

受理号：JQZ2300198

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：钴铬合金依维莫司洗脱冠脉支架系统

产品英文（原文）名称：XIENCE Skypoint Everolimus
Eluting Coronary Stent System

产品管理类别：第三类

申请人名称：Abbott Medical 雅培医疗器械

国家药品监督管理局

医疗器械技术审评中心

目 录

基本信息.....	3
一、申请人名称.....	3
二、申请人住所.....	3
三、生产地址.....	3
技术审评概述.....	4
一、产品概述.....	4
二、临床前研究概述.....	5
三、临床评价概述.....	10
四、产品受益风险判定.....	10
综合评价意见.....	31

基本信息

一、申请人名称

Abbott Medical 雅培医疗器械

二、申请人住所

3200 Lakeside Drive, Santa Clara, California 95054 USA

三、生产地址

Cashel Road, Clonmel, Tipperary, Ireland

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品由预装的药物支架和快速交换型球囊扩张导管输送系统组成。金属支架由 L-605 钴铬合金制成，支架的涂层材料为聚甲基丙烯酸正丁酯 (PBMA)，药物涂层由依维莫司和偏氟乙烯-六氟丙烯 (PVDF-HFP) 共聚物组成，依维莫司剂量为 $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。输送系统由头端、球囊、不透射线标记、外构件、内构件、海波管、应力消除件和座组成，远端外表面涂覆亲水涂层。产品采用环氧乙烷灭菌。一次性使用。货架有效期 3 年。

(二) 产品适用范围

该产品适用于改善因散在的原发性自体冠状动脉病变所致的症状性缺血性心脏病患者的冠状动脉管腔直径，治疗的病变长度应小于标称支架长度 (8mm、12mm、15mm、18mm、23mm、28mm、33mm 或 38mm)，同时参照血管直径 $\geq 2.25\text{mm}$ 且 $\leq 4.25\text{mm}$ 。

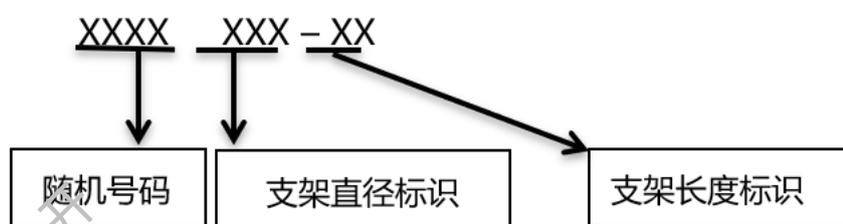
(三) 型号/规格

表 1 产品规格型号列表

1800225-08	1800250-08	1800275-08	1800300-08
1800225-12	1800250-12	1800275-12	1800300-12
1800225-15	1800250-15	1800275-15	1800300-15
1800225-18	1800250-18	1800275-18	1800300-18

1800225-23	1800250-23	1800275-23	1800300-23
1800225-28	1800250-28	1800275-28	1800300-28
/	1800250-33	1800275-33	1800300-33
/	1800250-38	1800275-38	1800300-38
1800325-08	1800350-08	1800400-08	/
1800325-12	1800350-12	1800400-12	/
1800325-15	1800350-15	1800400-15	/
1800325-18	1800350-18	1800400-18	/
1800325-23	1800350-23	1800400-23	/
1800325-28	1800350-28	1800400-28	/
1800325-33	1800350-33	1800400-33	/
1800325-38	1800350-38	1800400-38	/

型号/规格划分说明：



(四) 工作原理

XIENCE Skypoint 是一种支架是一种球囊扩张式、依维莫司涂层、L-605 钴铬合金支架，通过 RX 输送导管，将支架推进至治疗区域。到达治疗区域后，穿过病变放置支架并通过球囊扩张展开支架，以改善因散在的原发性自体冠状动脉病变所致的症状性缺血性心脏病患者的冠状动脉管腔直径。作用方式是机械打开狭窄血管（新生病变或再狭窄血管）。

二、临床前研究概述

(一) 产品性能研究

1. 产品技术要求研究

产品技术要求研究项目如表 2 所示。

表 2 产品技术要求研究摘要

序号	测试项目	验证结论
物理性能		
支架		
1	外观	合格
2	尺寸	合格
3	最大截面尺寸	合格
4	支架扩张均匀性	合格
5	支架长度变化率	合格
6	支架径向回缩率	合格
7	金属表面覆盖率	合格
8	抗挤压性能	合格
9	支架涂层牢固度	合格
输送系统		
10	外表面	合格
11	导管尺寸	合格
12	耐腐蚀性	合格
13	峰值拉力	合格
14	无泄漏	合格
15	座	合格
16	末端头端	合格
17	导丝通过性	合格
18	球囊工作长度	合格
19	球囊充压时间	合格
20	球囊卸压时间	合格
21	球囊的爆破压力	合格
22	球囊疲劳；充起时无泄漏和损坏	合格
支架与输送系统		
23	推送性	合格
24	追踪性	合格
25	移除力	合格
26	“狗骨头”效应	合格
27	扭转性	合格
28	喇叭口效应	合格
29	柔顺性	合格
30	支架直径与球囊充盈压力的关系	合格

化学性能		
31	环氧乙烷残留量	合格
输送系统的化学性能		
32	可萃取金属含量	合格
33	酸碱度	合格
34	还原物质	合格
35	蒸发残渣	合格
36	紫外吸光度	合格
药物洗脱支架的化学性能		
37	耐腐蚀性	合格
38	药物 Everolimus 的鉴别和总含量	合格
39	残留溶剂	合格
40	药物 Everolimus 的释放量	合格
41	无菌	合格
42	细菌内毒素	合格

2. 产品性能评价

针对产品各部件性能开展验证，项目包括：（1）支架系统：移除力、狗骨头效应、扭转性、喇叭口效应、柔顺性、支架直径与充盈压力的关系、模拟使用（包括座、推送性、追踪性、回撤性）；（2）支架：外观、尺寸（厚度、内径、长度、最大截面）、扩张均匀性、长度变化率、径向回缩率、金属表面覆盖率、射线可探测性、抗挤压性能、涂层牢固度、金属成分、显微结构、耐腐蚀性、药物鉴别和含量、丙酮和环己酮残留量、药物释放、含量均匀度、杂质和总降解产物、BHT 含量、涂层完整性、疲劳耐久性、有限元分析、MRI 兼容性；（3）输送系统：外表面（末端头端）、尺寸（导管长度、外径）、耐腐蚀性、峰值拉力、导丝通过性、水合性、球囊长度、充压和卸压时间、射线可探测性、球囊爆破

压（无泄漏）、球囊疲劳、管腔塌陷、导引导管兼容性、亲水涂层性能（牢固度、摩擦系数）。结果表明产品符合设计输入要求。

（二）生物相容性

钴铬合金依维莫司洗脱冠脉支架系统包含药物洗脱支架和快速交换性输送系统两部分，其中药物洗脱支架为植入器械，与循环血液长期接触；输送系统为外部接入器械，与循环血液短期接触。申请人按照 GB/T 16886 系列标准内容对植入器械及外部接入器械分别进行了生物相容性评价，产品的生物相容性风险可接受，具体评价项目详见表 3。

表 3 生物相容性评价项目表

评价项目	支架	输送系统
细胞毒性	✓	✓
致敏反应	✓	✓
刺激或皮内反应	✓	✓
材料介导的致热性	✓	✓
急性全身毒性	✓	✓
亚急性全身毒性	✓	NA
亚慢性全身毒性	✓	NA
慢性毒性	NA	NA
植入反应	✓	NA
遗传毒性	✓	NA
致癌性	✓	NA
溶血	✓	✓
凝血	✓	✓
血小板激活	NA	✓
补体	✓	✓
血液学	NA	✓
血栓形成	✓	✓

(三) 灭菌

该产品采用环氧乙烷灭菌，无菌状态提供。申请人提供了灭菌确认报告，证明无菌保证水平为 10^{-6} ，EO 残留量和 ECH 残留量满足 GB/T 16886.7 的要求。

(四) 产品有效期和包装

该产品货架有效期 3 年。申请人提交了前代产品的货架有效期验证报告以及货架有效期等同性评估报告，包括产品稳定性、包装完整性和运输模拟验证资料。两者支架材料和工艺未发生变化，输送系统的差异经评价后不影响货架有效期，包装无变化。申请人提交的稳定性研究资料可支持产品 3 年货架有效期。

(五) 动物试验研究

申请人沿用了前代已批准上市产品 XIENCE V，XIENCE Prime 和 XIENCE Sierra 的动物研究，在猪动物模型（28 天、90 天、180 天、1 年和 2 年）上开展了综合系列的动物研究以证明支架的体内安全性，并评估体内药代动力学。此外，在家兔髂动脉中进行了补充安全性研究，用于评价血管反应和全身安全性。这些体内研究证明了支架系统的血管和全身安全性。

长达 300 天的体内药代动力学研究证明了两种支架之间的生物等效药物释放特征。研究还证明了药物在动脉组织中有效输送并达到治疗浓度，低水平的药物分布到远端动脉区

域和植入支架动脉下方的心肌。标称剂量 PK 研究及最大剂量 PK 和安全性研究证明了全身安全性。体内安全性研究证明了支架的全身和血管安全性。

动物试验结果表明，产品达到预期设计要求。

三、临床评价概述

该产品采用同品种路径进行临床评价，选取同公司已上市产品 XIENCE Sierra(注册证编号:国械注进 20193130313)作为同品种产品进行临床评价。与同品种产品在适用范围(适应证、适用人群、适用部位、与人体接触的方式和时间、疾病的严重程度和阶段、使用条件、使用方法、禁忌证、警告及预防措施等)、工作原理、器械设计特征、材料、结构组成、型号规格、产品性能及其他关键技术特征、生物学特性等方面进行了比对，显示两者在参照血管直径(增加 4.25mm)方面存在差异。针对差异，申请人提交了台架试验、有限元分析和同品种器械的动物试验，此外还提交了申报产品及同品种产品境外临床数据。

综上，申请人提供的临床评价资料符合目前的临床审评要求。

四、产品受益风险判定

该产品临床使用为适用人群带来的主要受益为改善因散在的原发性自体冠状动脉病变所致的症状性缺血性心脏病患者的冠状动脉管腔直径。

根据申请人提供的申报资料，经综合评价，在目前认知水平上，认为该产品的上市为适用人群带来的受益大于风险。为保证用械安全，基于对主要剩余风险的规避，需在说明书中提示以下信息。

(一) 产品适用范围

该产品适用于改善因散在的原发性自体冠状动脉病变所致的症状性缺血性心脏病患者的冠状动脉管腔直径，治疗的病变长度应小于标称支架长度(8mm、12mm、15mm、18mm、23mm、28mm、33mm 或 38mm)，同时参照血管直径 ≥ 2.25 mm 且 ≤ 4.25 mm。

(二) 警告及注意事项

1. 警告

(1) XIENCE Skypoint™ 钴铬合金依维莫司洗脱冠脉支架和输送系统仅供一次性使用。切勿重复使用、重复加工或重复灭菌。注意包装上的产品“有效期”。重复使用、重复加工或重复灭菌可能会损害器械和/或输送系统的结构完整性和/或导致器械失效，进而导致患者受伤、患病或死亡。重复使用、重复加工或重复灭菌还有可能造成器械污染的风险，和/或导致患者感染或交叉感染，包括但不限于传染病在患者之间传播。器械和/或输送系统污染可能导致患者受伤、患病或死亡。

(2) 术后应进行抗血小板治疗（参见第 14.1 节“个体化

治疗”）。

(3) 产品不得用于推荐的抗血小板治疗依从性不高的患者。

(4) 因为使用本器械可能引起支架内血栓、血管并发症和/或出血事件相关风险，所以选择患者需要明智且谨慎。

(5) 不建议治疗病变会妨碍血管成形球囊完全充盈的患者。

(6) XIENCE Skypoint 钴铬合金依维莫司洗脱冠脉支架在整个植入支架长度上涂有依维莫司和聚合物涂层。

(7) 器械的远端和中间部分、头端以及球囊的锥体涂有 HYDROCOAT™ 亲水涂层。

2. 注意事项

(1) 支架操作

- 必须在能够实施紧急冠状动脉搭桥手术 (CABG) 的中心植入支架。
- 箔袋并非无菌屏障。箔袋内的内层顶头袋 (包装袋) 为无菌屏障。只有内包装袋中的内容物才是无菌的。内包装袋的外表面不是无菌的。
- 为了确定无菌性得到保持，在使用前确保内包装无菌屏障未打开或损坏。
- 输送和展开支架及取出球囊期间应小心控制导引导管头端。在取出支架输送系统以前，通过透视目视验

证球囊完全回缩，避免导引导管移动进入血管，进而损坏动脉。

- 必须特别小心以避免操作或以任何方式破坏球囊上的支架。这一点在从包装内取出导管、沿导丝置入和通过旋转止血阀适配器和导引导管座推进期间尤为重要。
- 不得操纵、触碰或操作支架，因为这可能导致涂层损坏、污染或支架在输送球囊内移位。
- 避免用干纱布擦拭器械或过度擦拭器械，因为这可能会损坏器械涂层。
- 避免使用酒精、抗菌溶液或其他溶剂对器械进行预处理，因为这可能会造成涂层发生不可预测的变化，从而可能影响器械的安全性和性能。
- 避免浸泡 XIENCE Skypoint™ 钴铬合金依维莫司洗脱冠脉支架。请参见“导丝腔冲洗”中的说明。
- 仅可使用适当的球囊充盈介质。不得使用空气或任何气体介质充盈球囊，因为这会导致扩张不均匀和难以展开支架。如果使用气体介质导致球囊破裂，则可能会引起空气栓塞和/或血管损伤。
- 使用后，应对该器械及其附件和包装进行适当的分类处理（例如：生物危害物、尖锐物、非危险废物等），并按照研究机构规程和适用的法律法规谨慎处置。

(2) 支架植入

- 使用内腔尺寸可容纳支架输送系统的导引导管。
- 除非在指导下，否则不得在支架展开以前准备或预扩张输送系统。使用“输送系统准备”所述的球囊排气技术。
- 在进行预扩张时，应使用适当的球囊尺寸。无法这样做可能增大支架植入的难度并引起手术并发症。
- 应根据患者和病变特征决定是否使用适当尺寸的球囊对病变进行预扩张。现实环境中，对于长达 28 mm 的器械，在不那么复杂的冠脉病变中使用同品种器械进行直接支架置入术与预扩张后再进行支架置入术的有效性和安全性相同。如果进行预扩张，则需通过 PTCA 球囊限制预扩张的长度，以免造成的血管损伤区域超出植入支架的边界。
- 当将输送系统输送入血管内时，不得向输送系统施加负压。这可能导致支架在球囊上移位。
- 请勿扭转导管超过一整圈。
- 植入支架可能导致支架远端和/或近端血管夹层，可能导致血管急性闭塞或完全闭塞，需要再次干预（CABG 手术、进一步扩张、置入其他支架等）。
- 未扩张支架仅可回撤至导引导管内一次。一旦拉回到导引导管中，未扩张支架就不得再推入动脉。其后不

得在导引导管远端移动或移出，因为在回撤至导引导管内时可能导致支架损坏或移位。

- 如果在取出未展开的冠脉支架系统期间遇到任何阻力，请参考“支架/系统取出”中提供的步骤。
- 如果支架在血管中的位置不当，请勿扩张支架。
- 用于展开支架的系统的充盈球囊直径应近似于血管直径。支架尺寸过大会导致血管破裂。为确保支架完全扩张，球囊应充盈至最小标称压力。
- 不得超过产品标签标示的额定爆破压（RBP）。在充盈期间监测球囊压力。使用高于产品标签规定的压力可能导致球囊破裂，进而可能造成内膜损伤和夹层。尽管支架输送系统的球囊强度足以扩张支架而不发生破裂，但在支架远端和支架完全扩张之前的球囊圆周撕裂可能导致球囊钩在支架上，需要通过外科手术取出。如果球囊破裂，应撤回球囊，必要时沿导丝交换一根新的扩张导管，以完成支架扩张。
- 不得在“扩张步骤”中指示的限值外扩张支架。
- 当进行后扩张时，应使用非顺应性球囊在高压下进行。
- 支架扩张不足可能导致支架移动。务必谨慎选择尺寸适当的支架，以确保支架在球囊回缩时完全接触动脉壁。应尽力确保支架不会出现扩张不足的情况。参考

“临床医师使用信息”。

- 置入支架可能影响侧支通畅性。
- 支架回撤方法（使用其他导丝、圈套器和/或镊子）可能对冠状血管和/或血管入路部位造成附加创伤。并发症可能包括出血、血肿或假性动脉瘤。
- 当治疗相同血管内的多个病变时，应先在远端病变处行支架术后再在近端病变处行支架术。以这种顺序行支架置入术避免了在置入远端支架期间跨过近端支架，降低了近端支架损坏或移位的概率。
- 确保植入支架的区域覆盖整个病变/夹层部位，且支架之间不存在间隙。
- 当需要使用多枚药物洗脱支架时，只能使用成分相似的支架材料（如钴铬支架基质和药物洗脱聚合物涂层相同的 XIENCE™ 钴铬合金依维莫司洗脱冠脉支架系统）。尚未评价与其他药物洗脱支架或涂层支架的潜在相互作用，所以应避免使用这类支架。尽管将 L-605 钴铬合金支架和 316L 不锈钢合金支架配合使用的体外腐蚀试验显示不会增强腐蚀，但是置入多枚不同金属支架且相互接触可能增大体内腐蚀的概率。
- 患者暴露于药物和聚合物的程度与植入的支架数量直接相关。根据要治疗的血管数量和病变长度，患者最多可植入 4 枚 XIENCE Skypoint 钴铬合金依维莫司

洗脱冠脉支架或 XIENCE 系列的其他 ≤ 38 mm 的钴铬合金依维莫司洗脱冠脉支架（即 XIENCE V™、XIENCE PRIME™、XIENCE Xpedition™、XIENCE Alpine™和 XIENCE Sierra™）。接受紧急支架置入术的患者将植入 XIENCE 系列的其他支架。使用多枚 XIENCE 系列支架会让患者接收更多的药物和聚合物。

- 对于靶病变既往接受过近距离放射治疗或使用 XIENCE Skypoint 支架行近距离放射治疗以治疗部位再狭窄的患者，XIENCE Skypoint 支架的安全性和有效性尚未得到确定。血管近距离放射治疗和植入的 XIENCE Skypoint 支架均可改变动脉血管重构。这两种治疗对动脉血管重构的潜在组合影响尚不清楚。

（3）与其他步骤配合使用

尽管复杂病变的血管准备可能要使用多种机械经皮斑块旋切器械，但是 XIENCE Skypoint 支架与机械经皮斑块旋切器械（定向经皮斑块旋切导管、旋转式经皮斑块旋切导管）或激光血管成形导管配合使用的安全性和有效性尚未在临床试验中确定。

（4）支架/系统的取出

在展开支架以前取出支架输送系统

如果在展开前需要取出支架系统，则要确保导引导管与

支架输送系统同轴，小心将支架输送系统撤出至导引导管。如果将支架撤出至导引导管时感觉到异常阻力，则支架输送系统和导引导管应作为整体取出。这应在透视直视下完成。

从展开的支架内撤出支架输送系统/后扩张球囊

1) 使用充盈装置施加负压以回缩球囊。与较小且较短球囊相比，较大且较长球囊的回缩将需要更长时间（最多 30 秒）。在荧光透视下确认球囊回缩，并等待 10-15 秒。

2) 将充盈装置设置为“负压”或“中性压力”。

3) 稳定导引导管位置并锚定到位。使导丝横跨支架段。

4) 在缓慢稳定的压力下轻轻取出支架输送系统/后扩张球囊。

5) 拧紧旋转止血阀。

注：

1) 如果在导管撤出展开的支架期间遇到阻力，则根据以下步骤改善球囊重新折叠：

①再次充盈球囊至标称压力，回缩并将压力变更为中性压力。

②重复上述步骤 1-5。

2) 从展开的支架内成功地撤出球囊后，如果在撤出支架输送系统或后扩张球囊至导引导管期间遇到任何阻力，则将整个系统作为整体取出。

①未遵守这些步骤和/或向输送系统施加的力过大可能

造成支架和/或输送系统组件丢失或损坏。

- ②如果保持导丝位置便于后续进入动脉/病变，可将导丝留在原位并取出所有其他系统组件。

(5) 植入后

- 如果导丝、球囊、输送系统或成像导管需要跨过新展开的支架，注意避免破坏支架几何形状。
- 后续再狭窄可能需要再次扩张含有支架的动脉节段。再次扩张支架的长期结局目前尚不明确。
- 如果患者需要进行影像学检查，参见第 10.10 节“磁共振成像（MRI）安全性信息”。

(6) 在特殊人群中的使用

1) 妊娠期

- 妊娠期 C 类用药：请参见“妊娠期”。尚无对孕妇进行充分的依维莫司或 XIENCE Skypoint 支架相关的研究。尚未研究对胎儿发育的影响。
- 本产品尚未在孕妇或备孕男性中试验。
- XIENCE Skypoint 支架只有在支架的潜在受益超过潜在风险的前提下才能用于孕妇。

2) 哺乳期

目前尚不清楚依维莫司是否会进入母乳中。考虑到支架对母亲的重要性，在植入支架以前应决定是否终止哺乳。

3) 儿科使用

XIENCE Skypoint 支架在儿科患者中的安全性和有效性尚未确定。

(7) 药物相互作用

1) 与药物或其他物质的相互作用

依维莫司在肝脏中被细胞色素 P4503A4 (CYP3A4) 广泛代谢,在一定程度上在肠壁中代谢,并且是反向转运蛋白 P-糖蛋白 (PgP) 的底物。因此,依维莫司的吸收和随后的消除可能受到也会影响 CYP3A4 和 PgP 途径的药物的影响。已知有几种药物会影响依维莫司代谢,也可能发生其他药物相互作用。因为暴露于 XIENCE Skypoint 支架洗脱的依维莫司量有限,还未对该支架进行正式的药物相互作用研究。因此,当决定将 XIENCE Skypoint 支架置入正在服用已知与依维莫司存在相互作用药物的患者的体内或决定对近期置入 XIENCE Skypoint 支架的患者开始这类药物治疗时,需要适当考虑全身和血管壁局部药物相互作用的可能性。

当依维莫司作为口服药处方时,可能与以下药物或食物发生相互作用,包括但不限于:

- CYP3A4/P-糖蛋白同工酶抑制剂
 - 抗真菌剂(如氟康唑、酮康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、伏立康唑)
 - 大环内脂类抗菌素(如红霉素、克拉霉素、泰利霉素)
 - 钙通道阻滞剂(如维拉帕米、尼卡地平、地尔硫卓)

蛋白酶抑制剂（如利托那韦、阿扎那韦、沙奎那韦、地瑞纳韦、茚地那韦、奈非那韦、安普那韦、福沙那韦）

- 其他（如环孢霉素、奈法唑酮、西沙必利、甲氧氯普胺、溴麦角环肽、西咪替丁、达那唑、西地那非、特非那定、阿司咪唑、葡萄柚/葡萄柚汁、地高辛）
- CYP3A4/P-糖蛋白同工酶诱导剂
- 抗生素（如利福平、利福布汀、环丙沙星、氧氟沙星）
- 抗痉挛药（如卡马西平、苯巴比妥、苯妥英）
- 非核苷逆转录酶抑制剂（如依法韦仑、奈韦拉平）
- 糖皮质激素（如地塞米松、强的松、泼尼松龙）
- HMGCoA 还原酶抑制剂（例如辛伐他汀、洛伐他汀）
- 其他（如贯叶连翘）

更多药物相互作用信息，请参考最新依维莫司药物标签。

2) 免疫抑制可能性

依维莫司是 XIENCE Skypoint 支架的活性成分，是一种免疫抑制剂。在 SPIRIT 和 XIENCE Skypoint 支架系列的临床试验中未观察到免疫抑制。然而，对于同时植入几枚 XIENCE Skypoint 支架的患者，依维莫司全身浓度可能暂时接近于免疫抑制水平，尤其是同时患有肝功能不全或服用抑制 CYP3A4 或 P-糖蛋白的药物的患者。因此，使用其他免疫抑制剂或存在免疫抑制风险的患者应加以考虑。

3) 脂质升高可能性

肾移植和晚期肾细胞癌患者口服依维莫司会导致血清胆固醇和甘油三酯水平升高，有时需要治疗。从剂量方面来看，无论是以低剂量还是以高剂量，延长口服治疗均发现该影响。当根据适应症使用时，暴露于 XIENCE Skypoint 支架获得的全身依维莫司浓度预计显著低于移植患者通常获得的暴露浓度。在 SPIRIT 和 XIENCE 系列的临床试验中未观察到血清胆固醇和甘油三酯水平升高。口服依维莫司结合环孢霉素会使血清胆固醇和甘油三酯水平升高。

4) 妊娠期

妊娠期 C 类用药：还未对孕妇进行充分的依维莫司或 XIENCE Skypoint 支架相关的研究。

尚未研究对胎儿发育的影响¹。相似支架 XIENCE V 对产前和产后大鼠发育的影响与对照组无差异（请参见“致癌性、遗传毒性和生殖毒性”）。当动物口服剂量为 0.1 mg/kg 或以上时，依维莫司具有生殖毒性影响，包括胚胎毒性和胎儿毒性。

建议在植入 XIENCE Skypoint 支架前和植入后一年进行有效避孕。尽管没有禁忌证，但是风险和对生殖的影响尚不清楚。

5) 哺乳期

目前尚不清楚依维莫司是否会进入母乳中。依维莫司在婴儿中的药代动力学和安全性尚未确定。因此，应提醒哺乳

期女性有关依维莫司对哺乳期婴儿的潜在严重不良反应。在植入 XIENCE Skypoint 支架以前，应决定是否终止哺乳或进行替代手术。

(8) 致癌性、遗传毒性和生殖毒性

尚未评价 XIENCE Skypoint 支架的致癌性、遗传毒性和生殖毒性；但是，使用相似的 XIENCE V 支架进行了长期致癌性和畸形学研究。由于相似的支架设计、输送系统材料和完全相同的支架涂层技术，XIENCE V 支架的试验结果（如下所述）适用于 XIENCE Skypoint 钴铬合金依维莫司洗脱冠脉支架系统的支架。进行了一项为期 26 周的致癌性研究，以评价 XIENCE V 支架皮下植入转基因小鼠体内后的致癌可能性。在研究过程中，没有任何异常临床观察结果表明试验组（XIENCE V 支架）具有致癌作用。与阴性对照组相比，试验组未显示肿瘤病变发生率升高。但是，与试验组或阴性对照组相比，阳性对照组和实验阳性对照组显示出肿瘤病变发生率明显升高。基于本研究的结果，当在转基因小鼠体内植入 26 周时，XIENCE V 支架似乎没有致癌性。

对 XIENCE V 支架在哺乳动物细胞和细菌中的遗传毒性进行了研究。这些研究包括细菌基因突变（Ames 试验）、哺乳动物细胞基因突变（染色体畸变）、哺乳动物细胞诱裂性试验和哺乳动物红细胞微核试验。根据这些研究的结果，XIENCE V 支架没有遗传毒性。

此外,在雌性 Sprague-Dawley 大鼠中进行了生殖毒性(畸形学)研究。XIENCE V 支架不影响雌性 Sprague-Dawley 大鼠的生育力或生殖能力。供试品(XIENCE V 支架)与对照系统在接受评价的任何参数方面均没有统计学差异。供试品对窝产仔数没有影响,并且未导致子宫内死亡率升高。此外,XIENCE V 支架在该研究中未对后代造成任何生殖毒性。

(9) 限用物质

该器械的一个或多个组件含有以下被定义为 CMR 1B 的物质,浓度高于 0.1% (重量比): 钴; 化学文摘社 (CAS) 编号 7440-48-4; EC 编号 231-158-0。

目前的科学证据表明,由钴合金和含钴不锈钢合金制造的医疗器械不会导致患癌或不良生殖影响风险增加。

(10) 磁共振成像 (MRI) 安全性信息

非临床试验证明,长达 91 mm 的单枚和重叠 XIENCE Skypoint 支架结构为 MR 特定条件安全。植入本器械的患者可在下列条件下进行安全扫描:

- 静磁场强度为 1.5T 或 3T
- 最大梯度转换率为每个轴向 200T/m/s
- 最大空间梯度磁场为 3000G/cm (30 T/m)
- 报告的最大 MR 系统全身平均比吸收率 (SAR) 为 2.0 W/kg (正常工作模式)

在上述扫描条件下连续扫描 15 分钟后,预计 XIENCE

Skypoint 支架产生的最大温升小于 4.8℃。

在非临床试验中，当使用梯度回波脉冲序列或自旋回波脉冲序列和 3T MRI 系统进行成像时，器械所致的图像伪影与 XIENCE Skypoint 支架的距离约为 5mm。

在该 MRI 环境下，XIENCE Skypoint 支架不会移位。尚未在场强大于 3T 的条件下进行非临床试验来评价支架移位或致热。XIENCE Skypoint 支架植入后，可立即在 1.5T 和 3T 下进行 MRI。

（三）禁忌证

XIENCE Skypoint™ 钴铬合金依维莫司洗脱冠脉支架禁忌用于：

- 1.对依维莫司或结构上相关的化合物存在超敏反应或禁忌证的患者，或已知对支架成分（钴、铬、镍、钨、甲基丙烯酸聚合物、含氟聚合物）或造影剂存在超敏反应的患者。
- 2.对手术抗凝或术后抗血小板治疗不耐受的患者，包括过敏或超敏反应。

（四）其他

可能与 PCI 治疗手术和在自体冠脉中使用支架的相关不良事件包括但不限于以下：

- 1.对乳胶、造影剂、麻醉剂、器械材料（钴、铬、镍、钨、甲基丙烯酸聚合物和含氟聚合物）的过敏反应或超敏反应，以及对依维莫司、抗凝或抗血小板药物的药物反应

2.可能需要输血或血管修复的血管穿刺并发症，包括：

- 导管部位反应
- 出血（瘀斑、渗出、血肿、出血、腹膜后出血）
- 动静脉瘘、假性动脉瘤、动脉瘤、夹层、穿孔/破裂
- 栓塞（空气、组织、斑块、血栓形成性材料或器械）
- 外周神经损伤
- 外周局部缺血

3.可能需要额外介入的冠脉并发症，包括：

- 完全闭塞或急性闭塞
- 动静脉瘘、假性动脉瘤、动脉瘤、夹层、穿孔/破裂
组织脱垂/斑块移位
- 栓塞（空气、组织、斑块、血栓形成性材料或器械）
冠脉或支架内血栓形成（急性、亚急性、晚期、极晚期）
- 狭窄或再狭窄

4.可能需要额外介入的心包并发症，包括：

- 心包填塞
- 心包积液
- 心包炎

5.心律失常，包括：非特异性、传导障碍、房性和室性
心律失常

6.心脏缺血性疾病，包括：

- 心肌缺血
- 心肌梗死（包括急性）
- 冠状动脉痉挛
- 不稳定型或稳定型心绞痛

7. 卒中/脑血管意外（CVA）和短暂性脑缺血发作（TIA）

8. 系统器官衰竭：

- 心跳呼吸停止
- 心力衰竭
- 心肺衰竭（包括肺水肿）
- 肾功能不全/衰竭
- 休克

9. 出血

10. 血细胞障碍（包括肝素诱导的血小板减少[HIT]）

11. 低血压/高血压

12. 感染

13. 恶心和呕吐

14. 心悸、头晕和晕厥

15. 胸痛

16. 发烧

17. 疼痛

18. 死亡

每日口服依维莫司 1.5mg-10mg 的相关不良事件见产品

特征汇总 (SmPC) 和药物标签。下述风险包括依维莫司标签/SmPC 的禁忌证、警告和注意事项章节指出的心脏病人群和/或因不同适应症口服依维莫司的临床试验中发生率 $\geq 10\%$ 的预期不良事件。更多详细信息和发生率更低不良事件请参考药物 SmPC 和标签:

- 腹痛
- 贫血
- 血管性水肿 (伴随使用血管紧张素转换酶[ACE]抑制剂的风险更高)
- 动脉血栓形成事件
- 出血和凝血障碍 (包括溶血性尿毒综合征[HUS]、血栓性血小板减少性紫癜[TTP]和血栓性微血管病-伴随使用环孢霉素的更高风险)
- 便秘
- 咳嗽
- 糖尿病
- 腹泻
- 呼吸困难
- 胚胎-胎儿毒性
- 红斑
- 红皮病
- 头疼

- 肝动脉血栓形成（HAT）
- 肝脏病变（包括肝炎和黄疸）
- 依维莫司活性物质或其他雷帕霉素衍生物超敏反应
- 高血压
- 感染（细菌性、真菌性、病毒性或原虫传染，包括机会致病菌感染）。口服依维莫司患者报告了多瘤病毒相关肾病（PVAN）、JC 病毒相关进行性多发性脑白质病（PML）、致死性感染和败血症
- 肾动脉和静脉血栓形成
- 实验室试验改变（血清肌酐升高、蛋白尿、低钾血、高钾血；高血糖、血脂异常，包括高胆固醇血症和高甘油三酯血症；肝功能检验异常；血红蛋白、淋巴细胞、中性粒细胞和血小板下降）
- 淋巴瘤和皮肤癌
- 男性不育症
- 月经失调
- 恶心
- 肾毒症（合并使用环孢霉素）
- 非传染性肺炎（包括间质性肺病）
- 口腔溃疡
- 疼痛
- 胰腺炎

- 心包积液
- 外周水肿
- 胸腔积液
- 肺炎
- 发热
- 皮疹
- 肾功能衰竭
- 上呼吸道感染
- 尿路感染
- 静脉血栓栓塞
- 呕吐
- 伤口愈合并发症（包括伤口感染和淋巴囊肿）

综合评价意见

申请人的注册申报资料符合现行要求，依据《医疗器械监督管理条例》（国务院令第 739 号）、《医疗器械注册与备案管理办法》（国家市场监督管理总局令第 47 号）等相关医疗器械法规与配套规章，经系统评价后，建议准予注册。

2024 年 10 月 24 日