ cho ống hypotube thẳng. Đảm bảo sự ổn định của ống thông dẫn trước khi đẩy hệ thống ống stent vào động mạch vành.

Lưu ý: Nếu cảm thấy có lực cản bất thường trước khi ống stent thoát khỏi ống thông dẫn, không cố đẩy qua. Lực cản có thể cho thấy đã có vãn để xảy ra và việc sử dụng lực quá mức có thể khiến ống stent bị hỏng hoặc bật ra khỏi vị trí. Duy trì vị trí đặt dây dẫn ngang qua thượng tôn, sau đó rút hệ thống dẫn truyền và ống thông dẫn ra dưới dạng một khối.

7. Đẩy hệ thống dẫn truyền qua dây dẫn tới vị trí thượng tôn mục tiêu trong điều kiện quan sát bằng phép nối soi huỳnh quang. Sử dụng các điểm đánh dấu bóng chân bục xa để định vị ống stent qua vị trí thượng tôn. Thực hiện chụp mạch để xác định vị trí ống stent. Nếu vị trí của ống stent không tối ưu thì cần định vị lại hoặc gỡ bỏ ống cản cần thận (xem *Phần 15.6 Thủ thuật Gỡ bỏ*). Các điểm đánh dấu bóng cho biết cả hai cạnh của ống stent và vai của bóng. Không thực hiện giãn nở ống stent nếu ống stent không nằm đúng vị trí tại thượng tôn mục tiêu.

- Lưu ý:** Nếu cần phải gỡ bỏ hệ thống stent trước khi triển khai, hãy đảm bảo định vị ống thông dẫn đồng trục với hệ thống dẫn truyền stent và cần thận hệ thống dẫn truyền stent vào ống thông dẫn. Nếu cần gỡ bỏ lực cản bất thường ở bất kỳ thời điểm nào khi rút ống stent vào ống thông dẫn thì cần gỡ bỏ hệ thống dẫn truyền stent và cần thận dẫn dưới dạng một khối. Cần thực hiện thao tác này trong khi quan sát hình ảnh trực tiếp bằng phép nối soi huỳnh quang.
8. Siết chặt van xoay cầm máu. Lúc này, ống stent đã sẵn sàng để triển khai.

15.5 Thủ thuật Triển khai

CẢN TRỌNG: Tham khảo Bảng 1-3: Thông số kỹ thuật của Dụng cụ *in vitro*, về đường kính stent, áp suất định danh và RBP.

1. Trước khi triển khai, hãy xác nhận lại vị trí chính xác của ống stent so với vị trí thượng tôn mục tiêu bằng cách sử dụng các điểm đánh dấu bóng chân bục xa.
2. Triển khai ống stent từ từ bằng cách tăng áp suất cho hệ thống dẫn truyền theo gia số 2 atm sau mỗi 5 giây, cho đến khi ống stent giãn nở hoàn toàn. Làm giãn nở hoàn toàn ống stent bằng cách bơm đến áp suất định danh ở mức tối thiểu. Biện pháp được chấp nhận thường hướng đến áp suất triển khai ban đầu để đạt được tỷ lệ đường kính trong của ống stent bằng khoảng 1,1 lần đường kính mạch máu tham chiếu.
3. Đối với các thượng tôn dài, định kích cỡ ống stent theo đường kính của phần ở xa nhất của mạch máu và giãn nở ống stent đến áp suất định danh ở mức tối thiểu. Duy trì áp suất trong 30 giây. Nếu cần, có thể tăng áp suất lại hoặc tăng áp suất hơn nữa cho hệ thống dẫn truyền để ống stent áp chặt hoàn toàn vào thành động mạch.
4. Duy trì áp suất trong 30 giây để giãn nở ống stent hoàn toàn. Cần quan sát bằng phép nối soi huỳnh quang trong quá trình giãn nở ống stent để đánh giá đúng đường kính stent tối ưu so với đường kính động mạch vành nguyên bản phía gần và ở xa (đường kính mạch máu tham chiếu). Để có độ giãn nở ống stent tối ưu và mức áp chặt thích hợp đối với ống stent phải tiếp xúc hoàn toàn với thành động mạch.

Lưu ý: Xem *Phần 15.6 Thủ thuật Gỡ bỏ* để biết hướng dẫn về cách rút hệ thống dẫn truyền stent.

Nếu cần, có thể tăng áp suất lại hoặc tăng áp suất hơn nữa cho hệ thống dẫn truyền để ống stent áp chặt hoàn toàn vào thành động mạch.

Lưu ý: Không được vượt quá RBP 16 atm (1621 kPa) ghi trên nhãn.

6. Đặt ống stent XIENCE PRO[®] sao cho bao trọn thượng tôn và vùng điều trị bằng bóng (bao gồm cả các phần bóc tách) để vùng được đặt ống stent đúng cách sẽ tạo mô lành ở phía gần và ở xa vùng thượng tôn.
7. Làm xẹp bóng bằng cách giữ áp suất âm trên dụng cụ bơm trong 30 giây. Xác nhận trạng thái xẹp bóng hoàn toàn trước khi tìm cách di chuyển hệ thống dẫn truyền. Nếu cảm thấy lực cản bất thường trong quá trình rút hệ thống dẫn truyền stent ra, hãy đặc biệt chú ý đến vị trí của ống thông dẫn.

Lưu ý: Xem *Phần 15.6 Thủ thuật Gỡ bỏ* để biết hướng dẫn về cách rút hệ thống dẫn truyền stent.

8. Xác nhận vị trí và việc triển khai ống stent bằng các kỹ thuật chụp mạch tiêu chuẩn. Để có kết quả tối ưu, cần phải ống stent lên toàn bộ đoạn động mạch bị hẹp. Cần quan sát bằng phép nối soi huỳnh quang trong quá trình giãn nở stent để đánh giá đúng đường kính stent khi giãn nở tối ưu so với đường kính động mạch vành phía gần và ở xa. Sự giãn nở tối ưu đòi hỏi ống stent phải tiếp xúc hoàn toàn với thành động mạch. Cần xác minh sự tiếp xúc với thành ống stent thông qua chụp mạch hằng ngày, siêu âm nội mạch (IVUS) hoặc chụp cắt lớp kết hợp quang học (OCT).
9. Nếu kích thước ống stent đã triển khai vẫn không thỏa đáng so với đường kính mạch máu tham chiếu, có thể sử dụng bóng lớn hơn để giãn nở ống stent hơn nữa. Nếu hình ảnh chụp mạch ban đầu không tối ưu, có thể giãn nở ống stent hơn nữa bằng cách sử dụng bóng nồng biến dạng thấp, áp suất cao, không giãn nở. Nếu cần thực hiện việc này, hãy luôn lại cẩn thận vào đoạn đã đặt ống stent một dây dẫn di lệch hướng để tránh phá vỡ hình dạng của ống stent. Không được để các ống stent đã triển khai ở trạng thái nồng chưa hết mức.

CẢN TRỌNG: Không nồng ống stent vượt quá các giới hạn sau.

Đường kính Định danh của Ống stent	Giới hạn Nồng
2,0 mm – 3,25 mm	3,75 mm
3,5 mm – 4,0 mm	5,5 mm

10. Nếu cần nhiều ống stent XIENCE PRO[®] để bao trọn vùng thượng tôn và vùng được điều trị bằng bóng thì nên nối chúng các ống stent một cách phù hợp để tránh khả năng bị tái hẹp do khe hở. Để đảm bảo không có khoảng trống giữa các ống stent, phải định vị các dải điểm đánh dấu bóng của ống stent XIENCE PRO[®] thứ hai vào bên trong ống stent đã triển khai trước khi giãn nở.

11. Xác nhận lại vị trí ống stent và kết quả chụp mạch. Bơm lại cho đến khi đạt được mức triển khai ống stent tối ưu.

15.6 Thủ thuật Gỡ bỏ

Rút ống thông dẫn truyền stent ra khỏi ống stent đã triển khai:

1. Làm xẹp bóng bằng cách đặt áp suất âm trên dụng cụ bơm. Bóng lớn và dài hơn sẽ cần nhiều thời gian làm xẹp hơn (tối 30 giây) so với bóng nhỏ và ngắn hơn. Xác nhận tình trạng xẹp bóng qua phép nối soi huỳnh quang và đợi thêm 10 đến 15 giây.
2. Đặt dụng cụ bơm ở mức áp suất “âm” hoặc “trung tính”.
3. Ổn định vị trí ống thông dẫn ngay bên ngoài lỗ mạch vành và cố định tại đó. Duy trì vị trí đặt dây dẫn ngang qua đoạn ống stent.
4. Nhẹ nhàng gỡ bỏ hệ thống dẫn truyền stent với áp suất chậm và ổn định.
5. Siết chặt van xoay cầm máu.

Nếu gặp phải lực cản trong quá trình rút ống thông dẫn truyền stent, hãy áp dụng các bước sau để cải thiện việc bóc lại bóng nồng:

- Bơm lại bóng đến áp suất định danh.
- Lặp lại các bước 1 đến 5 ở trên.

Sau khi rút hệ thống dẫn truyền stent; xác nhận triển khai ống stent:

1. Xác nhận vị trí và việc triển khai ống stent bằng các kỹ thuật chụp mạch tiêu chuẩn. Để có kết quả tối ưu, cần phải ống stent lên toàn bộ đoạn động mạch bị hẹp. Cần quan sát bằng phép nối soi huỳnh quang trong quá trình giãn nở stent để đánh giá đúng đường kính stent khi giãn nở tối ưu so với đường kính động mạch vành phía gần và ở xa. Sự giãn nở tối ưu đòi hỏi ống stent phải tiếp xúc hoàn toàn với thành động mạch. Cần xác minh sự tiếp xúc với thành ống stent thông qua chụp mạch hằng ngày, siêu âm nội mạch (IVUS) hoặc chụp cắt lớp kết hợp quang học (OCT).
2. Nếu cần nhiều ống stent XIENCE PRO[®] để bao trọn vùng thượng tôn và vùng được điều trị bằng bóng thì nên nối chúng các ống stent một cách phù hợp để tránh khả năng bị tái hẹp do khe hở.
3. Để đảm bảo không có khoảng trống giữa các ống stent, phải định vị các dải điểm đánh dấu bóng của ống stent XIENCE PRO[®] thứ hai vào bên trong ống stent đã triển khai trước khi giãn nở.
4. Xác nhận lại vị trí ống stent và kết quả chụp mạch để đánh giá vùng đã đặt ống stent. Bơm lại cho đến khi đạt được mức triển khai ống stent tối ưu. Nếu cần nồng sau, đảm bảo rằng đường kính stent cuối cùng phù hợp với đường kính mạch máu tham chiếu. Đảm bảo rằng thành ống stent tiếp xúc với thành động mạch.

15.7 Nồng các Đoạn Ống stent sau khi Triển khai

1. Cần nỗ lực hết sức để đảm bảo ống stent không ở trạng thái nồng chưa hết mức.
2. Nếu kích thước ống stent đã triển khai vẫn chưa thỏa đáng so với đường kính mạch máu hoặc nếu chưa tiếp xúc hoàn toàn với thành mạch, có thể sử dụng một bóng lớn hơn để giãn nở ống stent hơn nữa. Có thể giãn nở ống stent hơn nữa bằng cách sử dụng bóng nồng biến dạng thấp, áp suất cao, không giãn nở. Nếu cần thực hiện việc này, hãy luôn lại cẩn thận vào đoạn đã đặt ống stent một dây dẫn di lệch hướng để tránh làm bật ống stent ra. Cần đặt bóng ở chính giữa bên trong ống stent và không nên mở rộng ra ngoài khu vực đặt ống stent.

CẢN TRỌNG: Không nồng ống stent vượt quá giới hạn được chỉ định trong *Phần 15.5 Thủ thuật Triển khai*.

15.8 Thê Cấy ghép Bệnh nhân

Bác sĩ hoặc trung tâm chăm sóc sức khỏe phải hoàn thành các bước sau trên thể cấy ghép bệnh nhân:

- Điện mà nhân dạng bệnh nhân (mặt trước của thẻ), thông tin về trung tâm chăm sóc sức khỏe hoặc thông tin về bác sĩ, địa chỉ và số điện thoại liên lạc, và ngày cấy ghép trên thẻ cấy ghép (mặt sau của thẻ).
- Dán các miếng dán bóc từ nhãn sản phẩm lên thẻ.

Bệnh nhân phải được cung cấp thẻ cấy ghép bệnh nhân đã điền đầy đủ thông tin trước khi xuất viện.

16.0 ĐỒNG THỦ NGHIỆM LÂM SÀNG SPIRIT VÀ XIENCE

ECSS XIENCE PRO™ S được thiết kế dựa trên các dụng cụ đã được kiểm định gồm ECSS XIENCE V™, ECSS XIENCE PRIME™, ECSS XIENCE Xpedition™ và ECSS XIENCE Alpine™.

ECSS XIENCE PRO[®] sử dụng cấu trúc ống stent tương tự, công thức phủ thuốc, lớp lót thuốc, tổng hàm lượng thuốc định danh và chất liệu của bóng tiếp xúc với ống stent giống như ECSS XIENCE PRIME, ECSS XIENCE Xpedition và ECSS XIENCE Alpine.

ECSS XIENCE PRO[®] chỉ khác ECSS XIENCE Alpine ở hệ thống dẫn truyền stent. Hệ thống Dẫn truyền Stent XIENCE PRO[®] sử dụng nguyên tắc hoạt động và vật liệu giống với các hệ thống ống stent và bóng nồng động mạch vành RX khác của Abbott.

So với ECSS XIENCE V và ECSS XIENCE PRIME, ECSS XIENCE PRO[®] có cùng thông số bảo vệ ống stent, cùng vị trí đặt ống stent giữa các điểm đánh dấu trên bóng, hình dạng điểm vào đầu ống tương tự và chiều dài đầu thuận tương tự với các kích thước ống stent XIENCE PRO[®] có chiều dài lên đến 28 mm. Dưa trên hình chất gần giống nhau của ống stent XIENCE PRO[®] với ống stent XIENCE PRIME và XIENCE V, có thể dự đoán hiệu suất của ECSS XIENCE PRO[®] sẽ tương tự như hiệu suất của ống stent XIENCE V và XIENCE PRIME. Do đó, để hiểu thử nghiệm lâm sàng cho ống stent XIENCE V và XIENCE PRIME sẽ được tóm tắt trong phần này.

16.1 Thử nghiệm Lâm sàng Trước khi đưa ra Thị trường

Độ an toàn và tính hiệu quả chính của ống stent XIENCE V đã được xác minh từ một loạt các thử nghiệm lâm sàng trước khi đưa ra thị trường. SPIRIT III RCT là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên (RCT) chính đã cho thấy ống stent XIENCE V không hề kém hơn ống stent TAXUS[®] Express[®] (ống stent TAXUS). Thử nghiệm SPIRIT IV là đánh giá tiền cứu, ngẫu nhiên, có đối chứng bằng hoạt chất, mù đôi, đa trung tâm về ống stent XIENCE V so với ống stent TAXUS Express (ống stent TAXUS) trong điều trị lên đến ba thượng tôn *de novo* có chiều dài ≤ 28 mm ở động mạch vành nguyên bản có đường kính mạch máu tham chiếu (RVD) ≥ 2,5 mm đến ≤ 4,25 mm. Thử nghiệm SPIRIT IV đã xác minh tính vượt trội của ống stent XIENCE V so với ống stent TAXUS Express. Nghiên cứu SPIRIT Small Vessel (SV) là một nghiên cứu tiền cứu, đơn nhóm, nhân mở, đa trung tâm tại Hoa Kỳ để xác minh độ an toàn và tính hiệu quả của ống stent XIENCE V có đường kính 2,25 mm. SPIRIT PRIME là một thử nghiệm lâm sàng không chọn ngẫu nhiên, đa trung tâm, nhân mở, tiền cứu gồm hai nhánh nghiên cứu sử dụng các hệ thống ống stent XIENCE PRIME và XIENCE PRIME LL kích cỡ lõi để xác minh độ an toàn và tính hiệu quả của ống stent XIENCE PRIME và XIENCE PRIME LL. Các Bảng 16.1-1 đến 16.1-4 trình bày các thiết kế thử nghiệm, kết quả chụp mạch (đối với các nghiên cứu yêu cầu phải theo dõi bằng chụp mạch) và kết quả lâm sàng chính tương ứng sau 1 năm và từ lần theo dõi gần nhất.

Bảng 16.1-1: Thiết kế của Dòng Thử nghiệm Lâm sàng SPIRIT XIENCE V (Trước khi đưa ra Thị trường)					
	SPIRIT III RCT	SPIRIT IV	Nghiên cứu SPIRIT Small Vessel	Thử nghiệm Lâm sàng SPIRIT PRIME	
				Nghiên cứu về Kích cỡ Lõi	Nghiên cứu về Thương tổn Dài
Loại / Thiết kế Nghiên cứu	- Đa trung tâm - Ngẫu nhiên - Mù đ蒙 - Có đối chứng bằng hoạt chất	- Đa trung tâm - Ngẫu nhiên - Mù đ蒙 - Có đối chứng bằng hoạt chất	- Đa trung tâm - Nhân mở - Đơn nhóm	- Đa trung tâm - Nhân mở - Đơn nhóm	- Đa trung tâm - Nhân mở - Đơn nhóm
Số lượng Đối tượng Tham gia	Tổng: 1002 XIENCE V: 668 Đối chứng TAXUS Express: 334	Tổng: 3690 XIENCE V: 2460 Đối chứng TAXUS Express: 1230 ¹	Tổng: 150 XIENCE V 2,25 mm	Tổng: 400 XIENCE PRIME	Tổng: 100 XIENCE PRIME
Điều trị	Lên đến hai thương tổn <i>de novo</i> trong các mạch thượng tâm mạc khác nhau	Lên đến ba thương tổn <i>de novo</i> , tối đa hai thương tổn trên mỗi mạch thượng tâm mạc	Lên đến hai thương tổn <i>de novo</i> trong các mạch thượng tâm mạc khác nhau	Lên đến hai thương tổn <i>de novo</i> trong các mạch thượng tâm mạc khác nhau	Lên đến hai thương tổn <i>de novo</i> trong các mạch thượng tâm mạc khác nhau
Kích cỡ Thương tổn	RVD: ≥ 2,5 ≤ 3,75 mm Chiều dài: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm ² Chiều dài: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,25 < 2,50 mm Chiều dài: ≤ 28 mm	RVD: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Chiều dài: ≤ 22 mm	XIENCE PRIME CS: RVD: ≥ 2,25 ≤ 4,25 mm Chiều dài: ≤ 22 mm XIENCE PRIME LL: RVD: ≥ 2,5 ≤ 4,25 mm Chiều dài: > 22 mm và ≤ 32 mm
Tiêu chí đánh giá Chính	Tắc muộn trong đoạn đặt ống stent sau 240 ngày	Thất bại trong điều trị thương tổn mục tiêu do thiếu máu cục bộ sau 1 năm (bao gồm tử vong do bệnh tim, nhồi máu cơ tim (MI) mạch máu mục tiêu hoặc tái hẹp mạch máu thương tổn mục tiêu (TLR) do thiếu máu cục bộ)	TLF (thất bại trong điều trị thương tổn mục tiêu) sau 1 năm	TLF (thất bại trong điều trị thương tổn mục tiêu) sau 1 năm	TLF (thất bại trong điều trị thương tổn mục tiêu) sau 1 năm
Tiêu chí đánh giá Chính Đứng thời	TVF sau 270 ngày	Không có	Không có	Không có	Không có
Theo dõi Lâm sàng	30, 180, 240, 270 ngày, 1 đến 5 năm	30, 180, 270 ngày, 1 đến 3 năm	30, 240 ngày, 1 đến 3 năm	30, 180 ngày, 1 đến 3 năm	30, 180 ngày, 1 đến 3 năm
Theo dõi thông qua Chụp mạch	240 ngày (N = 564)	Không có	240 ngày (N = 69)	Không có	Không có

¹ Trong nhánh sử dụng ống stent TAXUS, có 1 đối tượng đã nhận 1 ống stent TAXUS[®] Liberté[®].
² RVD ≥ 2,5 mm đến ≤ 3,75 mm và kích cỡ ống stent TAXUS lên đến 3,5 mm cho đến 4,0 mm có bán trên thị trường.

Bảng 16.1-2: Kết quả Chụp mạch của Dòng Thử nghiệm Lâm sàng SPIRIT (Trước khi đưa ra Thị trường)			
Kết quả Chụp mạch	SPIRIT III RCT 240 Ngày		SPIRIT Small Vessel 240 Ngày
	XIENCE V (N = 376) (M = 427)	TAXUS (N = 188) (M = 220)	XIENCE V 2,25 mm (N = 69) (M = 69)
Tắc Muộn trong Ống stent (mm)	0,16 ± 0,41 (342)	0,30 ± 0,53 (158)	0,20 ± 0,40 (52)
Tắc Muộn trong Đoạn đặt Ống stent (mm)	0,14 ± 0,39 (343)	0,26 ± 0,46 (158)	0,16 ± 0,41 (52)
Tái hẹp Nhị nguyên Trong Ống stent	2,3% (8/343)	5,7% (9/158)	3,8% (2/52)
Tái hẹp Nhị nguyên Trong Đoạn đặt Ống stent	4,7% (16/344)	8,9% (14/158)	9,6% (5/52)

Lưu ý:
– Dữ liệu là giá trị trung bình (mm) ± SD hay % (n/N).
– N là tổng số bệnh nhân. M là tổng số thương tổn.
– SPIRIT III và SV 240 ngày bao gồm cả khoảng thời gian theo dõi (240 + 28 ngày).

Bảng 16.1-3: Kết quả Lâm sàng Chính sau 1 Năm của Dòng Thử nghiệm Lâm sàng SPIRIT (Trước khi đưa ra Thị trường)							
	SPIRIT IV		SPIRIT III RCT		SPIRIT Small Vessel	Thử nghiệm Lâm sàng SPIRIT PRIME	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	XIENCE V 2,25 mm (N = 144)	Nghiên cứu về Kích cỡ Lõi (N = 401)	Nghiên cứu về Thương tổn Dài (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)	Không áp dụng	Không áp dụng
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)
Tất cả trường hợp Tử vong	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)
Tử vong do Bệnh tim	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)
Tử vong do Bệnh tim hoặc 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)
TLR do thiếu máu cục bộ	2,3% (56/2416)	4,6% (55/1195)	3,4% (22/655)	5,6% (18/319)	5,1% (7/136)	2,5% (10/399)	2,9% (3/104)
TVR do Thiếu máu cục bộ, Không phải TLR	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)
Huyết khối trong Ống stent							
ARC (Chắc chắn / Có khả năng)	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 (Chắc chắn)	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)

Lưu ý:
– Tất cả các số đếm được trình bày trong bảng này đều là số lượng đối tượng. Các đối tượng chỉ được tính một lần cho mỗi biến cố trong từng khoảng thời gian.
– 1 năm bao gồm khoảng thời gian theo dõi (365 + 28 ngày) cho tất cả các thử nghiệm.
– TLF bao gồm tử vong do bệnh tim, MI do mạch máu mục tiêu và TLR do thiếu máu cục bộ. SPIRIT SV và PRIME sử dụng định nghĩa về TLR theo chỉ định lâm sàng, chứ không sử dụng TLR do thiếu máu cục bộ.
– TVF bao gồm tử vong do bệnh tim, MI, TLR và TVR do thiếu máu cục bộ, không phải thương tổn mục tiêu. SPIRIT SV và PRIME sử dụng định nghĩa về TLR và TVR theo chỉ định lâm sàng, chứ không sử dụng định nghĩa về TLR và TVR do thiếu máu cục bộ vốn được sử dụng cho SPIRIT II, SPIRIT III và SPIRIT IV.
– MACE bao gồm tử vong do bệnh tim, MI và TLR do thiếu máu cục bộ.

Bảng 16.1-4: Kết quả Lâm sàng Chính của Dòng Thử nghiệm Lâm sàng SPIRIT từ Lần theo dõi Gần nhất (Trước khi đưa ra Thị trường)							
	SPIRIT IV 3 Năm		SPIRIT III RCT 5 Năm		SPIRIT Small Vessel 2 Năm	Thử nghiệm Lâm sàng SPIRIT PRIME 1 Năm	
	XIENCE V (N = 2458)	TAXUS (N = 1229)	XIENCE V (N = 669)	TAXUS (N = 333)	XIENCE V 2,25 mm (N = 144)	Nghiên cứu về Kích cỡ Lõi (N = 401)	Nghiên cứu về Thương tổn Dài (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)	Không áp dụng	Không áp dụng
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)
Tất cả trường hợp Tử vong	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)
Tử vong do Bệnh tim	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)
Tử vong do Bệnh tim hoặc 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)
TLR do thiếu máu cục bộ	6,3% (148/2348)	7,9% (92/1158)	8,9% (54/605)	12,9% (37/286)	5,3% (7/133)	2,5% (10/399)	2,9% (3/104)
TVR do Thiếu máu cục bộ, Không phải 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)
Huyết khối trong Ống stent							
ARC (Chắc chắn / Có khả năng)	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 (Chắc chắn)	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)

- Lưu ý:**
- Tất cả các số đếm được trình bày trong bảng này đều là số lượng đối tượng. Các đối tượng chỉ được tính một lần cho mỗi biến có trong từng khoảng thời gian.
 - Dữ liệu bao gồm khoảng thời gian theo dõi + 28 ngày cho tất cả các thử nghiệm.
 - TLF bao gồm tử vong do bệnh tim, MI do mạch máu mục tiêu và TLR do thiếu máu cục bộ. SPIRIT SV và PRIME sử dụng định nghĩa về TLR theo chỉ định lâm sàng, chứ không sử dụng TLR do thiếu máu cục bộ.
 - TVF bao gồm tử vong do bệnh tim, MI, TLR và TVR do thiếu máu cục bộ, không phải thương tổn mục tiêu.
 - MACE bao gồm tử vong do bệnh tim, MI và TLR do thiếu máu cục bộ.

16.2 Thử nghiệm Lâm sàng Sau khi đưa ra Thị trường

Nghiên cứu XIENCE V USA là một nghiên cứu sau khi đưa ra thị trường, tiến cứu, đa trung tâm và theo yêu cầu bắt buộc của FDA để đánh giá độ an toàn và tính hiệu quả liên tục của EECSS XIENCE V trong quá trình sử dụng thực tế sau khi được bán tại Hoa Kỳ, và cũng để hỗ trợ sáng kiến DAPT của FDA. Mục tiêu của SPIRIT V Single Arm Study (SAS) là tiếp tục đánh giá hiệu quả của EECSS XIENCE V trong điều trị bệnh nhân bị thương tổn động mạch vành *de novo*. XIENCE V India là một nghiên cứu đơn nhánh, quan sát, đa trung tâm, nhám mở, tiến cứu để đánh giá độ an toàn và tính hiệu quả liên tục của EECSS XIENCE V trong quá trình sử dụng trên thực tế sau khi được bán tại Ấn Độ. Bảng 16.2-1 đến 16.2-4 trình bày về các thiết kế của thử nghiệm lâm sàng, kết quả lâm sàng chính tương ứng sau 1 năm và từ lần theo dõi gần nhất.

Kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng sau khi đưa ra thị trường này chứng minh cho độ an toàn và tính hiệu quả của EECSS XIENCE V trong quá trình sử dụng thực tế. Thêm vào đó, EECSS XIENCE V đã cải thiện các kết quả theo báo cáo của bệnh nhân (bao gồm chất lượng cuộc sống tốt hơn, giảm tần suất đau thắt ngực, cơn đau thắt ngực ổn định hơn và giảm sự hạn chế về mặt thể chất) sau 6 tháng và kết quả cải thiện này được duy trì trong 1 năm đối với những bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành.

	Thuần tập Giai đoạn I XIENCE V USA	Thuần tập Theo dõi Dài hạn XIENCE V USA	Thuần tập AV-DAPT XIENCE V USA	SPIRIT V (SAS)	XIENCE V India
Loại / Thiết kế Nghiên cứu	• Đa trung tâm • Tiến cứu • Đơn nhóm	• Đa trung tâm • Tiến cứu • Đơn nhóm	• Đa trung tâm • Ngẫu nhiên • Mù đôi • Đối chứng bằng giả được	• Đa trung tâm • Tiến cứu • Đơn nhóm	• Đa trung tâm • Tiến cứu • Đơn nhóm
Số lượng Đối tượng Tham gia	8040	4663	868	2663	977
Điều trị	Theo thủ tục chăm sóc tiêu chuẩn tại cơ sở	Theo thủ tục chăm sóc tiêu chuẩn tại cơ sở	Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để nhận thuốc thienopyridine hoặc giả được thêm 18 tháng cùng với aspirin	Tối đa một thương tổn nguyên bản mục tiêu <i>de novo</i> trên mạch thượng tâm vị chính hoặc nhánh bên (không cây ống stent nào trước đó, không sử dụng can xạ trị trước đó), tối đa 4 EES theo kế hoạch	Theo thủ tục chăm sóc tiêu chuẩn tại cơ sở
Kích cỡ Thương tổn	Không hạn chế chụp mạch			RVD = ≥ 2,25 ≤ 4,0 mm Chiều dài ≤ 28 mm theo ước tính trực quan	Không hạn chế chụp mạch
Tiêu chí đánh giá Chính	Chắc chắn hoặc có khả năng có huyết khối trong ống stent theo ARC sau tối đa 1 năm	Chắc chắn hoặc có khả năng có huyết khối trong ống stent theo ARC sau từ 1 đến 5 năm	MACE (bao gồm tất cả trường hợp tử vong, MI và đột quỵ) sau 12–33 tháng	Tỷ lệ tổng hợp của tất cả các trường hợp tử vong, MI, TVR sau 30 ngày	Huyết khối trong ống stent (ST) (Chắc chắn / có khả năng) theo ARC sau 1 năm và hằng năm sau cho đến 3 năm
Tiêu chí đánh giá Chính Đồng thời	Tử vong do bệnh tim hoặc bất kỳ tình trạng MI nào sau 1 năm	Tử vong do bệnh tim hoặc bất kỳ tình trạng MI nào sau 1 đến 5 năm	Chắc chắn và có khả năng xuất hiện ST theo ARC sau 12–33 tháng	Không có	Tử vong do bệnh tim và bất kỳ tình trạng MI nào sau 1 năm
Theo dõi Lâm sàng	14, 30, 180 ngày và 1 năm	2, 3 và 4 năm	15, 24, 30 và 33 tháng	30 ngày và 1 và 2 năm	14, 30, 180 ngày và 1, 2 và 3 năm
Theo dõi thông qua Chụp mạch	Không có	Không có	Không có	Không có	Không có

	Bảng 16.2-2: Kết quả Lâm sàng Chính của Dòng Thử nghiệm SPIRIT và XIENCE V (Sau khi đưa ra Thử trưởng)				
	XIENCE V USA Giai đoạn I 1 Năm	SPIRIT V (SAS)		XIENCE V India	
		1 Năm	2 Năm	1 Năm	2 Năm
	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)	5,2% (138/2627)	7,49% (192/2562)	2,4% (24/986)	3,4% (32/942)
TLF	6,8% (513/7505)	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng
Tất cả trường hợp tử vong, MI (ARC) và TVR	Không áp dụng	7,04% (185/2627)	10,34% (265/2562)	Không áp dụng	Không áp dụng
Tử vong do bệnh tim hoặc MI (ARC)	7,2% (545/7522)	4,23% (111/2627)	5,74% (147/2562)	1,9% (19/986)	2,8% (26/942)
Tử vong do Bệnh tim hoặc MI	3,3% (249/7505)	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng
TLR	4,6% (349/7522)	1,90% (50/2627)	3,04% (78/2562)	1,2% (12/986)	1,5% (14/942)
TVR, không phải TLR	2,3% (176/7522)	1,45% (38/2627)	2,26% (58/2562)	0,1% (1/986)	0,1% (1/942)
Tất cả trường hợp Tử vong	2,6% (194/7522)	1,71% (45/2627)	2,97% (76/2562)	0,9% (9/986)	1,7% (16/942)
Tử vong do Bệnh tim	1,4% (108/7522)	1,10% (29/2627)	1,87% (48/2562)	0,9% (9/986)	1,7% (16/942)
Tất cả trường hợp MI (ARC)	6,3% (475/7522)	3,54% (93/2627)	4,45% (114/2562)	1,3% (13/986)	1,6% (15/942)
Tất cả trường hợp MI	2,2% (162/7505)	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng
Huyết khối trong Ống stent					
ARC (Chắc chắn / Có khả năng)	0,81% (60/7380)	0,65% (17/2607)	0,79% (20/2523)	0,51% (5/986)	0,53% (5/939)
ARC (Chắc chắn)	0,54% (40/7380)	Không áp dụng	Không áp dụng	0,41% (4/986)	0,43% (4/939)

Lưu ý:

- Tất cả các số đếm được trình bày trong bảng này đều là số lượng đối tượng. Các đối tượng chỉ được tính một lần cho mỗi biến có trong từng khoảng thời gian.
- Dữ liệu sau 1 năm của XIENCE V USA bao gồm khoảng thời gian 42 ngày hoặc đến ngày chọn ngẫu nhiên nếu xảy ra sớm hơn 407 ngày cho giai đoạn ghi danh thứ hai. Dữ liệu sau 1 năm của XIENCE V India bao gồm khoảng thời gian 47 ngày. Dữ liệu sau 1 năm của SPIRIT V bao gồm khoảng thời gian 28 ngày.
- Dữ liệu sau 2 năm của SPIRIT V bao gồm khoảng thời gian 28 ngày. Dữ liệu sau 2 năm của XIENCE V India bao gồm khoảng thời gian 47 ngày.
- TLF (ARC) bao gồm tử vong do bệnh tim, MI do mạch máu mục tiêu (theo định nghĩa của ARC), TLR theo chỉ định lâm sàng. TLF bao gồm tử vong do bệnh tim, MI do mạch máu mục tiêu (theo kết quả xác nhận trong phác đồ), TLR theo chỉ định lâm sàng.

16.3 Chỉ định DAPT Một tháng (Tối thiểu là 28 Ngày)

Tính an toàn của ống stent XIENCE ở những bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết cao (HBR) được điều trị bằng liệu pháp kháng tiểu cầu kép (DAPT) kéo dài 1 tháng (tối thiểu là 28 ngày) sau khi PCI đã được xác minh trong thử nghiệm XIENCE 28.

Thử nghiệm XIENCE 28 là một thử nghiệm tiền cứu, đơn nhân, đa trung tâm, nhân mô, không chọn ngẫu nhiên để đánh giá tính an toàn của liệu pháp kháng tiểu cầu kép (DAPT) kéo dài 1 tháng (tối thiểu là 28 ngày) ở những bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết cao (HBR) sử dụng PCI với ống stent XIENCE. Bệnh nhân đã điều kiện sử dụng XIENCE 28 nếu họ đáp ứng các tiêu chí lâm sàng cho thấy HBR và, nếu theo ý kiến của bác sĩ guidi, nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng khi dùng DAPT hơn 1 tháng cao hơn lợi ích chống huyết khối. Để được coi là HBR, bệnh nhân phải đáp ứng ít nhất một trong các tiêu chí sau: a) tuổi > 75; b) chỉ định lâm sàng để điều trị không dùng máu mẫn tính (ít nhất 6 tháng); c) tiền sử xuất huyết nghiêm trọng cần được chăm sóc y tế trong vòng 12 tháng sau khi thực hiện thủ thuật (chỉ định); d) tiền sử đột quỵ (đột quỵ máu cục bộ hoặc xuất huyết); e) suy giảm chức năng thận (creatinine $\geq$ 2,0 mg/dl) hoặc suy thận (phụ thuộc vào việc chạy thận); f) các tình trạng toàn thân liên quan đến tăng nguy cơ chảy máu (ví dụ rối loạn huyết học, bao gồm tiền sử hoặc tình trạng giảm tiểu cầu đang diễn ra được xác định là có số lượng tiểu cầu < 100.000/mm³, hoặc bất kỳ tình trạng rối loạn đông máu nào đã biết liên quan đến tăng nguy cơ chảy máu); g) thiếu máu với lượng hemoglobin < 11 g/dl. Các ống stent XIENCE được cấy ghép theo tiêu chuẩn chăm sóc tại cơ sở. Không có giới hạn chụp mạch chiểu dài thương tổn, nhưng ống stent XIENCE trong thử nghiệm chỉ được phép dài tối đa 38 mm. Theo dõi lâm sàng được thực hiện sau 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng.

Thử nghiệm XIENCE 28 bao gồm 58 địa điểm tại Hoa Kỳ và Canada (XIENCE 28 USA) và 52 địa điểm bên ngoài Hoa Kỳ (XIENCE 28 Global bao gồm các địa điểm ở Châu Âu và Châu Á). Tổng cộng có 1605 bệnh nhân có HBR đã trải qua PCI với ống stent XIENCE và đang điều trị DAPT (aspirin + chất ức chế thụ thể P2Y12) trong tháng đầu tiên (tối thiểu là 28 ngày) sau thủ thuật đầu tiên. Bệnh nhân được đánh giá là "khởi bệnh được 1 tháng" và đủ điều kiện để ngừng sử dụng P2Y12 sau 1 tháng và tiếp tục được đơn trị liệu bằng aspirin cho đến khi kết thúc nghiên cứu, nếu họ không có biến cố (không bị nhồi máu cơ tim, không phải tái thông mạch, không bị đột quỵ, hoặc không chắc chắn / có khả năng xảy ra huyết khối trong ống stent) và tuân thủ DAPT (đúng định nghĩa là không bị gián đoạn > 7 ngày liên tục) trong tháng đầu tiên sau thủ thuật.

Mục tiêu của thử nghiệm là cho thấy không có sự thua kém về tỷ lệ chỉ định giá chính của tất cả các ca tử vong hoặc tất cả các ca nhồi máu cơ tim (MI; ARC sau đối) trong khoảng thời gian từ 1 đến 6 tháng sau khi cấy ống stent XIENCE ở bệnh nhân HBR được điều trị bằng DAPT trong 1 tháng so với nhóm đối chứng trước đây, được điều trị bằng DAPT trong tối đa 12 tháng, sau khi phân tầng điểm xu hướng (PS). Phương pháp phân tầng PS được sử dụng để so sánh công bằng giữa XIENCE 28 và nhóm đối chứng trước đây XIENCE V USA (XV USA). Bệnh nhân thuộc nhóm XIENCE 28 và XV USA được chia thành năm tầng dựa trên PS tính toán từ các đặc điểm trong lần khám cơ bản của họ. Những bệnh nhân có PS giống nhau được chỉ định cùng một tầng. Sau đó, tỷ lệ biến cố được tính toán cho từng tầng. Tiêu chí đánh giá thủ cấp chính cho thủ tính ưu việt của DAPT 1 tháng đối với tình trạng xuất huyết nghiêm trọng (mức 2–5 theo Bleeding Academic Research Consortium [BARC]) trong khoảng thời gian từ 1 đến 6 tháng sau khi cấy ghép ống stent XIENCE ở bệnh nhân có HBR, so với nhóm đối chứng trước đây ở XV USA sau khi phân tầng PS.

Đặc điểm Bệnh nhân và Thương tổn trong Lần khám cơ bản ở những Bệnh nhân đã Khởi bệnh được 1 Tháng trong XIENCE 28

Trong số 1392 bệnh nhân khởi bệnh được 1 tháng, 32,5% là nữ giới và có độ tuổi trung bình là 76 tuổi. Về tiêu chí HBR, 68,2% từ 75 tuổi trở lên, 47,4% bị suy giảm chức năng thận, 44,4% đang điều trị thuốc chống đông đường uống, 10,4% có tiền sử đột quỵ, 3,3% có tiền sử xuất huyết nghiêm trọng, 14,5% bị thiếu máu và 2,3% bị giảm tiểu cầu. Các yếu tố nguy cơ có tỷ lệ hiện hành cao bao gồm tăng huyết áp (84,7%) và rối loạn lipid máu (67,5%). Về tình trạng tim, 34,1% bệnh nhân có hội chứng động mạch vành cấp tính (ACS) (bệnh nhồi máu cơ tim đoạn ST không chênh lệch [NSTEMI], hoặc đau thắt ngực không ổn định) và 65,9% có hội chứng động mạch vành mạn tính. Đa số bệnh nhân (80,3%) được điều trị một thương tổn và tổng chiều dài stent trung bình trên mỗi bệnh nhân là 27,2 ± 14,4 mm.

Phân tích Tiêu chí đánh giá Chính

Tiêu chí đánh giá chính đã được đáp ứng cho thấy ống stent XIENCE là sản phẩm an toàn đối với bệnh nhân HBR được điều trị bằng DAPT trong 1 tháng (tối thiểu là 28 ngày) sau PCI. Dựa trên số lượng bệnh nhân và tỷ lệ quan sát được ở mỗi tầng, kết quả cho thấy giá trị p không thấp hơn 0,0005, đáp ứng mức ý nghĩa được chỉ định trước là 0,025. Tỷ lệ phân tầng PS trung bình trong khoảng thời gian 1–6 tháng đối với tất cả các ca tử vong / MI ở bệnh nhân đã khởi bệnh được 1 tháng là 3,5% trong thử nghiệm XIENCE 28 so với 4,3% ở nhóm đối chứng trước đây trong thử nghiệm XV USA (Bảng 16.3-1). Điều này cho thấy tỷ lệ tổng hợp tất cả các ca tử vong / MI trong khoảng thời gian từ 1–6 tháng đối với phác đồ DAPT trong 1 tháng không thấp hơn so với phác đồ DAPT 12 tháng được khuyến nghị trong nhóm đối chứng trước đây.

Phân tích Tiêu chí đánh giá Thủ cấp Chính

Phương pháp phân tầng PS cũng được sử dụng để so sánh nhánh thử nghiệm XIENCE 28 với nhóm đối chứng trước đây đối với tiêu chí đánh giá tình trạng xuất huyết mức 2–5 theo BARC. Dựa trên số lượng bệnh nhân và tỷ lệ quan sát được ở mỗi tầng, kết quả cho thấy giá trị p vượt trội là 0,1888, không đáp ứng mức ý nghĩa được chỉ định trước là 0,025. Mặc dù không đáp ứng mức ý nghĩa, nhưng tỷ lệ phân tầng PS trung bình trong thời gian từ 1–6 tháng của tình trạng xuất huyết mức 2–5 theo BARC ở những bệnh nhân đã khởi bệnh được 1 tháng thấp hơn về số lượng ở XIENCE 28 so với nhóm đối chứng trước đây (4,9% so với 5,9%; Bảng 16.3-1).

Bảng 16.3-1: Kết quả theo Tiêu chí đánh giá Chính và Thủ cấp được Hỗ trợ – Tất cả các ca Tử vong / Tất cả các trường hợp MI và Xuất huyết mức 2–5 theo BARC trong khoảng thời gian từ 1–6 Tháng ở những Bệnh nhân đã Khởi bệnh được 1 Tháng

	XIENCE 28 Bệnh nhân đã Khởi bệnh được 1 Tháng (N = 1392)	XIENCE V USA Bệnh nhân đã Khởi bệnh được 1 Tháng (N = 1411)	Giá trị p
Tất cả các ca Tử vong / Tất cả các ca MI	3,5%	4,3%	0,0005*
Xuất huyết mức 2–5 theo BARC	4,9%	5,9%	0,1888**

* Giá trị p không kém hơn; tỷ suất không kém hơn và mức ý nghĩa một phía lần lượt là 2,5% và 0,025.

** Giá trị p vượt trội; mức ý nghĩa vượt trội là 0,025.

Các Tiêu chí đánh giá Thủ cấp Khác

Các tiêu chí đánh giá thủ cấp khác được phân tích trong XIENCE 28 bao gồm tình trạng xuất huyết mức 3–5 theo BARC và huyết khối trong ống stent trong khoảng thời gian từ 1–6 tháng ở những bệnh nhân đã khởi bệnh được 1 tháng.

Mặc dù không được chỉ định trước, nhưng phương pháp phân tầng PS đã được sử dụng để so sánh công bằng tỷ lệ xuất huyết mức 3–5 theo BARC giữa XIENCE 28 và nhóm đối chứng trước đây XV USA. Phân tích này cho thấy tình trạng xuất huyết có chiều hướng cải thiện khi dùng DAPT trong 1 tháng, so với DAPT trong 12 tháng. Tỷ lệ phân tầng PS trung bình trong khoảng thời gian từ 1–6 tháng đối với tình trạng xuất huyết mức 3–5 theo BARC ở những bệnh nhân đã khởi bệnh được 1 tháng, thấp hơn đáng kể ở XIENCE 28 so với nhóm đối chứng trước đây (2,2% so với 4,5%; Bảng 16.3-2).

Bảng 16.3-2: Phân tích Phân tầng theo PS về tình trạng Xuất huyết mức 3–5 theo BARC trong khoảng thời gian từ 1–6 Tháng ở những Bệnh nhân đã Khởi bệnh được 1 Tháng

	XIENCE 28 Bệnh nhân đã Khởi bệnh được 1 Tháng (N = 1392)	XIENCE V USA Bệnh nhân đã Khởi bệnh được 1 Tháng (N = 1411)	Giá trị p*
Xuất huyết mức 3–5 theo BARC (tỷ lệ phân tầng PS trung bình)	2,2%	4,5%	0,0156

* Giá trị p vượt trội; mức ý nghĩa vượt trội là 0,025. Phân tích Ad-hoc.

Tỷ lệ huyết khối trong ống stent chắc chắn / có khả năng xảy ra sau khi phân tầng không theo PS trong khoảng thời gian từ 1–6 tháng, ở những bệnh nhân đã khởi bệnh được 1 tháng, là 0,3% ở cả XIENCE 28 và nhóm đối chứng trước đây (Bảng 16.3-3).

Bảng 16.3-3: Huyết khối trong Ống stent trong khoảng thời gian từ 1–6 Tháng ở những Bệnh nhân đã Khởi bệnh được 1 Tháng (Phân tầng Không theo PS)

	XIENCE 28 Bệnh nhân đã Khởi bệnh được 1 Tháng (N = 1392)	XIENCE V USA Bệnh nhân đã Khởi bệnh được 1 Tháng (N = 1411)
Chắc chắn / Có khả năng có huyết khối trong ống stent theo ARC	0,3%	0,3%

17.0 CÁCH SỬ DỤNG

Vỏ trong – Dung cụ này được tiệt trùng bằng khí ethylene oxide. Không có tác nhân gây sốt. Không được sử dụng nếu bao bì bị mở ra hoặc bị hỏng.

Không sử dụng lại dụng cụ dùng một lần này cho bệnh nhân khác, vì dụng cụ này không được thiết kế để vận hành như dự kiến sau lần sử dụng đầu tiên. Những thay đổi về đặc tính cơ học, vật lý và / hoặc hóa học khi sử dụng nhiều lần, vệ sinh và / hoặc tái tiệt trùng có thể ảnh hưởng đến tính toàn vẹn của thiết kế và / hoặc vật liệu, dẫn đến nhiễm bẩn do các khoảng trống và / hoặc khe hở hẹp và làm giảm độ an toàn và / hoặc hiệu quả hoạt động của thiết bị. Không có nhân bản đầu có thể dẫn đến sử dụng sai và mất tính vô trùng truy xuất nguồn gốc. Không có bao bì ban đầu có thể dẫn đến hỏng dụng cụ, mất tính vô trùng và nguy cơ gây tổn thương cho bệnh nhân và / hoặc người dùng.

Các bộ phận – Một (1) Hệ thống Stent Động mạch vành có Phủ thuốc Everolimus XIENCE PRO™ S.

Bảo quản – Bảo quản ở nơi khô ráo, tối và thoáng mát Tránh ánh sáng. Không lấy hệ thống ra khỏi hộp các-tông cho đến khi sẵn sàng sử dụng. Bảo quản ở nhiệt độ 25°C (77°F); cho phép thay đổi trong khoảng 15–30°C (59–86°F).



Abbott Medical

3200 Lakeside Drive
Santa Clara, CA 95054 USA

CUSTOMER SERVICE

TEL: (800) 227-9902
FAX: (800) 601-8874
Outside USA TEL: +1 951-914-4669
Outside USA FAX: +1 951-914-2531



Abbott Vascular International BVBA

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



Abbott Medical UK Limited

Elder House
Central Boulevard
Blythe Valley Business Park
Solihull B90 8AJ
United Kingdom

