



Quirem Medical B.V.
Zutphenseweg 55
7418 AH Deventer
The Netherlands
www.QuiremMedical.com

1. DESCRIPTION

QuiremSpheres® consists of biocompatible poly-L-lactic acid (PLLA) microspheres containing Holmium-166. The microspheres have a mean diameter of 30 micrometer (97% between 15 to 60 micrometer). Holmium-166 is a high-energy beta emitting isotope for therapeutic use. The maximum energy of the beta particles is 1.85 MeV (50.0%) and 1.77 MeV (48.7%). The maximum range of the emitted beta particles in tissue is 8.7 mm with a mean of 2.5 mm. In addition, Holmium-166 emits primary gamma photons (81 KeV). The half-life is 26.8 hours, which means more than 90% of the radiation is delivered within the first 4 days following the implantation procedure. At planned moment of treatment, the activity per microsphere is approximately 240-375 Bq. QuiremSpheres® is a permanent implant.

QuiremSpheres® is supplied as a patient specific dose in a single capped V-vial. Details on the activity at the reference time and expiry information are indicated on the package labels. Each V-vial comes in a lead container, packed in a type A transport box. The vial and its content should be stored inside its transportation container at room temperature (15-25°C, 59-77°F) until use.

Caution: Upon receiving QuiremSpheres®, check for damage of the packaging. Do not use the product if the V-vial or package is damaged. QuiremSpheres® is for single patient use only. Do not re-sterilize the product and do not use the product after the expiry date and time, as indicated on the label.

Before using QuiremSpheres®, verify the activity of the received vials by using a calibrated well-chamber or dosimeter.

QuiremSpheres® is administered into the hepatic artery via a catheter. QuiremSpheres® will distribute non-uniformly in the liver. This is primarily due to differences in the hepatic arterial flow to the tumour(s) and non-tumour liver tissue, the ratio of vascularity between tumour and non-tumour liver tissue, and tumour size.

QuiremSpheres® microspheres can be visualized in-vivo with MRI and/or SPECT.

2. INTENDED USE

QuiremSpheres® is intended for implantation into hepatic tumours by delivery via the hepatic artery.

3. INDICATIONS FOR USE

QuiremSpheres® is indicated for the treatment of unresectable liver tumours.

4. ACCESSORIES

Accessories that may be used for the implant procedure include

- QuiremSpheres® Delivery Set (QS-D001)
- QuiremSpheres® Customer Kit (QS-C001)

5. INSTRUCTIONS FOR USE

5.1 PATIENT SELECTION AND PRE-TREATMENT TESTING

Patients with non-resectable liver tumours may be considered for treatment with QuiremSpheres®. Patient selection for treatment with QuiremSpheres® requires a medical opinion that control of tumour within the liver will result in patient benefit and that the patient has received all available surgical treatments.

Patient Tests Before Treatment with QuiremSpheres®

The following tests are recommended to be performed before treatment:

- A hepatic angiogram to establish arterial anatomy of the liver.
- A nuclear medicine break-through scan (Intrahepatic Technetium-99m MAA Scan or other surrogate marker) to determine the lung shunt. This is performed through the hepatic artery catheter.
- Serologic tests of liver function to determine the extent of liver function damage.

5.2 RADIATION DOSIMETRY

The recommended average whole-liver absorbed dose is 60 Gy. Due to non-uniform distribution of QuiremSpheres® to the tumour and non-tumour liver tissue, a proportionally higher radiation dose will be delivered to the tumour tissue.

5.3 CALCULATION OF INDIVIDUAL DOSE

The amount of Holmium-166 radioactivity (A) in [MBq] to be administered to a patient to deliver a liver dose LD in [Gy] is calculated using the following formula:

$$A[\text{MBq}] = LD[\text{Gy}] \times LW[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]$$

where LW is the liver weight in [kg] that will be treated. The liver weight is determined based on CT or MR images.

Using the recommended average whole-liver absorbed dose of 60 Gy ($LD = 60$ Gy), the above formula can be simplified into:

$$A[\text{MBq}] = 3781 [\text{MBq/kg}] \times LW[\text{kg}].$$

If this total activity (A) is planned to be delivered to distinct segments in separate administrations, the required activity per segment (A_i) should be calculated according to the following formula:

$$A_i[\text{MBq}] = W_i [\text{kg}]/LW[\text{kg}] \times A[\text{MBq}]$$

where W_i is the weight of the specific segment determined based on CT or MR images. LW and (A) are the previously mentioned liver weight and total required activity.

The sum of the activity of all segments should always be equal to the total activity to be administered to the patient, (A).

5.4 TECHNIQUE FOR MEASURING LUNG SHUNT

When using a Technetium-99m MAA (Macro-Aggregated Albumin) scan to assess lung shunt, the following considerations should be made. Technetium-99m MAA with an activity of 150 MBq (4 mCi) is injected via a catheter into the hepatic artery. The distribution of Technetium-99m MAA is assessed by SPECT/CT or planar scintigraphy. The formula below is used to determine the

fraction that passes through the liver into the lungs (lung shunt fraction). In addition, any extrahepatic deposition should be evaluated, as well as the intrahepatic distribution of Technetium-99m-MAA between tumour and non-tumour liver tissue.

To optimize the predictive value of the Technetium-99m-MAA scan, the catheter tip during Technetium-99m-MAA injection is recommended to be placed at the exact same anatomical position from which QuiremSpheres® will be administered.

Regions of interest are drawn around the entire lung area and the entire liver area. The percentage of lung shunting (L) is calculated using the following formula:

$$L = \frac{\text{counts of total lung}}{\text{counts of total lung} + \text{counts of liver}} \times 100$$

Prediction of Holmium-166 lung absorbed dose

The Holmium-166 lung absorbed dose can be predicted/estimated based on the Technetium-99m MAA lung shunt (L), the amount of Holmium-166 activity (A) to be administered and the mass of the lungs (M_{lung})

$$D_{lung} \text{ [Gy]} = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{lung}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/l}]}$$

Lung tissue mass (M_{lung}) can be calculated using a patient-specific lung tissue density and lung volume based on a CT scan, or can be estimated as 1 kg.

Lung shunt should not lead to a lung dose exceeding 30 Gy in a single treatment.

Table 1 – Patient eligibility according to the estimated average lung absorbed dose

Predicted lung dose (based on Tech-99m-MAA scan)	Recommendation
>30 Gy	Do not use QuiremSpheres®

5.5 PREPARING AND EXECUTING THE IMPLANTATION PROCEDURE

It is strongly recommended to use the following accessories for the QuiremSpheres® administration procedure:

- QuiremSpheres® Delivery Set (QS-D001)
- QuiremSpheres® Customer Kit (QS-C001)

For an extended and illustrated description of the preparation and execution of the QuiremSpheres® administration procedure, the reader is referred to the instructions for use of the QuiremSpheres® Customer Kit and Delivery Set (document number MAN-1101-16-01). These instructions should be read and understood in their entirety prior to use.

Transarterial Implantation

For transarterial implantation of QuiremSpheres® a catheter is inserted either via the femoral or the radial artery under x-ray guidance. This should only be performed by a trained interventional radiologist.

Routinely check the catheter tip to ensure it remains in the planned position throughout the implant procedure. The transarterial catheter can be inserted into hepatic artery branches to reduce the risk of reflux of QuiremSpheres® into small arteries supplying, for example, the gut.

Once the catheter has been correctly positioned and is connected to the QuiremSpheres® Delivery Set, the procedure for delivering QuiremSpheres® is as follows:

- The hepatic artery catheter should be placed into the arterial supply of the liver so that the target area of the liver is adequately perfused.
- Small arteries that pass from the common hepatic artery (and sometimes even from the right or left hepatic arteries) to the stomach and duodenum can be coiled to avoid extrahepatic deposition into the stomach and duodenum.
- It is advised to use a catheter with an inner diameter of at least 0.8 mm. If a catheter with smaller diameter is used, occlusion may occur during the delivery of QuiremSpheres®.
- Delivery of QuiremSpheres® must be performed **slowly (< 5 ml per minute)** using saline (0.9%) into the hepatic artery to prevent the microspheres from refluxing back into the hepatic artery and lodging inside the pancreas, stomach and/or other organs. During the delivery procedure, the catheter should be flushed with saline (0.9%) at regular intervals to prevent blockage.

Caution: QuiremSpheres® must be delivered slowly at a rate of no more than 5 ml per minute. Rapid delivery may cause reflux back down the hepatic artery and into other organs.

Caution: During administration, stasis of blood flow and potential microspheres reflux should be checked intermittently by administration of contrast agent to prevent inadvertent delivery of microspheres.

Once the administration procedure is completed, the catheter can be removed.

Radiological Placement of Catheter

The radiologist must be familiar with the frequent arterial abnormalities in the blood supply to the liver and from the liver to the gut. Every attempt should be made to deliver the QuiremSpheres® microspheres into the hepatic arteries in such a way that radiation is administered to the target area in the liver only. If the tumours are limited to one lobe, the catheter can be inserted selectively into the lobar artery supplying the target lobe, thereby sparing the healthy lobe.

It is essential that QuiremSpheres® is not delivered to other organs, in particular the pancreas, stomach or duodenum. In order to prevent the delivery of QuiremSpheres® to duodenum and stomach, the catheter must be placed well distal to the gastro-duodenal artery (GDA) and any other artery that is supplying blood to the gut. If there is any possibility of QuiremSpheres® passing down the GDA, the implantation must not proceed. It may be preferable to block the GDA with an intraluminal coil or other method to prevent QuiremSpheres® from flowing to the duodenum.

Note: Virtually all complications from QuiremSpheres® arise from the inadvertent delivery of QuiremSpheres® into small blood vessels that go to the pancreas, stomach or duodenum, or inadvertent delivery in the liver itself (i.e. high non-tumour liver absorbed dose).

It is recommended to perform a post-treatment SPECT scan of the upper abdomen to review the intrahepatic distribution and extrahepatic deposition of the administered microspheres.

6. CONTRAINDICATIONS

QuiremSpheres® microspheres are contraindicated in patients who have:

- had previous external beam radiation therapy to the liver;
- ascites or are in clinical liver failure;
- inadequate liver function
- significantly abnormal synthetic and excretory liver function tests (LFTs);
- a lung dose exceeding 30 Gy in a single treatment.
- a pre-assessment angiogram that demonstrates abnormal vascular anatomy that would result in significant reflux of hepatic arterial blood to the stomach, pancreas or bowel;
- been treated with capecitabine within two months prior to treatment, or who will be treated with capecitabine at any time following treatment with QuiremSpheres®;
- complete main portal vein thrombosis;
- inadequate kidney function
- uncorrectable extrahepatic deposition. Activity in the falciform ligament, portal lymph nodes and gallbladder is accepted.

7. WARNINGS

1. Inadvertent delivery of QuiremSpheres® to the gastrointestinal tract or pancreas will cause acute abdominal pain, acute pancreatitis or peptic ulceration.
2. High levels of implanted radiation and/or excessive shunting to the lungs (> 30 Gy in a single session) may lead to radiation pneumonitis.
3. Excessive radiation to the normal liver parenchyma may result in Radioembolization-induced liver disease (REILD).
4. Inadvertent delivery of QuiremSpheres® to the gall bladder may result in cholecystitis.
5. The patient must recover from any major surgical operations before being treated with QuiremSpheres®.

8. PRECAUTIONS

- Only clinical staff that are trained under the QuiremSpheres® training program may order, handle and/or implant QuiremSpheres® microspheres.
- Safety and effectiveness of this device in pregnant women, nursing mothers or children have not been established.
- This product is radioactive. Local regulations must be followed when handling this device.
- Some patients may develop gastritis following treatment. Gastric acid blocking drugs may be used the day before implantation of QuiremSpheres® and continued as needed to reduce gastric complications.
- Patients may experience abdominal pain immediately after administration of QuiremSpheres® and pain relief may be required.

9. ADVERSE EVENTS

The common adverse events after receiving QuiremSpheres® are fatigue, nausea and vomiting, abdominal pain, fever, mild to moderate abnormality of liver function tests.

Potential Serious Adverse Events Due to High Radiation

1. **Acute pancreatitis** ---- causes immediate severe abdominal pain. Verify by SPECT imaging of the abdomen and test for serum amylase.
2. **Acute Gastritis** ---- causes abdominal pain. Verify by standard methods to diagnose gastric ulceration.
3. **Acute cholecystitis** ---- causes significant upper abdominal pain and may require cholecystectomy for resolution. Verify by appropriate imaging studies.
4. **Radiation Hepatitis** ---- causes unexplained progressive deterioration of liver function. Verify by transcutaneous core biopsy of the liver.

5. **Radiation Pneumonitis** ---- causes excessive non-productive cough. Verify by x-ray or HR pulmonary CT evidence of pneumonitis.

10. RADIATION SAFETY

The preparation and administration procedure must be regarded as being a potentially serious radiation hazard to the clinical staff. Regulatory and local radiation handling guidelines should be followed concerning set-up, microsphere administration, waste disposal and post-implantation care.

Radiation hygiene principles (ALARA) should be taken into account at all time. In short, this means that dose exposure to clinical staff, nursing staff and unintended dose exposure to the patient should be 'as low as reasonably achievable' by considering the following aspects:

- **TIME** – Minimize the time of exposure
- **DISTANCE** – Increase the distance between the radiation source and body/ body extremities as much as possible
- **SHIELDING** – Take appropriate shielding measures

APPENDIX I – MEASUREMENT OF POST-IMPLANT EXPOSURE

Dose rates were measured at 1.0 m distance from the abdomen of patients (n=3) implanted with a Holmium-166 microspheres activity, associated with a recommended average whole-liver absorbed dose of 60 Gy.

The results of the measurements are presented in Table 2.

Table 2 – Dose rates at 1.0m distance from treated patients at t = 0, 6, 24 and 48h after treatment.

	t = 0h	t = 6h	t = 24h	t = 48h
Dose rate \dot{D} ($\mu\text{Sv/h}$)	31 (18-53)	27 (16-46)	17 (10-29)	9 (5-15)

APPENDIX II – CORRECTION FOR DECAY

The physical half-life of Holmium-166 is 26.8 hours. To calculate the activity of QuiremSpheres® at any moment after the reference time multiply the reference activity with the appropriate decay factor shown in Table 3.

Caution: The reference time must be in the user's local time before correcting for decay.

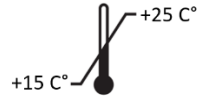
Table 3 – Decay factors of QuiremSpheres® microspheres

Hours	Decay Factor	Hours	Decay Factor
0.5	0.987	9	0.792
1	0.974	10	0.772
2	0.950	11	0.752
3	0.925	12	0.733
4	0.902	24	0.538
5	0.879	36	0.394
6	0.856	48 (day 2)	0.289
7	0.834	72 (day 3)	0.155
8	0.813	96 (day 4)	0.083

APPENDIX III – EXPLANATION OF SYMBOLS ON PACKAGING AND LABELING



Manufacturer



Temperature limitation



Date of manufacture



Caution, contains radioactive material



Sterile using aseptic processing techniques



Serial Number



Use by date

EU CAL UTC

European time of calibration UTC



Do not reuse



This side up



Consult instructions for use



European Conformity



Quirem Medical B.V.
Zutphenseweg 55
7418 AH Deventer
Niederlande
www.QuiremMedical.com

1. BESCHREIBUNG

QuiremSpheres® Mikrosphären bestehen aus biokompatibler Poly-L-Milchsäure (PLLA), die Holmium-166 enthalten. Die Mikrosphären weisen einen mittleren Durchmesser von 30 Mikrometern (97 % zwischen 15 und 60 Mikrometern) auf. Holmium-166 ist ein hochenergetisches, Betastrahlen emittierendes Isotop zur therapeutische Anwendung. Die maximale Energie der Betateilchen beträgt 1,85 MeV (50,0 %) bzw. 1,77 MeV (48,7 %). In Gewebe weisen die Betateilchen eine maximale Emissionsreichweite von 8,7 mm (im Mittel 2,5 mm) auf. Darüber hinaus werden bei Holmium-166 primäre Gamma-Photonen (81 keV) emittiert. Die Halbwertszeit beträgt 26,8 Stunden, was bedeutet, dass über 90 % der Strahlung innerhalb der ersten 4 Tage nach der Implantation abgegeben werden. Zum geplanten Behandlungszeitpunkt beträgt die Aktivität pro Mikrosphäre etwa 240-375 Bq. Bei QuiremSpheres® handelt es sich um ein Dauerimplantat.

QuiremSpheres® werden als patientenspezifische Dosis in einer einzelnen V-Viole mit Verschlusskappe geliefert. Angaben zur Aktivität zum Referenzzeitpunkt und zum Verfall befinden sich auf den Etiketten der Packung. Jede V-Viole wird in einem Bleibehälter versendet, der in einer Transportbox vom Typ A verpackt ist. Die Viole samt Inhalt sollte im Transportbehältnis bis zum Gebrauch bei Raumtemperatur (15 -25°C) gelagert werden.

Vorsicht: Überprüfen Sie bei Erhalt von QuiremSpheres® die Verpackung auf etwaige Beschädigungen. Das Produkt bei einer Beschädigung der V-Viole oder Verpackung nicht verwenden. QuiremSpheres® sind nur für den Gebrauch an einem Patienten bestimmt. Das Produkt nicht wiedersterilisieren und nach dem auf dem Produktetikett angegebenen Verfalldatum und Zeitpunkt nicht mehr verwenden.

Überprüfen Sie die Aktivität der erhaltenen Violen vor der Anwendung von QuiremSpheres® mit Hilfe einer kalibrierten Ionisationskammer oder eines Dosimeters.

QuiremSpheres® werden über einen Katheter in die Leberarterie verabreicht. QuiremSpheres® verteilen sich in der Leber nicht gleichmäßig. Dies ist vor allem auf Unterschiede im Leberarterienzustrom zum Tumor und in das normale Lebergewebe, auf die unterschiedliche Vaskularität zwischen Tumor- und normalem Lebergewebe und auf die Tumorgöße zurückzuführen.

QuiremSpheres® Mikrosphären können in vivo mittels MRT und/oder SPECT visualisiert werden.

2. VERWENDUNGSZWECK

QuiremSpheres® sind für die Implantation in Lebertumoren durch die Leberarterie bestimmt.

3. ANWENDUNGSGEBIETE

QuiremSpheres® sind für die Behandlung inoperabler Lebertumoren bestimmt.

4. ZUBEHÖR

Für die Implantation kann das folgende Zubehör verwendet werden:

- QuiremSpheres® Delivery Set (Einführset, QS-D001)
- QuiremSpheres® Customer Kit (Kundensatz, QS-C001)

5. GEBRAUCHSANWEISUNG

5.1 AUSWAHL DER PATIENTEN UND PRÄTHERAPEUTISCHE TESTS

Für die Behandlung mit QuiremSpheres® kommen Patienten mit inoperablen Lebertumoren in Frage. Die Entscheidung, einen Patienten mit QuiremSpheres® zu behandeln, erfordert ein medizinisches Gutachten, das darlegt, dass eine Eindämmung von Tumoren in der Leber für den Patienten von Vorteil ist und sich der Patient allen verfügbaren chirurgischen Eingriffen unterzogen hat.

Patiententests vor einer Behandlung mit QuiremSpheres®

Vor der Behandlung wird die Durchführung folgender Tests empfohlen:

- Ein Leberangiogramm zur Ermittlung der konkreten Anatomie der Leberarterien.
- Nuklearmedizinischer Breakthrough-Scan (Scan mit intrahepatischer Gabe von Technetium-99m-MAA oder Surrogatmarker) zur Bestimmung des Leber-Lungen-Shunts. Dieser wird mittels Leberarterienkatheter durchgeführt.
- Serologische Leberfunktionstests zur Bestimmung des Ausmaßes einer Leberfunktionsschädigung.

5.2 BESTRAHLUNGSDOSIMETRIE

Die empfohlene mittlere Ganzleberenergiedosis beträgt 60 Gy. Aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung der QuiremSpheres® in Tumorgewebe und normalem Lebergewebe entfällt jedoch eine proportional höhere Strahlendosis auf das Tumorgewebe.

5.3 BERECHNUNG DER INDIVIDUELLEN DOSIS

Die Menge an Holmium-166 Radioaktivität (A) in [MBq], die einem Patienten zu verabreichen ist, um eine bestimmte Leberdosis LD in [Gy] zu erzielen, lässt sich nach folgender Formel berechnen:

$$A[\text{MBq}] = LD[\text{Gy}] \times LG[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]$$

wobei LG das zu behandelnde Lebergewicht in [kg] ist. Das Lebergewicht wird anhand von CT- oder MRT-Bildern bestimmt.

Mithilfe der empfohlenen mittleren Ganzleberenergiedosis von 60 Gy ($LD= 60$ Gy) lässt sich obige Formel vereinfachen zu:

$$A[\text{MBq}] = 3781 [\text{MBq/kg}] \times LG[\text{kg}].$$

Wenn diese Gesamtaktivität (A) an verschiedene Segmente durch separate Verabreichungen abgegeben werden soll, sollte die pro Segment (A_i) erforderliche Aktivität nach der folgenden Formel berechnet werden:

$$A_i[\text{MBq}] = W_i [\text{kg}] / LG[\text{kg}] \times A[\text{MBq}]$$

wobei W_i für das anhand von CT- oder MRT-Bildern bestimmte Gewicht des einzelnen Segments steht. LG und (A) sind das zuvor erwähnte Lebergewicht und die erforderliche Gesamtaktivität.

Die Summe der Aktivitäten aller Segmente sollte stets gleich der Gesamtaktivität sein,

die dem Patienten verabreicht werden soll (A).

5.4. TECHNIKEN ZUR MESSUNG DES LEBER-LUNGEN-SHUNTS

Bei Verwendung eines Technetium-99m-MAA (Makroalbuminaggregat)-Scans zur Beurteilung des Leber-Lungen-Shunts ist Folgendes zu beachten: Technetium-99m-MAA mit einer Aktivität von 150 MBq (4 mCi) wird über einen Katheter in die Leberarterie injiziert. Die Verteilung von Technetium-99m MAA wird mittels SPECT/CT oder planarer Szintigraphie beurteilt. Anhand der folgenden Formel wird die Fraktion bestimmt, die durch die Leber in die Lunge gelangt (Leber-Lungen-Shuntfraktion). Zudem sollten extrahepatische Ablagerungen sowie die intrahepatische Verteilung von Technetium-99m-MAA zwischen Tumor- und normalem Lebergewebe beurteilt werden.

Um den prognostischen Wert des Technetium-99m-MAA-Scans zu optimieren, wird empfohlen, die Katheterspitze während der Injektion von Technetium-99m-MAA an genau derselben anatomischen Position zu platzieren, an der QuiremSpheres® verabreicht wird.

Um das Lungenfeld insgesamt und das Leberfeld insgesamt werden Auswertebereiche („Regions of Interest“) festgelegt. Der prozentuale Lungen-Shunt (L) wird nach der folgenden Formel berechnet:

$$L = \frac{\text{Counts Lunge insgesamt}}{\text{Counts Lunge insgesamt} + \text{Counts Leber}} \times 100$$

Prognose der Holmium-166 -Energiedosis in der Lunge

Die Holmium-166-Energiedosis in der Lunge kann ausgehend vom Technetium-99m MAA-Lungen-Shunt (L), der Menge der zu verabreichenden Holmium-166-Aktivität (A) und der Lungenmasse (M_{Lunge}) prognostiziert/geschätzt werden.

$$D_{Lunge} [\text{Gy}] = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{Lunge}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/l}]}$$

Die Lungengewebemasse (M_{Lunge}) kann anhand einer patientenspezifischen Lungengewebedichte und einem Lungenvolumen ausgehend von einem CT-Scan berechnet werden oder als 1 kg geschätzt werden.

Der Leber-Lungen-Shunt sollte nicht zu einer Lungendosis von mehr als 30 Gy bei einer Einzelbehandlung führen.

Tabelle 1 – Patienteneignung je nach geschätzter mittlerer Energiedosis in der Lunge

Prognostizierte Lungendosis (basierend auf Tech-99m-MAA-Scan)	Empfehlung
>30 Gy	QuiremSpheres® nicht verwenden

5.5 VORBEREITUNG UND DURCHFÜHRUNG DER IMPLANTATION

Es wird dringend empfohlen, das folgende Zubehör für die Verabreichung von QuiremSpheres® zu verwenden:

- QuiremSpheres® Delivery Set (Einführset, QS-D001)

- QuiremSpheres® Customer Kit (Kunden Ausrüstung, QS-C001)

Eine ausführliche und bebilderte Beschreibung der Vorbereitung und Ausführung des QuiremSpheres® Verabreichungsverfahrens finden Sie in der Gebrauchsanweisung des QuiremSpheres® Customer Kit und Delivery Set (Dokumentnummer: MAN-1101-16-01). Diese Gebrauchsanweisungen müssen vor dem Gebrauch vollständig durchgelesen werden und verstanden worden sein.

Transarterielle Implantation

Für die transarterielle Implantation von QuiremSpheres® wird der Leberarterienkatheter unter Röntgenführung entweder über die Oberschenkelarterie (A. femoralis) oder die Armarterie (A. radialis) eingeführt. Dies sollte nur von einem geschulten Interventionsradiologen durchgeführt werden.

Überprüfen Sie die Katheterspitze regelmäßig, um sicherzustellen, dass sie während des gesamten Implantationsvorgangs in der vorgesehenen Position verbleibt. Der transarterielle Katheter kann in die Äste der Leberarterie eingeführt werden, um das Risiko eines Rückflusses von QuiremSpheres® in kleine Arterien, die z.B. den Darm versorgen, zu reduzieren.

Nachdem der Katheter korrekt positioniert und an das QuiremSpheres® Delivery Set angeschlossen ist, werden QuiremSpheres® folgendermaßen verabreicht:

- Der Leberarterienkatheter sollte so in den arteriellen Zustrom in die Leber platziert werden, so dass das gesamte Zielareal der Leber, der perfundiert wird.
- Kleine Arterienäste die von der A. hepatica communis (und mitunter auch von der A. hepatica dextra oder sinistra) aus zum Magen und Zwölffingerdarm führen können gecoylt werden, um eine extrahepatische Ablagerung im Magen und Zwölffingerdarm zu vermeiden.
- Es wird empfohlen, einen Katheter mit einem Innendurchmesser von mindestens 0,8 mm zu verwenden. Bei Verwendung eines Katheters mit kleinerem Durchmesser besteht bei der Verabreichung von QuiremSpheres® die Gefahr einer Okklusion.
- Die Verabreichung von QuiremSpheres® muss **langsam (< 5 ml pro Minute) und mit Kochsalzlösung (0,9 %)** in die Leberarterie erfolgen, um zu verhindern, dass die Mikrosphären in die Leberarterie zurückfließen und sich in der Bauchspeicheldrüse, dem Magen und/oder anderen Organen ablagern. Während der Verabreichung sollte der Katheter in regelmäßigen Abständen mit Kochsalzlösung (0,9 %) gespült werden, um Verstopfungen zu vermeiden.

Vorsicht: QuiremSpheres® dürfen nur langsam, d. h. mit einer Geschwindigkeit von höchstens 5 ml pro Minute, verabreicht werden. Eine schnelle Verabreichung kann einen Rückfluss in die Leberarterie und in andere Organe zur Folge haben.

Vorsicht: Während der Verabreichung sollte von Zeit zu Zeit auf Blutstase und Rückfluss der Mikrosphären durch die Gabe eines Kontrastmittels kontrolliert werden, um eine unbeabsichtigte Verabreichung der Mikrosphären zu verhindern.

Nach Abschluss der Verabreichung kann der Katheter entfernt werden.

Radiologische Platzierung des Katheters

Der Radiologe muss mit den häufigsten Gefäßanomalien bei der arteriellen Blutversorgung der Leber und des Darms von der Leber aus vertraut sein. Es sollte jede Anstrengung unternommen werden, um die QuiremSpheres® Mikrosphären so in den Leberarterien abzulegen, dass die Strahlung nur an das Zielareal in der Leber verabreicht wird. Sind die Tumoren auf einen Lappen begrenzt, kann der Katheter selektiv in die Arterie eingeführt werden, die diesen Lappen versorgt, sodass der gesunde Lappen ausgespart wird.

Es ist unbedingt darauf zu achten, dass QuiremSpheres® nicht in andere Organe, insbesondere die Bauchspeicheldrüse, den Magen oder den Zwölffingerdarm, gelangen. Um eine Freisetzung von QuiremSpheres® in Zwölffingerdarm und Magen zu verhindern, muss der Katheter ausreichend distal zur Gastroduodenalarterie (GDA) und jeder anderen Arterie platziert werden, die den Darm mit Blut versorgt. Wenn die Möglichkeit besteht, dass QuiremSpheres® in die Gastroduodenalarterie gelangt sind, darf die Implantation nicht fortgesetzt werden. Es kann empfehlenswert sein, die GDA mit einer intraluminalen Spule oder einer anderen Methode zu blockieren, um zu verhindern, dass QuiremSpheres® in den Zwölffingerdarm fließen.

Hinweis: Praktisch alle Komplikationen von QuiremSpheres® gehen auf die versehentliche Freisetzung von QuiremSpheres® in kleine Blutgefäße zurück, die in die Bauchspeicheldrüse, den Magen oder den Zwölffingerdarm führen, oder auf eine versehentliche Freisetzung in der Leber selbst (d.h. hohe Energiedosis in normalem Lebergewebe).

Es wird empfohlen, nach der Behandlung einen SPECT-Scan des oberen Bauchraums zur Kontrolle der intrahepatischen Verteilung und extrahepatischen Ablagerung der verabreichten Mikrosphären durchzuführen.

6. KONTRAINDIKATIONEN

QuiremSpheres® Mikrosphären sind bei folgenden Patienten kontraindiziert:

- nach vorhergehender externer Strahlentherapie der Leber;
- bei Vorliegen eines Aszites oder bei klinischer Leberinsuffizienz;
- bei unzureichender Leberfunktion
- bei signifikant anomalen Werten synthesebezogener und exkretorischer Leberfunktionstests (LFT);
- Lungendosis von mehr als 30 Gy bei einer Einzelbehandlung.
- wenn das prätherapeutische Angiogramm eine anomale Gefäßanatomie zeigt, die zu erheblichem Rückfluss des hepatischen arteriellen Blutes in Magen, Bauchspeicheldrüse oder Darm führen würde;
- nach einer Behandlung mit Capecitabin innerhalb der letzten zwei Monate vor der Behandlung oder bei einer geplanten Behandlung mit Capecitabin zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Therapie mit QuiremSpheres®;
- bei einer kompletten Pfortaderthrombose;
- bei unzureichender Nierenfunktion
- bei nicht korrigierbarer extrahepatischer Ablagerung. Eine Aktivität im sichelförmigen Band, den Portallymphknoten und der Gallenblase ist akzeptabel.

7. WARNHINWEISE

6. Eine versehentliche Verabreichung von QuiremSpheres® an den Magen-Darm-Trakt oder die Bauchspeicheldrüse führt zu akuten Bauchschmerzen, akuter Pankreatitis oder Magengeschwüren.
7. Hohe Dosen der implantierten Strahlung und/oder ein übermäßiger Leber-Lungen-Shunt (> 30 Gy in einer Einzelbehandlung) können zu einer Strahlenpneumonitis führen.
8. Eine zu hohe Strahlenbelastung des normalen Leberparenchyms kann zu einer REILD (Radioembolization-induced liver disease) führen.
9. Die versehentliche Verabreichung von QuiremSpheres® an die Gallenblase kann zu einer Cholezystitis führen.
10. Vor der Therapie mit QuiremSpheres® muss sich der Patient von etwaigen größeren Operationen erholt haben.

8. VORSICHTSMASSNAHMEN

- Die Bestellung, Handhabung und/oder Implantation von QuiremSpheres® ist medizinischem Fachpersonal vorbehalten, das entsprechend im Rahmen des QuiremSpheres® Ausbildungsprogramms geschult wurde.
- Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Produkts bei schwangeren Frauen, stillenden Müttern oder Kindern wurden nicht untersucht.
- Dieses Produkt ist radioaktiv. Beim Umgang mit diesem Produkt sind die vor Ort geltenden Bestimmungen einzuhalten.
- Manche Patienten können nach der Behandlung eine Gastritis entwickeln. Magensäureblocker können am Tag vor der Implantation von QuiremSpheres® angewendet und bei Bedarf fortgesetzt werden, um Magenkomplikationen zu minimieren.
- Unmittelbar nach der Verabreichung von QuiremSpheres® können Bauchschmerzen auftreten und es kann eine Schmerzlinderung erforderlich sein.

9. NEBENWIRKUNGEN

Die häufigsten Nebenwirkungen nach der Verabreichung von QuiremSpheres® sind Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen, Fieber, leicht bis mäßig anomale Werte bei Leberfunktionstests.

Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen aufgrund hoher Strahlung

6. **Akute Pankreatitis** ---- verursacht unmittelbar einsetzende starke Bauchschmerzen. Durch SPECT-Bildgebung des Abdomens verifizieren und Amylase im Serum testen.
7. **Akute Gastritis** ---- verursacht Bauchschmerzen. Durch Standardmethoden für die Diagnose von Magengeschwüren verifizieren.
8. **Akute Cholezystitis** ---- verursacht erhebliche Oberbauchschmerzen und erfordert u. U. eine Cholezystektomie als Gegenmaßnahme. Durch geeignete bildgebende Untersuchungen verifizieren.
9. **Strahlenhepatitis** ---- verursacht eine unerklärliche progressive Verschlechterung der Leberfunktion. Durch transkutane Stanzbiopsie der Leber verifizieren.
10. **Strahlenpneumonitis** ---- verursacht starken trockenen Husten. Strahlenpneumonitis im Röntgenbild oder durch HRCT der Lunge verifizieren.

10. STRAHLENSCHUTZ

Durch die Arbeitsschritte bei der Vorbereitung und Verabreichung besteht für medizinisches Personal eine möglicherweise gravierende Strahlengefährdung. Bei der Vorbereitung, der Verabreichung der Mikrosphären, der Abfallentsorgung und der Patientenversorgung nach der Implantation sind die behördlichen und vor Ort geltenden Richtlinien zum Strahlenschutz zu befolgen.

Grundlegende Prinzipien des Strahlenschutzes (3-A Regel) sind stets einzuhalten. Dies bedeutet kurz gesagt, dass die Strahlungs-dosis, der medizinische Fachkräfte und Pflegepersonal ausgesetzt sind, und die unbeabsichtigte Strahlenbelastung des Patienten unter Berücksichtigung der folgenden Aspekte „so niedrig wie vernünftigerweise erreichbar“ sein sollten:

- **AUFENTHALTSZEIT** – Strahlenexpositionszeit so kurz wie möglich halten.
- **ABSTAND** – Einen größtmöglichen Abstand zwischen der Strahlungsquelle und Ihrem Körper/Ihren Extremitäten halten
- **ABSCHIRMUNG** – Geeignete Abschirmungsmaßnahmen ergreifen

ANHANG I – MESSUNG DER STRAHLENBELASTUNG NACH DER IMPLANTATION

Die Dosisleistungen wurden in 1,0 m Abstand vom Abdomen von Patienten (n = 3) mit implantierter Holmium-166-Mikrosphärenaktivität und einer empfohlenen mittleren Ganzleberenergiedosis von 60 Gy gemessen.

Die Messergebnisse sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2 - Dosisleistungen in 1,0 m Abstand von behandelten Patienten bei t = 0, 6, 24 und 48 h nach der Behandlung.

	t = 0h	t = 6h	t = 24h	t = 48h
Dosisleistung \dot{D} ($\mu\text{Sv/h}$)	31 (18-53)	27 (16-46)	17 (10-29)	9 (5-15)

ANHANG II - KORREKTUR FÜR RADIOAKTIVEN ZERFALL

Die physikalische Halbwertszeit von Holmium-166 beträgt 26,8 Stunden. Zur Berechnung der Aktivität von QuiremSpheres® zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Referenzzeit multiplizieren Sie die Referenzaktivität mit dem entsprechenden Zerfallsfaktor aus Tabelle 3.

Vorsicht: Die Referenzzeit muss vor der Zerfallskompensation in die Ortszeit des Benutzers umgerechnet werden.

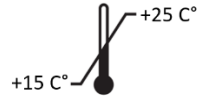
Tabelle 3 – Zerfallsfaktoren von QuiremSpheres® Mikrosphären

Stunden	Zerfallsfaktor	Stunden	Zerfallsfaktor
0,5	0,987	9	0,792
1	0,974	10	0,772
2	0,950	11	0,752
3	0,925	12	0,733
4	0,902	24	0,538
5	0,879	36	0,394
6	0,856	48 (Tag 2)	0,289
7	0,834	72 (Tag 3)	0,155
8	0,813	96 (Tag 4)	0,083

ANHANG III - LEGENDE DER SYMBOLE AUF DER VERPACKUNG UND ETIKETTIERUNG



Hersteller



Zulässiger
Temperaturbereich



Herstellungsdatum



Vorsicht, enthält
radioaktives Material



Seriennummer



Steril durch
aseptisches
Herstellungsverfahren
Uhrzeit der



Haltbarkeitsdatum

EU CAL UTC

Kalibrierung in Europa
(UTC)



Nicht wiederverwenden



Oben



Gebrauchsanweisung
beachten



Europäische
Konformität



Quirem Medical B.V.
Zutphenseweg 55
7418 AH Deventer
Países Bajos
www.QuiremMedical.com

1. DESCRIPCIÓN

QuiremSpheres® se compone de microesferas biocompatibles de ácido L-poliláctico (PLLA) que contienen holmio-166. Las microesferas tienen un diámetro medio de 30 micras (el 97 % entre 15 y 60 micras). El holmio-166 es un isótopo emisor β de alta energía para uso terapéutico. La energía máxima de las partículas β es de 1,85 MeV (50,0 %) y 1,77 MeV (48,7 %). El rango máximo de las partículas β emitidas en el tejido es de 8,7 mm, con una media de 2,5 mm. Además, el holmio-166 emite fotones γ primarios (81 KeV). Su periodo de semidesintegración es de 26,8 horas, lo que significa que más del 90 % de la radiación se administra en los cuatro primeros días a partir del procedimiento de implantación. En el momento de tratamiento previsto, la radioactividad de cada microesfera es de 240-375 Bq aproximadamente. QuiremSpheres® es un implante permanente.

QuiremSpheres® se suministra como una dosis específica para cada paciente en un único vial encapsulado con inserto cónico. En las etiquetas del envase se incluyen los datos de la actividad en el momento de referencia y la información sobre la fecha límite de utilización. Cada vial con inserto cónico se coloca en un contenedor de plomo, envasado en una caja de transporte de tipo A. El vial y su contenido deberán conservarse dentro del contenedor de transporte a temperatura ambiente (15-25 °C, 59-77 °F) hasta su uso.

Atención: A la recepción de QuiremSpheres®, comprobar si el embalaje está dañado. No usar el producto en caso de que el vial con inserto cónico o el embalaje estén dañados. QuiremSpheres® debe usarse en un solo paciente. No volver a esterilizar el producto y no utilizarlo después de la fecha y hora límite de utilización, indicada en la etiqueta.

Antes de utilizar QuiremSpheres®, verifique la actividad de los viales recibidos mediante un dosímetro o una cámara de pozo calibrada.

QuiremSpheres® se administra en la arteria hepática a través de un catéter. QuiremSpheres® se distribuirá de manera no uniforme en el hígado. Esto se debe principalmente a la diferencia en el flujo arterial hepático entre el tejido hepático tumoral y no tumoral, a la proporción de vascularización entre el tejido hepático tumoral y no tumoral, y al tamaño del tumor.

Las microesferas QuiremSpheres® se pueden visualizar *in vivo* mediante RM y SPECT.

2. USO PREVISTO

QuiremSpheres® está concebido para su implantación en tumores hepáticos por medio de administración a través de la arteria hepática.

3. INDICACIONES DE USO

QuiremSpheres® está indicado para el tratamiento de tumores hepáticos irresecables.

4. ACCESORIOS

Entre los accesorios que se pueden utilizar para el procedimiento de implante se incluyen:

- el sistema de administración de QuiremSpheres® (QS-D001);
- el kit para el usuario de QuiremSpheres® (QS-C001).

5. INSTRUCCIONES DE USO

5.1 SELECCIÓN DE PACIENTES Y PRUEBAS PREVIAS AL TRATAMIENTO

QuiremSpheres® está indicado para el tratamiento de tumores hepáticos irresecables. La selección de pacientes para el tratamiento con QuiremSpheres® requiere de un dictamen médico que indique que el control del tumor dentro del hígado resultará beneficioso para el paciente y que el paciente haya recibido todos los tratamientos quirúrgicos disponibles.

Pruebas a las que debe someterse a los pacientes antes del tratamiento con QuiremSpheres®

Se recomienda realizar las siguientes pruebas antes del tratamiento:

- Angiografía hepática para establecer la anatomía arterial del hígado.
- Estudio gammagráfico (gammagrafía intrahepática con tecnecio-99m MAA o otro marcador indirecto) para determinar el porcentaje de cortocircuito pulmonar. Esta prueba se efectúa a través de un catéter en la arteria hepática;
- pruebas serológicas de la función hepática para determinar el grado de afectación de la función hepática.

5.2 DOSIMETRÍA DE LA RADIACIÓN

La dosis total promedio absorbida por el hígado recomendada es de 60 Gy. Debido a la distribución no uniforme de QuiremSpheres® en el tejido hepático tumoral y no tumoral, el tejido tumoral recibirá una dosis de radiación proporcionalmente mayor.

5.3 CÁLCULO DE LA DOSIS INDIVIDUAL

La cantidad de radiactividad del holmio-166 (A) en [MBq] que se debe administrar a un paciente para lograr la dosis de irradiación hepática DH en [Gy] se calcula con la siguiente fórmula:

$$A[\text{MBq}] = DH[\text{Gy}] \times MH [\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/l}]$$

Donde MH es la masa del hígado del paciente en [kg] que se va a tratar. La masa del hígado se determina basándose en imágenes obtenidas por TC o RM.

Usando la dosis total promedio absorbida por el hígado recomendada de 60 Gy ($DH = 60$ Gy), la fórmula anterior se convierte en:

$$A[\text{MBq}] = 3781 [\text{MBq/kg}] \times MH [\text{kg}].$$

Si la actividad total (A) se administrará en segmentos distintos y administraciones distintas, la actividad necesaria por segmento (A_i) se calculará de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$A_i[\text{MBq}] = M_i [\text{kg}] / MH[\text{kg}] \times A[\text{MBq}]$$

donde M_i es la masa del segmento específico, que se determina basándose en imágenes obtenidas por TC o RM. MH y (A) son la masa del hígado y la actividad total necesaria.

La suma de la actividad de todos los segmentos debe ser siempre igual a la actividad total que

se administrará al paciente (A).

5.4 TÉCNICA DE MEDICIÓN DEL CORTOCIRCUITO PULMONAR

Para utilizar una gammagrafía con macroagregados de albúmina marcados con tecnecio-99m (MAA-99mTc) para determinar el cortocircuito pulmonar, hay que tener en cuenta lo siguiente. Los macroagregados de albúmina marcados con tecnecio-99m (MMA-99mTc) con una radioactividad de 150 MBq (4 mCi) se inyectan en la arteria hepática mediante un catéter. La distribución de los MMA-99mTc se determina mediante SPECT, TC o gammagrafía. La siguiente fórmula se utiliza para determinar la fracción que pasa a los pulmones a través del hígado (fracción de cortocircuito pulmonar). Deberá evaluarse también la captación extrahepática, así como la distribución intrahepática de MMA-99mTc entre el tejido hepático tumoral y no tumoral.

Para optimizar el valor predictivo del examen mediante MMA-99mTc, se recomienda que, durante la inyección de MMA-99mTc, la punta del catéter esté exactamente en la misma posición anatómica en la cual se administrará QuiremSpheres®.

Las regiones de interés se sitúan alrededor de toda el área pulmonar y toda el área hepática. El porcentaje de cortocircuito pulmonar (L) se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$L = \frac{\text{recuento pulmonar total}}{\text{recuento pulmonar total} + \text{recuento hepático}} \times 100$$

Predicción de la dosis de holmio-166 absorbida por el pulmón

La dosis de holmio-166 absorbida por el pulmón se puede predecir o estimar en función del cortocircuito pulmonar determinado mediante gammagrafía con MAA-99mTc (L), la cantidad de radioactividad del holmio-166 (A) que va a administrar y la masa de los pulmones ($M_{\text{pulmón}}$).

$$D_{\text{pulmón}} [\text{Gy}] = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{\text{pulmón}}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/l}]}$$

La masa del tejido pulmonar ($M_{\text{pulmón}}$) se puede calcular mediante la densidad del tejido pulmonar específica del paciente y el volumen de los pulmones determinado mediante TC, o bien se puede utilizar 1 kg como estimación.

El cortocircuito pulmonar no deberá producir una dosis pulmonar superior a 30 Gy en un solo tratamiento.

Tabla 1 – Idoneidad de los pacientes en función de la estimación de la dosis promedio absorbida por los pulmones

Predicción de la dosis pulmonar (basada en gammagrafía con MAA-99mTc)	Recomendación
>30 Gy	No utilizar QuiremSpheres®

5.5 PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y REALIZACIÓN DEL IMPLANTE

Se recomienda encarecidamente usar los siguientes accesorios durante el procedimiento de administración de QuiremSpheres®:

- el sistema de administración de QuiremSpheres® (QS-D001);
- el kit para el usuario de QuiremSpheres® (QS-C001).

Para obtener una descripción detallada e ilustrada de la preparación y la realización del procedimiento de administración de QuiremSpheres[®], consultar las instrucciones de uso del kit para el usuario de QuiremSpheres[®] y del sistema de administración (número de documento MAN-1101-16-01). Estas instrucciones se deben leer y comprender en su totalidad antes del uso.

Implantación transarterial

Para la implantación transarterial de QuiremSpheres[®], se inserta un catéter a través de la arteria femoral o radial bajo control radiológico. Este procedimiento solo debe llevarlo a cabo un radiólogo intervencionista cualificado.

Es necesario comprobar que la punta del catéter se mantiene en la posición prevista durante todo el procedimiento de implantación. El catéter transarterial puede insertarse más en profundidad en las ramas de la arteria hepática para reducir el riesgo de reflujo de QuiremSpheres[®] a las pequeñas arterias que irrigan el intestino, por ejemplo.

Una vez que el catéter se encuentra en la posición correcta y está conectado al sistema de administración de QuiremSpheres[®], el procedimiento de administración de QuiremSpheres[®] es el siguiente:

- El catéter de la arteria hepática deberá colocarse en el flujo arterial del hígado de modo que el catéter perfunda correctamente el área objetivo.
- Las pequeñas arterias que van de la arteria hepática común (y a veces incluso de las arterias hepáticas derecha o izquierda) al estómago y el duodeno se pueden bloquear con una bobina para evitar la captación extrahepática al estómago y el duodeno.
- Se recomienda utilizar un catéter con un diámetro interno de 0,8 mm como mínimo. Los catéteres con un diámetro inferior pueden obstruirse durante la administración de QuiremSpheres[®].
- Es importante administrar QuiremSpheres[®] **lentamente (<5 ml por minuto)** con solución salina (0,9 %) en la arteria hepática para evitar que se produzca un reflujo de las microesferas por la arteria hepática y que se alojen en el páncreas, el estómago u otros órganos. Durante el procedimiento de administración, debe limpiarse el catéter con solución salina (0,9 %) con regularidad para evitar obstrucciones.

Atención: QuiremSpheres[®] debe administrarse lentamente, a una velocidad no superior a 5 ml por minuto. La administración rápida puede provocar reflujo por la arteria hepática hacia otros órganos.

Atención: Durante la administración, se vigilará la estasis del flujo sanguíneo y se deberá administrar un medio de contraste de forma intermitente para vigilar el posible reflujo de microesferas y evitar la administración accidental de microesferas.

Una vez terminado el procedimiento de administración, se puede retirar el catéter.

Colocación radiológica del catéter

El radiólogo debe estar familiarizado con las frecuentes anomalías arteriales de irrigación al hígado y del hígado al intestino. Debe hacerse todo lo posible para administrar las microesferas QuiremSpheres[®] en las arterias hepáticas de tal manera que la radiación se administre únicamente al área objetivo del hígado. Si el tumor afecta solo a un lóbulo, el catéter puede insertarse de forma selectiva en la arteria lobular que irriga ese lóbulo, evitando la administración al lóbulo sano.

Es fundamental que QuiremSpheres[®] no se administre a otros órganos, en particular al páncreas, al estómago o al duodeno. Para evitar la administración de QuiremSpheres[®] al duodeno y al estómago, el catéter debe colocarse bien distal con respecto a la arteria gastroduodenal (AGD) y

cualquier otra arteria que irrigue sangre al intestino. Si existe alguna posibilidad de que QuiremSpheres® llegue a la AGD, no debe continuarse con la implantación. Puede que sea preferible bloquear la AGD con una bobina intraluminal u otro método para evitar que QuiremSpheres® llegue al duodeno.

Nota: Casi todas las complicaciones del tratamiento con QuiremSpheres® derivan de la administración accidental de QuiremSpheres® en vasos sanguíneos pequeños que van al páncreas, al estómago o al duodeno, o a la administración accidental al propio hígado (dosis absorbida por tejido hepático no tumoral).

Se aconseja realizar una tomografía SPECT de la parte superior del abdomen después del tratamiento para observar la distribución intrahepática y la captación extrahepática de las microesferas administradas.

6. CONTRAINDICACIONES

Las microesferas QuiremSpheres® están contraindicadas en pacientes:

- sometidos anteriormente a radioterapia externa del hígado;
- que padezcan ascitis o se encuentren en estado de insuficiencia hepática clínica;
- con función hepática inadecuada;
- que presenten valores significativamente anómalos en las pruebas de función hepática (PFH) sintética y excretora;
- una dosis pulmonar superior a 30 Gy en un solo tratamiento;
- con un estudio angiográfico previo que muestre una anatomía vascular anormal que podría provocar un reflujo importante de sangre de la arteria hepática al estómago, al páncreas o al intestino;
- tratados con capecitabina en los dos meses anteriores al tratamiento, o que serán tratados con capecitabina en cualquier momento después del tratamiento con QuiremSpheres®;
- con trombosis completa de la vena porta principal;
- con función renal inadecuada;
- con captación extrahepática incorregible. Se acepta la radioactividad en el ligamento falciforme, los nodos linfáticos portales y la vesícula biliar.

7. ADVERTENCIAS

11. La administración accidental de QuiremSpheres® en el tubo gastrointestinal o el páncreas producirá dolor abdominal agudo, pancreatitis aguda o úlcera péptica.
12. Los niveles altos de radiación implantada o un cortocircuito pulmonar excesivo (> 30 Gy en una sola sesión) pueden provocar una neumonitis por radiación.
13. La radiación excesiva del parénquima hepático normal puede provocar enfermedad hepática por radioembolización.
14. La administración accidental de QuiremSpheres® en la vesícula biliar puede provocar colecistitis.
15. El paciente debe recuperarse de cualquier intervención quirúrgica mayor antes de recibir el tratamiento con QuiremSpheres®.

8. PRECAUCIONES

- El pedido, la manipulación y la implantación de las microesferas QuiremSpheres® están reservados únicamente al personal clínico que haya sido capacitado mediante el programa de formación de QuiremSpheres®.
- La seguridad y eficacia de este dispositivo en mujeres embarazadas, madres lactantes o niños no se ha determinado.

- Este producto es radioactivo. Deben respetarse las normativas locales al manipular este dispositivo.
- Algunos pacientes pueden presentar gastritis tras el tratamiento. Para reducir las complicaciones gástricas pueden utilizarse inhibidores de la secreción ácida gástrica el día antes de la implantación de QuiremSpheres® y después, en caso necesario.
- Algunos pacientes pueden experimentar dolor abdominal inmediatamente después de la administración de QuiremSpheres® para lo que puede ser necesario administrar analgésicos.

9. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Los acontecimientos adversos frecuentes después del tratamiento con QuiremSpheres® son fatiga, náuseas y vómitos, dolor abdominal, fiebre, alteración leve o moderada en las pruebas de función hepática.

Posibles acontecimientos adversos graves debidos a la radiación elevada

11. **Pancreatitis aguda:** causa dolor abdominal intenso inmediato. Verificar mediante tomografía SPECT abdominal y medición de la concentración de amilasa sérica.
12. **Gastritis aguda:** causa dolor abdominal. Verificar mediante métodos estándar el diagnóstico de úlcera gástrica.
13. **Colecistitis aguda:** causa dolor importante en la parte superior del abdomen y puede precisar una colecistectomía para su resolución. Verificar mediante estudios de diagnóstico por imágenes adecuados.
14. **Hepatitis por radiación:** causa un empeoramiento progresivo e idiopático de la función hepática. Verificar mediante biopsia percutánea del hígado con aguja gruesa.
15. **Neumonitis por radiación:** causa tos improductiva excesiva. Verificar la existencia de neumonitis mediante radiografía o TC pulmonar de alta resolución.

10. SEGURIDAD RADIOLÓGICA

El procedimiento de preparación y administración debe considerarse un peligro de radiación potencialmente grave para el personal clínico. Deben respetarse la reglamentación y las normas locales relativas a la manipulación radiológica en la preparación, la administración de microesferas, la eliminación de residuos y los cuidados posteriores a la implantación.

Deberán adoptarse principios de protección radiológica (ALARA, «as low as reasonably achievable») en todo momento. En síntesis, esto significa que las dosis de radiación recibidas por el personal clínico y los prestadores de cuidados, así como la dosis de exposición involuntaria que recibe el paciente, deben ser mantenidas a niveles tan bajos como sea razonablemente posible (ALARA), teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

- **TIEMPO** – Reducir al mínimo el tiempo de exposición.
- **DISTANCIA** – Aumentar todo lo posible la distancia entre la fuente de radiación y el cuerpo o las extremidades.
- **BLINDAJE** – Tomar las medidas de blindaje apropiadas.

ANEXO I. MEDICIÓN DE LA EXPOSICIÓN POSTERIOR AL IMPLANTE

Se midieron las tasas de dosis a 1,0 m de distancia del abdomen en pacientes (n=3) en los que se había implantado radioactividad mediante microesferas con holmio-166, asociada a una dosis total promedio absorbida por el hígado recomendada de 60 Gy.

El resultado de las mediciones se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2 – Tasas de dosis a 1,0 m de distancia de los pacientes tratados a t = 0, 6, 24 y 48 h después del tratamiento.

	t = 0h	t = 6h	t = 24h	t = 48h
Tasa de dosis \dot{D} ($\mu\text{Sv/h}$)	31 (18-53)	27 (16-46)	17 (10-29)	9 (5-15)

ANEXO II. CORRECCIONES DE LA DESINTEGRACIÓN

El periodo de semidesintegración física del holmio-166 es de 26,8 horas. Para calcular la actividad de QuiremSpheres® en un momento dado después de la hora de referencia, multiplicar la actividad de referencia por el factor de desintegración apropiado que se indica en la Tabla 3.

Atención: La hora de referencia debe estar en la hora local del usuario antes de corregir la desintegración.

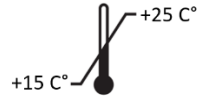
Tabla 3 – Factores de desintegración de las microesferas QuiremSpheres®

Horas	Factor de desintegración	Horas	Factor de desintegración
0,5	0,987	9	0,792
1	0,974	10	0,772
2	0,950	11	0,752
3	0,925	12	0,733
4	0,902	24	0,538
5	0,879	36	0,394
6	0,856	48 (2.º día)	0,289
7	0,834	72 (3.º día)	0,155
8	0,813	96 (4.º día)	0,083

ANEXO III – EXPLICACIÓN DE LOS SÍMBOLOS EN EL EMBALAJE Y ETIQUETADO



Fabricante



Límites de temperatura



Fecha de fabricación



Advertencia, contiene material radiactivo



Número de serie



Esterilizado con técnicas de procesamiento aséptico



Fecha de caducidad

UE CAL UTC

Hora europea de calibración UTC



No reutilizar



Este lado hacia arriba



Consultar instrucciones de uso



Conformidad europea



Quirem Medical B.V.
Zutphenseweg 55
7418 AH Deventer
Pays-Bas
www.QuiremMedical.com

1. DESCRIPTION

QuiremSpheres® consiste en microsphères d'acide poly-L lactique (PLLA) contenant de l'holmium 166. Le diamètre moyen des microsphères est de 30 micromètres (97 % entre 15 et 60 micromètres). L'holmium 166 est un isotope de haute énergie bêta émetteur à usage thérapeutique. L'énergie maximale des particules bêta est de 1,85 MeV (50,0 %) et 1,77 MeV (48,7 %). La portée maximale des particules bêta émises dans les tissus est de 8,7 mm, avec une moyenne de 2,5 mm. En outre, l'holmium 166 émet des photons gamma primaires (81 KeV). La demi-vie est de 26,8 heures, c'est-à-dire que plus de 90 % du rayonnement est délivré au cours des 4 premiers jours suivant la procédure d'implantation. Au moment planifié pour le traitement, l'activité par microsphère est d'environ 240-375 Bq. Les QuiremSpheres® sont implantées de façon permanente.

Les QuiremSpheres® sont fournies sous forme de dose spécifique pour un patient dans un tube en V bouché individuel. Les détails de l'activité à l'heure de référence et les informations de péremption sont indiqués sur les étiquettes d'emballage. Chaque tube en V est livré dans un contenant au plomb, emballé dans une boîte de transport de type A. Le tube et son contenu doivent être stockés dans leur container de transport à température ambiante (15 à 25 °C, 59 à 77 °F) jusqu'à utilisation.

Attention : À réception des QuiremSpheres®, vérifiez que l'emballage n'est pas endommagé. N'utilisez pas le produit si le tube en V ou l'emballage est endommagé. Les QuiremSpheres® sont destinées à un patient unique. Ne pas restériliser le produit et ne pas l'utiliser après la date/heure de péremption indiquée sur l'étiquette du produit.

Avant d'utiliser les QuiremSpheres®, vérifiez l'activité des tubes reçus en utilisant une chambre à puits ou un dosimètre.

Les QuiremSpheres® sont administrées dans l'artère hépatique au moyen d'un cathéter. Les QuiremSpheres® se répartissent de façon non-uniforme dans le foie. Ceci est dû principalement aux différences de circulation dans l'artère hépatique vers le tissu hépatique tumoral ou non-tumoral, au rapport de vascularisation entre le tissu tumoral et non-tumoral et à la taille de la tumeur.

Les microsphères QuiremSpheres® sont visibles in-vivo avec les technologies IRM et/ou SPECT.

2. USAGE PRÉVU

Les QuiremSpheres® sont destinées à l'implantation dans les tumeurs hépatiques par administration via l'artère hépatique.

3. MODE D'EMPLOI

Les QuiremSpheres® sont indiquées dans le traitement des tumeurs du foie non résécables.

4. ACCESSOIRES

Accessoires utilisables pour la procédure d'implantation :

- Kit d'administration des QuiremSpheres® (QS-D001)
- Kit client des QuiremSpheres® (QS-C001)

5. MODE D'EMPLOI

5.1 SÉLECTION DU PATIENT ET TEST PRÉALABLE AU TRAITEMENT

Les patients présentant des tumeurs hépatiques non résécables peuvent être considérés pour un traitement avec les QuiremSpheres®. La sélection du patient pour traitement avec les QuiremSpheres® nécessite un avis médical pour vérifier que le contrôle de la tumeur au sein du foie sera bénéfique au patient et que le patient a reçu tous les traitements chirurgicaux disponibles.

Tests du patient préalables au traitement avec les QuiremSpheres®

La réalisation des tests suivants est recommandée préalablement au traitement :

- Un angiogramme hépatique pour établir l'anatomie artérielle du foie.
- Une scintigraphie (examen intrahépatique MAA au technétium 99m ou autre marqueur de substitution) pour déterminer le shunt pulmonaire. Cette intervention est pratiquée par l'intermédiaire du cathéter d'artère hépatique.
- Des tests sérologiques de la fonction hépatique pour déterminer l'étendue des dommages de la fonction hépatique.

5.2 DOSIMÉTRIE DU RAYONNEMENT

La dose moyenne recommandée pour le foie entier est de 60 Gy. En raison de la répartition non-uniforme des QuiremSpheres® entre la tumeur et le tissu non-tumoral du foie, une quantité proportionnellement plus importante de rayonnement est délivrée au tissu tumoral.

5.3 CALCUL DE DOSE INDIVIDUELLE

Le niveau de radioactivité de l'holmium 166 (A) en [MBq] qui doit être administré à un patient pour délivrer la dose pour le foie LD en [Gy] est calculé selon la formule suivante :

$$A[\text{MBq}] = LD[\text{Gy}] \times LW[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]$$

où LW correspond au poids du foie en [kg] à traiter. Le poids du foie est déterminé par des images de tomodensitométrie ou RM.

Dans l'utilisation de la dose absorbée recommandée pour le foie entier moyen de 60 Gy ($LD = 60$ Gy), la formule précédente peut être simplifiée ainsi :

$$A[\text{MBq}] = 3781 [\text{MBq/kg}] \times LW[\text{kg}].$$

Si cette activité (A) totale est prévue pour être administrée à des segments distincts en administrations séparées, l'activité par segment (A_i) doit être calculée selon la formule suivante :

$$A_i[\text{MBq}] = W_i [\text{kg}] / LW[\text{kg}] \times A[\text{MBq}]$$

où W_i correspond au poids du segment spécifique, déterminé sur la base des images de tomodensitométrie ou RM. LW et (A) correspondent au poids du foie précité et à l'activité totale nécessaire.

La somme de l'activité de tous les segments doit toujours être égale à l'activité totale à administrer au patient, (A).

5.4 TECHNIQUE DE MESURE DU SHUNT PULMONAIRE

Lorsqu'un examen de la MMA (albumine micro-agrégée) au Technetium-99m est utilisé pour évaluer le shunt pulmonaire, il convient de tenir compte des considérations suivantes. De la MAA au Technetium-99m avec activité de 150 MBq (4 mCi) est injectée au moyen d'un cathéter dans l'artère hépatique. La répartition de la MAA au Technetium-99m est évaluée par SPECT/tomodensitométrie ou scintigraphie planaire. La formule ci-dessous est utilisée pour déterminer la fraction qui traverse le foie vers les poumons (fraction de shunt pulmonaire). En outre, tout dépôt extra-hépatique doit être évalué, ainsi que la répartition intra-hépatique de la MAA au Technetium-99m entre le tissu tumoral et non-tumoral.

Pour optimiser la valeur prédictive de l'examen de MAA au Technetium-99m-MAA, il est recommandé de placer la pointe du cathéter à la position anatomique exacte depuis laquelle les QiremSpheres® seront administrées.

Les régions d'intérêt sont tracées autour de l'ensemble de la zone pulmonaire et de l'ensemble de la zone hépatique. Le pourcentage de shunt pulmonaire (L) est calculé à l'aide de la formule suivante :

$$L = \frac{\text{spectrométrie pulmonaire}}{\text{spectrométrie pulmonaire} + \text{spectrométrie hépatique}} \times 100$$

Prévision de la dose d'Holmium 166 absorbée par les poumons

La dose d'Holmium 166 absorbée par les poumons peut être prévue/estimée sur la base du shunt pulmonaire de la MAA au Technetium-99m (L), du niveau d'activité de l'Holmium166 (A) à administrer et de la masse des poumons (M_{poumon})

$$D_{poumon} \text{ [Gy]} = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{poumon}[\text{kg}] \times 63 \text{ [MBq/J]}}$$

La masse du tissu pulmonaire (M_{poumon}) peut être calculée en utilisant une densité de tissu pulmonaire spécifique au patient et un volume pulmonaire basé sur un examen de tomodensitométrie, ou estimée à 1 kg.

Le shunt pulmonaire ne doit pas conduire à une dose pulmonaire supérieure à 30 Gy par traitement individuel.

Tableau 1 – Éligibilité du patient en fonction de l'estimation de la dose moyenne absorbée par les poumons

Dose pulmonaire prévue (basée sur une scintigraphie Tech 99m MAA)	Recommandation
>30 Gy	Ne pas administrer les QiremSpheres®

5.5 PRÉPARATION ET EXÉCUTION DE LA PROCÉDURE D'IMPLANTATION

Il est vivement recommandé d'utiliser les accessoires suivants pour la procédure d'administration des QiremSpheres® :

- Kit d'administration des QuiremSpheres® (QS-D001)
- Kit client des QuiremSpheres® (QS-C001)

Pour une description étendue et illustrée de la préparation et de l'exécution de la procédure d'administration des QuiremSpheres®, le lecteur est invité à consulter le mode d'emploi du kit client et d'administration des QuiremSpheres® (document numéro MAN-1101-16-01). Ces instructions doivent être lues et comprises dans leur intégralité avant utilisation.

Implantation transartérielle

Pour l'implantation transartérielle des QuiremSpheres®, un cathéter est inséré via l'artère fémorale ou radiale sous guidage radiographique. Cette opération doit être réservée à un radiologue d'intervention expérimenté.

Vérifiez systématiquement que la pointe du cathéter demeure dans la position planifiée pendant toute la procédure d'implantation. Le cathéter transartériel peut être inséré dans les branches de l'artère hépatique pour réduire le risque de reflux des QuiremSpheres® dans les petites artères qui alimentent les intestins, par exemple.

Une fois le cathéter correctement positionné et raccordé au kit d'administration des QuiremSpheres®, procédez comme suit pour administrer les QuiremSpheres® :

- Le cathéter de l'artère hépatique doit être placé dans l'alimentation artérielle du foie, de sorte que la zone ciblée du foie soit correctement perfusée.
- De petites artères qui relient l'artère hépatique commune (et même parfois les artères hépatiques droite ou gauche) à l'estomac et au duodénum, peuvent être ligaturées pour éviter un dépôt extra-hépatique dans l'estomac et le duodénum.
- Il est conseillé d'utiliser un cathéter dont le diamètre intérieur est au moins égal à 0,8 mm. Lorsqu'un cathéter de diamètre inférieur est utilisé, il est susceptible de se boucher pendant l'administration des QuiremSpheres®.
- L'administration des QuiremSpheres® doit être effectuée **lentement (< 5 ml par minute)** en utilisant de la solution saline (à 0,9 %) dans l'artère hépatique pour empêcher les microsphères de refluer dans cette même artère et de se loger dans le pancréas, l'estomac et/ou d'autres organes. Pendant la procédure d'administration, le cathéter doit être rincé à intervalles réguliers avec de la solution saline (à 0,9 %) pour éviter qu'il ne se bouche.

Attention : Les QuiremSpheres® doivent être administrées lentement, à un débit maximal de 5 ml par minute. Une administration rapide peut être à l'origine d'un reflux dans l'artère hépatique et dans d'autres organes.

Attention : Pendant l'administration, la stase sanguine et le reflux potentiel de microsphères doivent être vérifiés par intermittence en administrant un agent de contraste, pour éviter l'administration par inadvertance de microsphères.

Une fois la procédure d'administration terminée, le cathéter peut être retiré.

Positionnement radiologique du cathéter

Le radiologue doit connaître les anomalies artérielles fréquentes de l'afflux sanguin au foie et du foie aux intestins. Toutes les mesures doivent être prises pour administrer les QuiremSpheres® dans les artères hépatiques, de sorte que le rayonnement soit administré uniquement à la zone cible du foie. Si les tumeurs sont limitées à un lobe, le cathéter peut être inséré sélectivement dans l'artère lobaire alimentant ce lobe, évitant ainsi le lobe sain.

Il est essentiel que les QuiremSpheres® ne soient pas administrées aux autres organes, en particulier le pancréas, l'estomac et le duodénum. Afin d'éviter l'administration de

QuiremSpheres® au duodénum et à l'estomac, le cathéter doit être correctement placé en distal de l'artère gastro-duodénale (AGD) et de toute autre artère d'afflux sanguin aux intestins. S'il existe le moindre risque que les QuiremSpheres® passent dans l'AGD, l'implantation ne doit pas être effectuée. Il peut être préférable de bloquer l'AGD avec une spirale intraluminaire ou une autre méthode pour éviter le passage des QuiremSpheres® dans le duodénum.

Remarque : Pratiquement toutes les complications avec les QuiremSpheres® découlent de l'administration par inadvertance de QuiremSpheres® dans de petits vaisseaux sanguins qui débouchent dans le pancréas ou le duodénum ou de l'administration par inadvertance au foie proprement dit (c.-à-d. haute dose absorbée par le foie non-tumoral).

Il est conseillé d'effectuer un examen SPECT postérieur au traitement de l'abdomen supérieur pour vérifier la répartition intrahépatique et le dépôt extra-hépatique des microsphères administrées.

6. CONTRE-INDICATIONS

Les microsphères QuiremSpheres® sont contre-indiquées chez les patients qui :

- ont subi préalablement une radiothérapie externe du foie ;
- présentent des ascites ou une défaillance hépatique clinique ;
- présentent une fonction hépatique inadéquate
- présentent des tests fonctionnels hépatiques synthétiques et excrétoires (LFT) manifestement anormaux ;
- présentent une dose pulmonaire supérieure à 30 Gy par traitement individuel.
- présentent un angiogramme d'évaluation préalable démontrant une anatomie vasculaire anormale susceptible de produire un reflux sanguin de l'artère hépatique vers l'estomac, le pancréas ou les intestins ;
- ont reçu un traitement à base de capécitabine au cours des deux mois précédant le traitement ou qui doivent le recevoir après le traitement par QuiremSpheres® ;
- présentent une thrombose totale de la veine porte ;
- présentent une fonction rénale inadéquate
- présentent un dépôt extra-hépatique impossible à corriger. L'activité dans le ligament falciforme, les nœuds lymphatiques de veine porte et la vésicule biliaire est acceptable.

7. AVERTISSEMENTS

16. L'administration par inadvertance de QuiremSpheres® dans le tractus gastro-intestinal ou le pancréas provoque des douleurs abdominales aiguës, une pancréatite aiguë ou un ulcère gastroduodéal.
17. Des niveaux élevés de rayonnement implanté et/ou un shunt pulmonaire excessif (> 30 Gy en une seule séance) peuvent provoquer une pneumonie radio-induite.
18. Un rayonnement excessif administré au parenchyme du foie normal peut provoquer une pathologie hépatique induite par radio-embolisation (REILD).
19. L'administration par inadvertance de QuiremSpheres® à la vésicule biliaire peut provoquer une cholécystite.
20. Le patient doit s'être rétabli d'interventions chirurgicales lourdes avant d'être traité avec les QuiremSpheres®.

8. PRÉCAUTIONS

- Seul le personnel clinique formé dans le cadre du programme de formation QuiremSpheres® est habilité à commander, manipuler ou implanter les microsphères QuiremSpheres®.
- L'innocuité et l'efficacité de ce dispositif chez la femme enceinte, les femmes allaitant et les enfants n'ont pas été établies.

- Ce produit est radioactif. Les réglementations locales doivent être respectées lors de la manipulation de ce dispositif.
- Certains patients peuvent développer une gastrite après le traitement. Des substances bloquant l'acide gastrique peuvent être employées avant l'implantation des QuiremSpheres® et leur administration poursuivie selon les besoins pour réduire les complications gastriques.
- Les patients peuvent ressentir une douleur abdominale immédiatement après l'administration des QuiremSpheres®, qui peut nécessiter l'administration d'analgésiques.

9. EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables courants après l'administration des QuiremSpheres® comprennent la fatigue, des nausées et vomissements, des douleurs abdominales, de la fièvre, une anomalie faible à modérée des tests de fonction hépatique.

Effets indésirables potentiellement graves dus à un fort rayonnement

16. **Pancréatite aigüe** ---- provoque immédiatement une forte douleur abdominale. Effectuer un contrôle par imagerie SPECT de l'abdomen et tester l'amylase sérologique.
17. **Gastrite aigüe** ---- provoque une douleur abdominale. Effectuer un contrôle par des méthodes standard pour diagnostiquer l'ulcération gastrique.
18. **Cholécystite aigüe** ---- provoque une forte douleur de l'abdomen supérieur et peut nécessiter une cholécystectomie. Effectuer un contrôle avec des examens d'imagerie appropriés.
19. **Hépatite radio-induite** ---- provoque une détérioration progressive inexpliquée de la fonction hépatique. Effectuer un contrôle par microbiopsie transcutanée du foie.
20. **Pneumonie radio-induite** ---- provoque une toux non-productive excessive. Vérifier la présence d'une pneumonie par radiographie ou tomodensitométrie pulmonaire HR.

10. SÉCURITÉ DU RAYONNEMENT

La procédure de préparation et d'administration doit être considérée comme un risque de radiation potentiellement dangereux pour le personnel clinique. Les réglementations et recommandations de radioprotection doivent être respectées en termes de préparation, d'administration des microsphères, d'élimination des déchets et de soins postérieurs à l'implantation.

Les principes de radioprotection (ALARA) doivent être continuellement respectés. En bref, cela signifie que l'exposition du personnel clinique, du personnel infirmier et l'exposition accidentelle du patient à la dose doit être aussi faible que raisonnablement réalisable en tenant compte des aspects suivants :

- **DURÉE** – Réduire le temps d'exposition
- **DISTANCE** – Augmentez autant que possible la distance entre la source de rayonnement et le corps / les extrémités corporelles
- **BLINDAGE** – Prendre les mesures de blindage appropriées

ANNEXE I – MESURE DE L'EXPOSITION POSTÉRIEURE À L'IMPLANTATION

Les débits de dose ont été mesurés à une distance d'un mètre de l'abdomen des patients (n=3) implantés avec une activité des microsphères holmium 166, associés à une dose absorbée moyenne recommandée pour le foie entier de 60 Gy.

Les résultats des mesures sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 - Débits de dose à un mètre de distance des patients traités à t = 0, 6, 24 et 48 heures après le traitement.

	t = 0h	t = 6h	t = 24h	t = 48h
Débit de dose \dot{D} ($\mu\text{Sv/h}$)	31 (18-53)	27 (16-46)	17 (10-29)	9 (5-15)

ANNEXE II – CORRECTION POUR DÉGRADATION

La demi-vie physique de l'holmium 166 est de 26,8 heures. Pour calculer l'activité des QuiremSpheres® à tout moment après l'heure de référence, multipliez l'activité de référence par le facteur de dégradation approprié, indiqué au Tableau 3.

Attention : L'heure de référence doit être en heure locale de l'utilisateur avant correction pour dégradation.

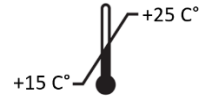
Tableau 3 - Facteurs de dégradation des microsphères QuiremSpheres®

Heures	Facteur de dégradation	Heures	Facteur de dégradation
0,5	0,987	9	0,792
1	0,974	10	0,772
2	0,950	11	0,752
3	0,925	12	0,733
4	0,902	24	0,538
5	0,879	36	0,394
6	0,856	48 (jour 2)	0,289
7	0,834	72 (jour 3)	0,155
8	0,813	96 (jour 4)	0,083

ANNEXE III – EXPLICATION DES SYMBOLES SUR L'EMBALLAGE ET L'ÉTIQUETAGE



Fabricant



Limitation de température



Date de fabrication



Attention, contient des matières radioactives



Numéro de série



Stérilisé en utilisant des techniques de traitement aseptiques



Date limite d'utilisation

EU CAL UTC

Heure européenne de calibrage UTC



Ne pas réutiliser



Dessus



Consulter le mode d'emploi



Conformité européenne



Quirem Medical B.V.
Zutphenseweg 55
7418 AH Deventer
Paesi Bassi
www.QuiremMedical.com

1. DESCRIZIONE

QuiremSpheres® è costituito da microsferi biocompatibili in acido poli-L-lattico (PLLA) contenenti olmio-166. Le microsferi hanno un diametro medio di 30 micrometri (per il 97% compreso tra 15 e 60 micrometri). L'olmio-166 è un isotopo beta-emittente ad alta energia per uso terapeutico. L'energia massima delle particelle beta è pari a 1,85 MeV (50,0%) e a 1,77 MeV (48,7%). Il range massimo delle particelle beta emesse nel tessuto è pari a 8,7 mm, con un valore medio di 2,5 mm. L'olmio-166 emette inoltre fotoni gamma primari (81 keV). L'emivita è pari a 26,8 ore, ciò significa che oltre il 90% delle radiazioni viene somministrato entro i primi 4 giorni successivi alla procedura di impianto. Al momento pianificato per il trattamento, l'attività per microsfera è pari a circa 240 - 375 Bq. QuiremSpheres® è un impianto permanente.

QuiremSpheres® è fornito sotto forma di una dose specifica per il paziente in una fiala a V confezionata singolarmente. I dati relativi all'attività all'orario di riferimento e le informazioni sulla scadenza sono indicati sull'etichetta delle confezioni. Ogni fiala a V è spedita in un contenitore in piombo, imballato in una scatola di trasporto di tipo A. La fiala e il suo contenuto devono essere conservati nel contenitore di trasporto a temperatura ambiente (15 - 25 °C, 59 - 77 °F) fino al momento dell'uso.

Attenzione: Al ricevimento di QuiremSpheres®, controllare immediatamente che la confezione sia integra. Non utilizzare il prodotto se la fiala a V o la confezione sono danneggiate. QuiremSpheres® è destinato esclusivamente all'uso su un singolo paziente. Non risterilizzare il prodotto e non utilizzarlo dopo la data e l'ora di scadenza indicate sull'etichetta.

Prima di utilizzare QuiremSpheres®, verificare l'attività delle fiale ricevute servendosi di una camera a ionizzazione a pozzetto o di un dosimetro calibrati.

QuiremSpheres® viene somministrato nell'arteria epatica mediante un catetere. QuiremSpheres® si distribuisce in modo non uniforme all'interno del fegato. Tale effetto è dovuto principalmente alle differenze del flusso arterioso diretto al tessuto epatico tumorale e non, al rapporto di vascolarizzazione fra il tessuto epatico tumorale e non e alle dimensioni del tumore.

Le microsferi QuiremSpheres® possono essere visualizzate in vivo mediante MRI e/o SPECT.

2. USO PREVISTO

QuiremSpheres® è destinato all'impianto in tumori epatici mediante somministrazione attraverso l'arteria epatica.

3. INDICAZIONI PER L'USO

QuiremSpheres® è indicato per il trattamento di tumori epatici non resecabili.

4. ACCESSORI

Accessori che possono essere usati per la procedura di impianto:

- Set di somministrazione QuiremSpheres® (QS-D001)

- Kit cliente QuiremSpheres® (QS-C001)

5. ISTRUZIONI PER L'USO

5.1 SELEZIONE DEI PAZIENTI E TEST PRE-TRATTAMENTO

Possono essere valutati per la terapia con QuiremSpheres® i pazienti affetti da tumori del fegato non resecabili. La selezione di un paziente per il trattamento con QuiremSpheres® richiede un parere medico secondo il quale il controllo del tumore del fegato apporti un beneficio al paziente e che questo abbia ricevuto tutti i trattamenti chirurgici possibili.

Esami cui sottoporre i pazienti prima del trattamento con QuiremSpheres®

Prima del trattamento si raccomanda di eseguire i seguenti esami:

- Angiografia epatica per determinare l'anatomia arteriosa del fegato.
- Esame di medicina nucleare breakthrough (scintigrafia con tecnezio-99m MAA intraepatico o altro marcatore surrogato) per determinare lo shunt polmonare. L'esame viene eseguito attraverso il catetere nell'arteria epatica.
- Test sierologici della funzionalità epatica per determinare l'entità del danno epatico.

5.2 DOSIMETRIA DELLE RADIAZIONI

La dose media consigliata per l'intero fegato è pari a 60 Gy. Grazie alla distribuzione non uniforme di QuiremSpheres® nel tessuto epatico tumorale e non, è possibile somministrare una dose di radiazione proporzionalmente più elevata al tessuto tumorale.

5.3 CALCOLO DELLA DOSE INDIVIDUALE

La quantità di radioattività dell'olmio-166 (A), in [MBq], da somministrare a un paziente per ottenere una dose per il fegato LD , in [Gy], viene calcolata con la seguente formula:

$$A[\text{MBq}] = LD[\text{Gy}] \times LW [\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]$$

dove LW è il peso [kg] del fegato da trattare, determinato sulla base di immagini CT o MR.

Utilizzando la dose assorbita media consigliata per l'intero fegato, pari a 60 Gy ($LD = 60$ Gy), è possibile semplificare la formula precedente ottenendo:

$$A[\text{MBq}] = 3781 [\text{MBq/kg}] \times LW[\text{kg}].$$

Se si pianifica di somministrare questa attività totale (A) a segmenti distinti del fegato in somministrazioni separate, occorre calcolare l'attività richiesta per segmento (A_i) basandosi sulla seguente formula:

$$A_i[\text{MBq}] = W_i [\text{kg}]/LW [\text{kg}] \times A[\text{MBq}]$$

dove W_i è il peso del segmento specifico determinato sulla base di immagini TC or RM LW e (A) sono il peso del fegato e l'attività totale richiesta menzionati in precedenza.

La somma dell'attività di tutti i segmenti deve sempre essere uguale all'attività totale da somministrare al paziente, (A).

5.4 TECNICA DI MISURAZIONE DELLO SHUNT POLMONARE

Quando si utilizza una scintigrafia con tecnezio-99m MAA (macro aggregati di albumina) per valutare lo shunt polmonare, occorre tenere conto dei seguenti aspetti. Il tecnezio-99m MAA con un'attività di 150 MBq (4 mCi) viene iniettato nell'arteria epatica tramite un catetere. La distribuzione del tecnezio-99m MAA viene valutata mediante tomografia SPECT/TC o scintigrafia planare. Per determinare la frazione che passa ai polmoni attraverso il fegato (frazione di shunt polmonare) si utilizza la formula riportata di seguito. Occorre inoltre valutare l'eventuale deposizione extraepatica, nonché la ripartizione intraepatica del tecnezio-99m-MAA fra tessuto epatico tumorale e non.

Per ottimizzare il valore predittivo della scintigrafia con tecnezio-99m MAA, durante l'iniezione di quest'ultimo si consiglia di posizionare la punta del catetere esattamente nella stessa posizione anatomica dalla quale verrà somministrato QuiremSpheres®.

Le regioni di interesse comprendono l'intera area polmonare e l'intera area epatica. La percentuale di shunt polmonare (L) viene calcolata con la seguente formula:

$$L = \frac{\text{conteggi polmonari totali}}{\text{conteggi polmonari totali} + \text{conteggi epatici}} \times 100$$

Predizione della dose di olmio-166 assorbita dai polmoni

È possibile predire/stimare la dose di olmio-166 assorbita dai polmoni basandosi sullo shunt polmonare del tecnezio-99m MAA (L), sul valore dell'attività dell'olmio-166 (A) da somministrare e sulla massa dei polmoni ($M_{polmone}$)

$$D_{polmone} [\text{Gy}] = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{polmone}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/l}]}$$

La massa di tessuto polmonare ($M_{polmone}$) può essere calcolata utilizzando il valore di densità di tale tessuto specifica per il paziente e il volume polmonare basato sulla tomografia TC, oppure può essere stimata in 1 kg.

Lo shunt polmonare non deve dare luogo a una dose superiore a 30 Gy ai polmoni in un singolo trattamento.

Tabella 1 – Possibilità di applicazione al paziente in funzione del valore medio stimato della dose assorbita dai polmoni

Predizione della dose polmonare (basata su una scintigrafia con tecnezio-99m MAA)	Raccomandazione
> 30 Gy	Non utilizzare QuiremSpheres®

5.5 PREPARAZIONE ED ESECUZIONE DELLA PROCEDURA DI IMPIANTO

Si raccomanda vivamente di utilizzare i seguenti accessori per la procedura di somministrazione di QuiremSpheres®:

- Set di somministrazione QuiremSpheres® (QS-D001)
- Kit cliente QuiremSpheres® (QS-C001)

Per una descrizione completa e illustrata della preparazione e dell'esecuzione della procedura di somministrazione di QuiremSpheres®, consultare le istruzioni per l'uso del Kit cliente e del Set di somministrazione QuiremSpheres® (documento numero MAN-1101-16-01). Prima dell'uso, leggere e comprendere per intero le presenti istruzioni.

Impianto transarterioso

Per l'impianto transarterioso di QuiremSpheres®, viene inserito un catetere attraverso l'arteria femorale o quella radiale sotto guida radiografica. Questa procedura deve essere eseguita esclusivamente da un radiologo interventista esperto.

Verificare con regolarità la punta del catetere per accertarsi che rimanga nella posizione prevista per l'intera procedura di impianto. Il catetere transarterioso può essere inserito nei rami dell'arteria epatica per ridurre il rischio di reflusso di QuiremSpheres® nelle piccole arterie che alimentano ad esempio l'intestino.

Una volta che il catetere si trova in posizione corretta ed è collegato al Set di somministrazione QuiremSpheres®, la procedura di somministrazione di QuiremSpheres® è la seguente:

- Il catetere dell'arteria epatica deve essere posizionato nel circolo arterioso epatico in modo che l'area target del fegato venga perfusa in modo adeguato.
- Per evitare la deposizione extraepatica nello stomaco e nel duodeno, è possibile embolizzare le arterie che passano dall'arteria epatica comune (e talvolta anche dall'arteria epatica destra o sinistra) allo stomaco e al duodeno.
- Si consiglia di utilizzare un catetere con diametro interno pari o superiore a 0,8 mm. Un catetere di diametro inferiore può ostruirsi durante la somministrazione di QuiremSpheres®.
- La somministrazione di QuiremSpheres® nell'arteria epatica deve avvenire **lentamente (< 5 ml al minuto)**, utilizzando soluzione fisiologica (0,9%), per evitare che le microsfele rifluiscono nell'arteria epatica e si fermino nel pancreas, nello stomaco e/o in altri organi. Durante la procedura di somministrazione, il catetere deve essere sottoposto a intervalli regolari ad un lavaggio con soluzione fisiologica (0,9%), per evitare che si ostruisca.

Attenzione: QuiremSpheres® deve essere somministrato lentamente, a una velocità non superiore a 5 ml al minuto. Una somministrazione rapida può causarne il reflusso lungo l'arteria epatica e in altri organi.

Attenzione: Durante la somministrazione, occorre verificare di quando in quando l'eventuale stasi del flusso sanguigno e il potenziale reflusso delle microsfele somministrando un agente di contrasto, per evitare di somministrare inavvertitamente le stesse in punti errati.

Una volta terminata la procedura di somministrazione, è possibile rimuovere il catetere.

Posizionamento radiologico del catetere

Il radiologo deve conoscere bene le anomalie arteriose frequenti nel circolo sanguigno del fegato e dal fegato all'intestino. Fare tutto il possibile per somministrare le microsferi QuiremSpheres® nelle arterie epatiche in modo tale che la radiazione venga somministrata soltanto all'area target del fegato. Se i tumori si trovano in un solo lobo, il catetere può essere inserito selettivamente nell'arteria lobare che alimenta il lobo target, risparmiando così il lobo sano.

È fondamentale evitare di somministrare QuiremSpheres® in altri organi, in particolare pancreas, stomaco o duodeno. Per evitare la somministrazione di QuiremSpheres® nel duodeno e nello stomaco, il catetere deve essere posizionato ben distale rispetto all'arteria gastroduodenale (GDA) e a qualsiasi altra arteria che rifornisce di sangue l'intestino. Se esiste anche la minima possibilità che QuiremSpheres® passi nella GDA, non procedere con l'impianto. Può essere preferibile bloccare la GDA con una spirale intraluminale o un altro metodo per prevenire il flusso di QuiremSpheres® nel duodeno.

Nota: Quasi tutte le complicanze del trattamento con QuiremSpheres® derivano dalla somministrazione involontaria di QuiremSpheres® nei piccoli vasi sanguigni diretti al pancreas, allo stomaco o al duodeno, oppure nel fegato stesso (vale a dire dall'assorbimento di una dose elevata nel tessuto epatico non tumorale).

Si raccomanda di eseguire una scintigrafia SPECT dell'addome superiore post-trattamento, per esaminare la distribuzione intraepatica e la deposizione extraepatica delle microsferi somministrate.

6. CONTROINDICAZIONI

Le microsferi QuiremSpheres® sono controindicate nei pazienti:

- sottoposti in precedenza a radioterapia a fasci esterni del fegato;
- affetti da ascite o insufficienza epatica;
- con funzione epatica inadeguata;
- con valori significativamente anomali nei test di funzionalità epatica (LFT) sintetica ed escretoria;
- con una dose polmonare superiore a 30 Gy in un singolo trattamento;
- la cui angiografia precedente mostra un'anatomia vascolare anormale, che causerebbe un reflusso significativo del sangue dall'arteria epatica verso stomaco, pancreas o intestino;
- trattati con capecitabina nei due mesi precedenti la terapia, o che saranno trattati con capecitabina in qualsiasi momento dopo la terapia con QuiremSpheres®;
- con trombosi completa della vena porta principale;
- con funzione renale inadeguata;
- con deposizione extraepatica non correggibile. È accettabile un'attività a livello di legamento falciforme, linfonodi portali e cistifellea.

7. AVVERTENZE

1. La somministrazione involontaria di QuiremSpheres® nel tratto gastrointestinale o nel pancreas causa dolori addominali acuti, pancreatiti acute o ulcere peptiche.
2. Alti livelli di radiazioni impiantate e/o shunt eccessivi verso i polmoni (> 30 Gy in un'unica sessione) possono causare polmoniti da radiazioni.
3. Radiazioni eccessive nel parenchima epatico normale possono causare epatopatie indotte da radioembolizzazione (REILD, Radio-Embolization-Induced Liver Disease).
4. La somministrazione involontaria di QuiremSpheres® nella cistifellea può causare colecistiti.
5. Prima del trattamento con QuiremSpheres®, il paziente deve riprendersi da eventuali interventi chirurgici maggiori.

8. PRECAUZIONI

- Le microsfere QuiremSpheres® possono essere ordinate, manipolate e/o impiantate esclusivamente da personale clinico che abbia seguito il programma di formazione QuiremSpheres®.
- La sicurezza e l'efficacia di questo dispositivo nelle donne in gravidanza, nelle madri in allattamento o nei bambini non sono state determinate.
- Questo prodotto è radioattivo. Seguire le norme locali durante la manipolazione di questo dispositivo.
- Alcuni pazienti possono sviluppare gastrite dopo il trattamento. È possibile usare farmaci antiacido il giorno prima dell'impianto di QuiremSpheres® e all'occorrenza nei giorni successivi per ridurre le complicanze gastriche.
- È possibile che i pazienti provino dolori addominali subito dopo la somministrazione di QuiremSpheres®, per cui possono rendersi necessari antidolorifici.

9. EVENTI AVVERSI

Dopo la somministrazione di QuiremSpheres®, gli eventi avversi comuni sono spossatezza, nausea e vomito, dolori addominali, febbre e anomalie lievi o moderate dei test di funzionalità epatica.

Potenziali eventi avversi gravi dovuti alle radiazioni elevate

1. **Pancreatite acuta** - causa dolore addominale grave immediato. Verificare con esame SPECT dell'addome e misurare l'amilasi sierica.
2. **Gastrite acuta** - causa dolore addominale. Verificare con i metodi standard per la diagnosi di ulcera gastrica.
3. **Colecistite acuta** - causa significativo dolore addominale superiore e la risoluzione può richiedere colecistectomia. Verificare con opportuni esami di diagnostica per immagini.
4. **Epatite da radiazioni** - causa deterioramento progressivo inspiegato della funzionalità epatica. Verificare con biopsia percutanea del fegato.
5. **Polmonite da radiazioni** - causa tosse non produttiva eccessiva. Verificare le evidenze di polmonite con radiografia o TAC polmonare ad alta risoluzione.

10. SICUREZZA DELLE RADIAZIONI

La procedura di preparazione e di somministrazione deve essere considerata un rischio di radiazioni potenzialmente grave per il personale clinico. Seguire le linee guida regolatorie e locali sulla gestione delle radiazioni nella preparazione e nella somministrazione delle microsfere, nonché nello smaltimento dei rifiuti e nell'assistenza post-impianto.

Tenere sempre in considerazione i principi di igiene delle radiazioni (ALARA). Ciò significa che la dose di esposizione del personale clinico e infermieristico e la dose di esposizione involontaria del paziente devono essere mantenute "al livello più basso ragionevolmente ottenibile" sulla base dei seguenti aspetti:

- **TEMPO** – Ridurre al minimo il tempo di esposizione
- **DISTANZA** – Aumentare il più possibile la distanza tra la sorgente di radiazione e il corpo/le estremità del corpo
- **SCHERMATURA** – Adottare misure di schermatura appropriate

APPENDICE I – MISURAZIONE DELL'ESPOSIZIONE POST-IMPIANTO

I valori di intensità di dose sono stati misurati a una distanza di 1,0 m dall'addome di pazienti (n = 3) sottoposti a impianto con microsfere radioattive contenenti ¹⁶⁶olmio-166, associate a una dose media consigliata assorbita dall'intero fegato pari a 60 Gy.

I risultati delle misurazioni sono illustrati nella Tabella 2.

Tabella 2 – Intensità di dose a una distanza di 1,0 m da pazienti trattati, a t = 0, 6, 24 e 48 ore dopo il trattamento.

	t = 0h	t = 6h	t = 24h	t = 48h
Intensità di dose \dot{D} ($\mu\text{Sv/h}$)	31 (18-53)	27 (16-46)	17 (10-29)	9 (5-15)

APPENDICE II – CORREZIONE PER IL DECADIMENTO

L'emivita fisica dell'olmio-166 è pari a 26,8 ore. Per calcolare l'attività di QuiremSpheres® in qualunque momento successivo all'ora di riferimento, moltiplicare l'attività di riferimento per il fattore di decadimento appropriato, mostrato nella Tabella 3.

Attenzione: Prima di apportare la correzione per il decadimento, si deve convertire l'ora di riferimento nell'ora locale dell'utente.

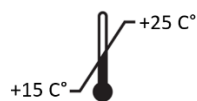
Tabella 3 – Fattori di decadimento delle microsfere QuiremSpheres®

Ore	Fattore di decadimento	Ore	Fattore di decadimento
0,5	0,987	9	0,792
1	0,974	10	0,772
2	0,950	11	0,752
3	0,925	12	0,733
4	0,902	24	0,538
5	0,879	36	0,394
6	0,856	48 (giorno 2)	0,289
7	0,834	72 (giorno 3)	0,155
8	0,813	96 (giorno 4)	0,083

APPENDICE III – SPIEGAZIONE DEI SIMBOLI PRESENTI SULLE CONFEZIONI E SULLE ETICHETTE



Produttore



Limite di temperatura



Data di produzione



Attenzione, contiene materiale radioattivo



Numero di serie



Sterilizzato con tecniche asettiche



Data di scadenza

EU CAL UTC

Ora di calibrazione europea UTC



Non riutilizzare



Alto



Consultare le istruzioni per l'uso



Conformità europea



Quirem Medical B.V.
Zutphenseweg 55
7418 AH Deventer
Nederland
www.QuiremMedical.com

1. BESCHRIJVING

QuiremSpheres® bestaat uit biocompatibele microsferen van poly-l-melkzuur (poly-L-lactic acid, PLLA) die holmium-166 bevatten. Deze microsferen hebben gemiddeld een diameter van 30 micrometer (97% tussen 15 en 60 micrometer). Holmium-166 is een hoogenergetische isotoop met bètastraling, die wordt gebruikt voor therapeutische doeleinden. De maximale energie van de bètadeeltjes is 1,85 MeV (50,0%) en 1,77 MeV (48,7%). Het maximale bereik voor emissie van de bètadeeltjes in weefsel is 8,7 mm met een gemiddelde van 2,5 mm. Verder straalt holmium-166 primaire gammafotonen uit (81 KeV). De halveringstijd is 26,8 uur, wat betekent dat meer dan 90% van de straling wordt afgegeven binnen de eerste 4 dagen na de implantatieprocedure. Op het geplande behandelmoment is de activiteit per microsfeer ongeveer 240-375 Bq. QuiremSpheres® is een permanent implantaat.

QuiremSpheres® wordt geleverd als patiënt-specifieke dosis in één V-flacon met een dop. Details over de activiteit op het referentietijdstip en de uiterste gebruiksdatum worden vermeld op de verpakkingsetiketten. Iedere V-flacon wordt geleverd in een loden bus die is verpakt in een transportdoos van het type A. De flacon en de inhoud moeten tot gebruik in de transportverpakking worden bewaard op kamertemperatuur (15-25°C, 59-77°F).

Pas op: Controleer de verpakking bij ontvangst van de QuiremSpheres® onmiddellijk op eventuele beschadiging. Gebruik dit product niet als de V-flacon of de verpakking is beschadigd. QuiremSpheres® is uitsluitend bedoeld voor gebruik bij één patiënt. Het product mag niet opnieuw worden gesteriliseerd en mag na de uiterste houdbaarheidsdatum/-tijd op het etiket niet meer worden gebruikt.

Controleer de activiteit van de ontvangen flacons met een gekalibreerde ionisatiekamer of dosimeter voordat u QuiremSpheres® gebruikt.

QuiremSpheres® wordt via een katheter toegediend in de leverslagader (arteria hepatica communis). QuiremSpheres® wordt ongelijkmatig in de lever gedistribueerd. Dit is vooral het gevolg van verschillen in de doorstroming van de leverslagader naar de tumor(en) en niet-tumorweefsel in de lever, de verhouding van vasculariteit tussen tumor- en niet-tumorweefsel in de lever, en de grootte van de tumor.

QuiremSpheres®-microsferen kunnen in vivo worden gevisualiseerd met MRI en/of SPECT.

2. BEOOGD GEBRUIK

QuiremSpheres® is bedoeld voor implantatie in levertumoren via de leverslagader.

3. GEBRUIKSAANWIJZING

QuiremSpheres® is geïndiceerd voor de behandeling van irresectabele levertumoren.

4. ACCESSOIRES

Tot de accessoires die bij de implantatieprocedure gebruikt kunnen worden, behoren:

- QuiremSpheres®-toedieningsset (QS-D001)
- QuiremSpheres®-klantenkit (QS-C001)

5. GEBRUIKSAANWIJZING

5.1 SELECTIE VAN PATIËNTEN EN ONDERZOEK VOORAFGAANDE AAN DE BEHANDELING

Patiënten met irresectabele levertumoren kunnen in aanmerking komen voor behandeling met QuiremSpheres®. De selectie van patiënten voor behandeling met QuiremSpheres® vereist een medisch oordeel dat controle van de levertumor voordeel voor de patiënt oplevert en dat de patiënt alle beschikbare chirurgische behandelingen heeft ondergaan.

Patiëntonderzoeken voorafgaand aan behandeling met QuiremSpheres®

De volgende onderzoeken vóór behandeling worden aanbevolen:

- Een leverangiogram om de arteriële anatomie van de lever vast te stellen.
- Een radionuclide leverscan (intrahepatische technetium-99m MAA-scan of een andere surrogaatmarkering) om het percentage van de longshunt te bepalen. Deze wordt gemaakt via de leverslagaderkatheter.
- Serologische tests van de leverfunctie om te bepalen in hoeverre de leverfunctie is aangetast.

5.2 STRALINGSDOSIMETRIE

De aanbevolen gemiddelde geabsorbeerde dosis voor de hele lever is 60 Gy. Vanwege de ongelijkmatige verspreiding van QuiremSpheres® over leverweefsel met en zonder tumoren wordt echter een proportioneel hogere stralingsdosis aan het tumorweefsel afgegeven.

5.3 BEREKENING VAN INDIVIDUELE DOSIS

De hoeveelheid holmium-166-radioactiviteit (A) in [MBq] die aan een patiënt moet worden toegediend om een dosis LD in [Gy] te verkrijgen die door de lever wordt geabsorbeerd, wordt berekend met de volgende formule:

$$A[\text{MBq}] = LD[\text{Gy}] \times LW[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]$$

waarbij LW het gewicht is van de lever in [kg] is dat wordt behandeld. Het gewicht van de lever wordt bepaald met behulp van CT- of MRI-beelden.

Met de aanbevolen gemiddelde geabsorbeerde dosis voor de hele lever van 60 Gy ($LD = 60$ Gy) kan de bovenstaande formule worden vereenvoudigd tot:

$$A[\text{MBq}] = 3781 [\text{MBq/kg}] \times LW[\text{kg}].$$

Als deze totale activiteit (A) is gepland voor levering aan specifieke segmenten in afzonderlijke toedieningen, moet de vereiste activiteit per segment (A_i) worden berekend met de volgende formule:

$$A_i[\text{MBq}] = W_i [\text{kg}] / LW[\text{kg}] \times A[\text{MBq}]$$

waarbij W_i het gewicht van het specifieke segment is dat met behulp van CT- of MRI-beelden wordt bepaald. LW en (A) zijn het eerder genoemde levergewicht en de totale vereiste activiteit.

De som van de activiteit van alle segmenten moet altijd gelijk zijn aan de totale activiteit die aan de patiënt wordt toegediend (A).

5.4 TECHNIEK VOOR METING VAN LONGSHUNT

Wanneer een technetium-99m MAA-scan (macro-geaggregeerd albumine) wordt gebruikt om een longshunt te beoordelen, moet het volgende worden overwogen. Technetium-99m MAA met een activiteit van 150 MBq (4 mCi) wordt via een katheter geïnjecteerd in de leverslagader. De verspreiding van technetium-99m MAA wordt beoordeeld met SPECT/CT of planaire scintigrafie. Met de onderstaande formule wordt het deel bepaald dat via de lever de longen bereikt (longshunt-gedeelte). Bovendien moet een extrahepatische absorptie worden beoordeeld en ook de intrahepatische verspreiding van technetium-99m-MMA in leverweefsel met en zonder tumor.

Voor een optimale voorspellende waarde van de technetium-99m-MMA-scan wordt aanbevolen dat de punt van de katheter tijdens de injectie van technetium-99m-MMA op exact dezelfde anatomische positie wordt geplaatst waar QuiremSpheres[®] wordt toegediend.

De aandachtsgebieden liggen rond de gehele longvelden en het hele leverveld. Het percentage van de longshunt (L) wordt berekend met de volgende formule:

$$L = \frac{\text{aantal tellingen voor totale long}}{\text{aantal tellingen voor totale long plus aantal voor lever}} \times 100$$

Voorspelling voor holmium-166 geabsorbeerde dosis in de long

De geabsorbeerde dosis holmium-166 in de long kan worden voorspeld/geschat op basis van de technetium-99m MAA-longshunt (L), de hoeveelheid activiteit holmium-166 (A) die wordt toegediend en de massa van de longen (M_{long})

$$D_{long} [\text{Gy}] = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{long}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/l}]}$$

De massa van longweefsel (M_{long}) kan worden berekend met de patiëntspecifieke dichtheid van het longweefsel en het longvolume op basis van een CT-scan, of kan worden geschat op 1 kg.

Een longshunt mag niet leiden tot een longdosis van meer dan 30 Gy in één behandeling.

Tabel 1 – Geschiktheid van patiënt volgens geschatte gemiddelde in de long geabsorbeerde dosis

Voorspelde longdosis (op basis van Tech-99m-MAA-scan)	Aanbeveling
>30 Gy	Geen QuiremSpheres [®] toedienen

5.5 VOORBEREIDING EN UITVOERING VAN DE IMPLANTATIEPROCEDURE

Het gebruik van de volgende accessoires voor de QuiremSpheres[®]-toedieningsprocedure wordt sterk aanbevolen:

- QuiremSpheres[®]-toedieningsset (QS-D001)
- QuiremSpheres[®]-klantenkit (QS-C001)

Raadpleeg de gebruiksaanwijzing bij de QuiremSpheres®-klantenkit en de toedieningsset (documentnummer MAN-1101-16-01) voor een uitgebreide en geïllustreerde beschrijving van de voorbereiding en uitvoering van de QuiremSpheres®-toedieningsprocedure. Deze aanwijzing moet vóór gebruik volledig worden gelezen en begrepen.

Transarteriële implantatie

Voor transarteriële implantatie van QuiremSpheres® wordt een katheter onder röntgengeleiding ingebracht via de femorale of radiale slagader. Dit mag alleen worden uitgevoerd door een getrainde interventieradioloog.

Voer een routinecontrole van de punt van de katheter uit om te zorgen dat deze op de geplande positie blijft tijdens de implantatieprocedure. De transarteriële katheter kan in de vertakkingen van de leverslagader worden ingebracht om het risico op terugstroming van QuiremSpheres® in kleine arteriën naar bijvoorbeeld de darmen te vermijden.

Nadat de katheter correct is geplaatst en het uiteinde van de katheter is aangesloten op de QuiremSpheres®-toedieningsset, verloopt de procedure voor toediening van de QuiremSpheres® als volgt:

- De leverslagaderkatheter moet in de arteriële toevoer van de lever worden geplaatst, zodat het doelgebied van de lever afdoende wordt geperfuseerd.
- Kleine arteriën die van de arteria hepatica communis (en soms zelfs van de rechter of linker leverslagaders) naar de maag en het duodenum lopen, kunnen worden geblokkeerd met een spiraal om afzetting buiten de lever in de maag en het duodenum te voorkomen.
- Het is raadzaam om een katheter met een binnendiameter van ten minste 0,8 mm te gebruiken. Als een katheter met een kleinere diameter wordt gebruikt, kan deze verstopt raken tijdens het toedienen van QuiremSpheres®.
- De QuiremSpheres® moeten **langzaam (< 5 ml per minuut)** in de leverslagader wordt ingebracht met een fysiologische zoutoplossing (0,9%), om te voorkomen dat de microsferen terugstromen door de leverslagader en terechtkomen in de pancreas, maag en/of andere organen. De katheter moet tijdens de toediening met regelmatige tussenpozen worden gespoeld met een fysiologische zoutoplossing (0,9%) om blokkering te voorkomen.

Pas op: QuiremSpheres® moet langzaam worden toegediend, met een snelheid van niet meer dan 5 ml per minuut. Een snelle toediening kan leiden tot terugstroming door de leverslagader en naar andere organen.

Pas op: Tijdens het toedienen moet de stase van de bloedstroom en een mogelijke terugstroming van microsferen regelmatig worden gecontroleerd door toediening van contrastmiddel om een ongewenste toediening van microsferen te voorkomen.

Nadat de toedieningsprocedure is voltooid, kan de katheter verwijderd worden.

Plaatsing van de katheter met behulp van radiologie

De radioloog moet vertrouwd zijn met de veel voorkomende arteriële afwijkingen in de bloedtoevoer naar de lever en van de lever naar de darmen. Alles moet in het werk worden gesteld om de QuiremSpheres®-microsferen toe te dienen in de leverslagaders zodat de straling uitsluitend aan het doelgebied in de lever wordt toegediend. Als de tumoren zich beperken tot één kwab, kan de katheter selectief worden ingebracht in de slagader die naar die kwab leidt, zodat de gezonde kwab wordt gespaard.

Het is cruciaal dat QuiremSpheres® niet wordt afgegeven aan andere organen, in het bijzonder de pancreas, de maag of het duodenum. Om te voorkomen dat er QuiremSpheres® in het duodenum en de maag terechtkomt, moet de katheter goed distaal ten opzichte van de arteria

gastroduodenalis en eventuele andere arteriën worden geplaatst die bloed toevoeren naar de darmen. Als er een mogelijkheid is dat QuiremSpheres[®] zich via de arteria gastroduodenalis verspreidt, mag de implantatie niet plaatsvinden. Het kan te prefereren zijn dat de arteria gastroduodenalis wordt geblokkeerd met een intraluminale spiraal of een andere methode om te voorkomen dat er QuiremSpheres[®] naar het duodenum stroomt.

Opmerking: Vrijwel alle complicaties met QuiremSpheres[®] zijn het gevolg van onbedoelde afgifte van QuiremSpheres[®] in kleine bloedvaten naar de pancreas, de maag of het duodenum, of onbedoelde afgifte in de lever zelf (d.w.z. een hoge dosisabsorptie in leverweefsel zonder tumor).

Het is raadzaam een SPECT-scan van het bovenste deel van de buik uit te voeren na de behandeling om de verspreiding in van de toegediende microsferen in de lever en de absorptie buiten de lever te beoordelen.

6. CONTRA-INDICATIES

QuiremSpheres[®]-microsferen zijn gecontra-indiceerd voor patiënten die:

- eerder externe stralingstherapie voor de lever hebben gekregen;
- lijden aan ascites of klinisch leverfalen;
- lijden aan leverinsufficiëntie;
- een significant afwijkende synthetische capaciteit en excretie in hun leverfunctietests vertonen;
- een longdosis van meer dan 30 Gy in één behandeling krijgen;
- bij de voorafgaande beoordeling een angiogram met een abnormale vasculaire anatomie hebben die zou leiden tot een aanzienlijke terugstroom van bloed uit de leverslagader naar de maag, de pancreas en het duodenum;
- binnen twee maanden vóór de behandeling zijn behandeld met capecitabine of die zullen worden behandeld met capecitabine op enig moment na de behandeling met QuiremSpheres[®];
- volledige trombose in de belangrijkste poortader hebben;
- lijden aan nierinsufficiëntie;
- een onherstelbare extrahepatisch absorptie hebben. Activiteit in het ligamentum falciforme, portale lymfeknopen en galblaas is acceptabel.

7. WAARSCHUWINGEN

6. Onbedoelde afgifte van QuiremSpheres[®] aan het maag-darmkanaal of de pancreas zal leiden tot acute buikpijn, acute pancreatitis of een maagzweer.
7. Een hoge mate van geïmplanteerde straling en/of overmatige shunts naar de longen(> 30 Gy in één sessie) kunnen leiden tot stralingspneumonitis.
8. Overmatige bestraling van normaal leverparenchym kan leiden tot schade aan de lever door radio-embolisatie (radioembolization-induced liver disease, REILD).
9. Onbedoelde afgifte van QuiremSpheres[®] aan de galblaas kan leiden tot cholecystitis.
10. De patiënt moet hersteld zijn van eventuele zware chirurgische ingrepen voordat deze met QuiremSpheres[®] wordt behandeld.

8. VOORZORGSMAATREGELEN

- Alleen klinisch personeel dat is opgeleid in het QuiremSpheres[®]-trainingsprogramma mag QuiremSpheres[®]-microsferen bestellen, verwerken of implanteren.
- Het is niet bewezen dat dit product veilig en effectief is voor zwangere vrouwen, moeders die borstvoeding geven of kinderen.
- Dit product is radioactief. Bij de omgang met dit hulpmiddel moeten plaatselijk geldende richtlijnen worden aangehouden.

- Sommige patiënten kunnen na de behandeling last krijgen van gastritis. De dag vóór de implantatie van QuiremSpheres® kunnen maagzuurremmers worden gebruikt; dit kan indien nodig worden voortgezet om maagcomplicaties te verminderen.
- Veel patiënten kunnen onmiddellijk na toediening van QuiremSpheres® last hebben van buikpijn, waarvoor pijnstillers nodig kunnen zijn.

9. BIJWERKINGEN

Gebruikelijke bijwerkingen na de toediening van QuiremSpheres® zijn vermoeidheid, misselijkheid en braken, buikpijn, koorts en lichte tot matige afwijkingen in leverfunctietests.

Mogelijke ernstige bijwerkingen ten gevolge van sterke straling

6. **Acute pancreatitis** ---- veroorzaakt onmiddellijke ernstige buikpijn. Controleer dit met SPECT-beelden van de buik en test op serumamylase.
7. **Acute gastritis** ---- veroorzaakt buikpijn. Controleer dit met standaardmethoden voor diagnosticeren van maagzweren.
8. **Acute cholecystitis** ---- veroorzaakt aanzienlijke pijn boven in de buik en kan als oplossing een cholecystectomie vereisen. Controleer dit met geschikt beeldonderzoek.
9. **Stralingshepatitis** ---- veroorzaakt onverklaarbare progressieve afname van de leverfunctie. Controleer dit met een transcutane kernbiopsie van de lever.
10. **Stralingspneumonitis** ---- veroorzaakt overmatig, niet-productief hoesten. Controleer dit met röntgenopnamen of een CT-scan van de longen om te controleren op pneumonitis.

10. STRALINGSBESCHERMING

De voorbereidings- en toedieningsprocedure moeten worden beschouwd als een potentieel ernstig stralingsrisico voor het klinische personeel. Algemene en plaatselijke richtlijnen voor de omgang met straling moeten worden aangehouden bij de voorbereiding, toediening, afvoer en na de implantatie van microsferen.

De principes voor stralingshygiëne (ALARA) moeten te allen tijde in acht worden genomen. Dit betekent, kortom, dat de blootstellingsdosis voor personeel van de kliniek, verplegend personeel en onbedoelde blootstelling voor de patiënt 'zo laag als redelijkerwijs mogelijk is' moet worden gehouden met aandacht voor de volgende aspecten:

- **TIJD** – Beperk de blootstellingsduur tot het minimum
- **AFSTAND** – Maak de afstand tussen de stralingsbron en het lichaam/de ledematen zo groot mogelijk
- **AFSCHERMING** – Neem afdoende maatregelen voor afscherming

BIJLAGE I - METING VAN BLOOTSTELLING NA IMPLANTATIE

Doses zijn gemeten op 1,0 m afstand van de buik van patiënten (n=3) bij wie microsferen met actief holmium-166 waren geïmplanteerd, dat was afgestemd op een aanbevolen gemiddelde geabsorbeerde stralingsdosis van 60 Gy voor de hele lever.

De resultaten van de metingen worden weergegeven in tabel 2.

Tabel 2 – Doses op 1,0 m afstand van behandelde patiënten na t = 0, 6, 24 en 48 uur na de behandeling.

	t = 0h	t = 6h	t = 24h	t = 48h
Dosis \dot{D} ($\mu\text{Sv/h}$)	31 (18-53)	27 (16-46)	17 (10-29)	9 (5-15)

BIJLAGE II – CORRECTIE VOOR VERVAL

De fysieke halveringstijd van holmium-166 is 26,8 uur. Als u de activiteit van QuiremSpheres® wilt berekenen op enig moment na het referentietijdstip, vermenigvuldigt u de referentieactiviteit met de betreffende vervalfactor in tabel 3.

Pas op: Het referentietijdstip moet worden omgerekend naar de lokale tijd van de gebruiker voordat het verval wordt berekend.

Tabel 3 – Vervalfactoren van QuiremSpheres®-microsferen

Uur	Vervalfactor	Uur	Vervalfactor
0,5	0,987	9	0,792
1	0,974	10	0,772
2	0,950	11	0,752
3	0,925	12	0,733
4	0,902	24	0,538
5	0,879	36	0,394
6	0,856	48 (dag 2)	0,289
7	0,834	72 (dag 3)	0,155
8	0,813	96 (dag 4)	0,083

BIJLAGE III – TOELICHTING BIJ SYMBOLEN OP DE VERPAKKING EN ETIKETTEN



Fabrikant



Fabricagedatum



Serienummer



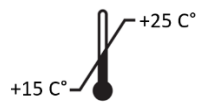
Uiterste houdbaarheidsdatum



Niet hergebruiken



Lees de gebruiksaanwijzing



Temperatuurbereik



Pas op, bevat
radioactief materiaal



Gesteriliseerd met
aseptische
verwerkingstechnieken

EU CAL UTC

Europese kalibratietijd
UTC



Deze kant boven



Europese conformiteit



Quirem Medical B.V.
Zutphenseweg 55
7418 AH Deventer
Holandia
www.QuiremMedical.com

1. OPIS

QuiremSpheres® składa się z biokompatybilnych mikrosfer kwasu poli-L-mlekowego, zawierających holm-166. Mikrosfery mają średnią średnicę równą 30 mikrometrów (97% od 15 do 60 mikrometrów). Holm-166 to izotop emitujący promieniowanie beta o wysokiej energii, stosowany do celów leczniczych. Maksymalna energia cząsteczek beta wynosi 1,85 MeV (50,0%) i 1,77 MeV (48,7%). Maksymalny zakres emitowanych cząsteczek beta w tkance wynosi 8,7 mm, ze średnią równą 2,5 mm. Dodatkowo holm-166 emituje fotony gamma (81 KeV). Półokres rozpadu to 26,8 godziny, co oznacza, że dostarczenie ponad 90% promieniowania następuje w ciągu pierwszych 4 dni po zabiegu implantacji. W planowanym momencie leczenia, aktywność na mikrosferę wynosi ok 240–375 Bq. QuiremSpheres® jest implantem stałym.

QuiremSpheres® jest dostarczany w dawce określonej dla pacjenta w postaci pojedynczej, zamkniętej fiolki V. Szczegółowe informacje na temat aktywności w czasie referencyjnym oraz terminie ważności znajdują się na etykietach na opakowaniu. Każda fiolka V zapakowana została w ołowiany pojemnik, znajdujący się w opakowaniu transportowym typu A. Fiolkę oraz jej zawartość należy przechowywać wewnątrz pojemnika transportowego w temperaturze pokojowej (15–25°C, 59–77°F) do czasu użycia.

Przeostroga: Po otrzymaniu QuiremSpheres® opakowanie należy sprawdzić pod kątem uszkodzeń. Nie używać produktu, jeżeli fiolka V lub opakowanie są uszkodzone. QuiremSpheres® przeznaczony jest do stosowania wyłącznie u jednego pacjenta. Nie sterylizować ponownie ani nie stosować tego produktu po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie.

Przed użyciem QuiremSpheres®, należy sprawdzić aktywność otrzymanych fiolek stosując skalibrowaną komorę lub dozometr.

QuiremSpheres® podaje się do tętnicy wątrobowej przez cewnik. QuiremSpheres® zostanie rozprowadzony w wątrobie nierównomiernie. Ma to głównie miejsce ze względu na różnice w przepływie w tętnicy wątrobowej do guza i do tkanek innych niż nowotworowe, stopień unaczynienia tkanki wątrobowej zmienionej i niezmienionej nowotworowo oraz rozmiar nowotworu.

Mikrosfery QuiremSpheres® można zwizualizować w badaniach in-vivo z użyciem MRI i/lub SPECT.

2. PRZEZNACZENIE

QuiremSpheres® przeznaczony jest do implantacji do nowotworów wątroby poprzez podanie do tętnicy wątrobowej.

3. WSKAZANIA

QuiremSpheres® jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych nowotworów wątroby.

4. AKCESORIA

Akcesoria, które można stosować w ramach zabiegu implantacji obejmują

- Zestaw aplikacyjny QuiremSpheres® (QS-D001)
- Zestaw akcesoriów do QuiremSpheres® (QS-C001)

5. INSTRUKCJA OBSŁUGI

5.1 DOBÓR PACJENTÓW I BADANIA PRZED LECZENIEM

Leczenie produktem QuiremSpheres® można rozważyć u pacjentów z nieoperacyjnymi guzami wątroby. Dobór pacjentów do leczenia produktem QuiremSpheres® wymaga sporządzenia opinii medycznej stwierdzającej, że opanowanie nowotworu w wątrobie będzie korzystne dla pacjenta oraz że pacjent przeszedł wszystkie możliwe metody leczenia chirurgicznego.

Badania pacjentów przed zabiegiem z zastosowaniem QuiremSpheres®

Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie następujących badań:

- Angiogram wątroby w celu ustalenia anatomii tętnic wątroby.
- Skan z warstwami w ramach medycyny nuklearnej (skan MAA z wykorzystaniem technetu-99m podawanego dowątrobowo lub innego markera zastępczego) w celu określenia przepływu do płuc. Wykonuje się go za pomocą cewnika wprowadzanego do tętnicy wątrobowej.
- Badania serologiczne funkcji wątroby w celu ustalenia zakresu uszkodzenia czynności wątroby.

5.2 DOZYMETRIA PROMIENIOWANIA

Zalecana średnia dawka wchłaniana przez całą wątrobę wynosi 60 Gy. Ze względu na niejednorodną dystrybucję QuiremSpheres® w nowotworze oraz tkance wątroby nieobjętej nowotworem do tkanki nowotworu dostarczona zostanie proporcjonalnie wyższa dawka promieniowania.

5.3 OBLICZANIE INDYWIDUALNEJ DAWKI

Wielkość radioaktywności holmu-166 (A) w [MBq], którą należy podać pacjentowi w celu dostarczenia dawki dla wątroby LD w [Gy] oblicza się, stosując poniższy wzór:

$$A[\text{MBq}] = LD[\text{Gy}] \times LW[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]$$

gdzie LW to masa wątroby w [kg], która zostanie poddana leczeniu. Masę wątroby określa się na podstawie obrazów TK lub MR.

Wykorzystując zalecaną średnią dawkę wchłanianą przez całą wątrobę wynoszącą 60 Gy ($LD = 60$ Gy), powyższy wzór można uprościć jak niżej:

$$A[\text{MBq}] = 3781 [\text{MBq/kg}] \times LW[\text{kg}].$$

Jeśli tę całkowitą aktywność (A) zaplanowano do dostarczenia do konkretnych segmentów w ramach oddzielnych podań, wymaganą aktywność na segment (A_i) należy wyliczyć zgodnie z poniższym wzorem:

$$A_i[\text{MBq}] = W_i [\text{kg}] / LW[\text{kg}] \times A[\text{MBq}]$$

gdzie W_i to masa konkretnego segmentu określonego na podstawie obrazów TK lub MRI. LW oraz (A) to wspomniana wcześniej masa wątroby oraz całkowita wymagana aktywność.

Suma aktywności wszystkich segmentów powinna być równa całkowitej aktywności przeznaczonej do podania pacjentowi (*A*).

5.4 TECHNIKA POMIARU PRZEPŁYWU DO PŁUC

Stosując skanowanie z wykorzystaniem technetu-99m MAA (makro-zagregowana albumina) do oceny przepływu do płuc, należy wziąć pod uwagę następujące czynniki. Technet-99m MAA o aktywności 150 MBq (4 mCi) jest wstrzykiwany za pośrednictwem cewnika do tętnicy wątrobowej. Dystrybucję technetu-99m MAA ocenia się na podstawie SPECT/TK lub scyntygrafii planarnej. Poniższy wzór stosuje się do określenia odsetka, który przenika przez wątrobę do płuc (frakcja przepływu do płuc). Dodatkowo należy ocenić wszystkie nagromadzenia poza wątrobą, jak również dystrybucję w wątrobie technetu-99m MAA pomiędzy tkanką wątroby objętą nowotworem i wolną od nowotworu.

W celu zoptymalizowania przewidywalnej wartości skanu z użyciem technetu-99m MAA, zaleca się umieścić końcówkę cewnika w trakcie wprowadzenia technetu-99m MAA w dokładnie tym samym położeniu anatomicznym, w którym zostanie podany QuiremSpheres®.

Obszary zainteresowania zarysowano wokół całego obszaru płuc oraz wątroby. Odsetek przepływu do płuc (*L*) oblicza się wykorzystując następujący wzór:

$$L = \frac{\text{płuca łącznie}}{\text{płuca łącznie} + \text{odsetek wątroby}} \times 100$$

Przewidywana dawka holmu-166 wchłonięta przez płuca

Dawkę holmu-166 wchłoniętą przez płuca można przewidzieć/oszacować na podstawie przepływu technetu-99m MAA do płuc (*L*), dawki aktywności holmu-166 (*A*) przeznaczonej do podania oraz masy płuc ($M_{\text{płuco}}$).

$$D_{\text{płuco}} [\text{Gy}] = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{\text{płuco}}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]}$$

Masę tkanki płuca ($M_{\text{płuco}}$) można wyliczyć, stosując gęstość tkanki płuc charakterystyczną dla pacjenta oraz objętość płuc, określone na podstawie badania TK lub oszacować jako 1 kg.

Przepływ do płuc nie powinien prowadzić do przekroczenia dawki wynoszącej 30 Gy w ramach pojedynczego leczenia.

Tabela 1 – Kwalifikacja pacjentów zgodnie z oszacowaną średnią dawką wchłoniętą przez płuca

Przewidywana dawka wchłonięta przez płuca (na podstawie skanu z użyciem Tech-99m-MAA)	Zalecenie
>30 Gy	Nie stosować QuiremSpheres®

5.5 PRZYGOTOWANIE I WYKONANIE ZABIEGU IMPLANTACJI

Do podawania preparatu QuiremSpheres® zdecydowanie zaleca się użycie następujących akcesoriów:

- Zestaw aplikacyjny QuiremSpheres® (QS-D001)
- Zestaw akcesoriów do QuiremSpheres® (QS-C001)

Szczegółowy, ilustrowany opis przygotowania i wykonania procedury podania produktu QuiremSpheres® znajduje się w instrukcji użycia zestawu aplikacyjnego oraz zestawu akcesoriów QuiremSpheres® (dokument numer MAN-1101-16-01). Należy dokładnie i ze zrozumieniem zapoznać się z tymi instrukcjami przed użyciem produktu.

Implantacja przez tętnicę

Do implantacji QuiremSpheres® przez tętnicę cewnik umieszcza się przez tętnicę udową lub promieniową pod kontrolą RTG. Powinien to wykonywać przeszkolony radiolog interwencyjny. Rutynowo sprawdzać końcówkę cewnika w celu zapewnienia, że pozostaje w planowanym położeniu przez cały zabieg implantacji. Cewnik przetętniczny można wprowadzić do gałęzi tętnicy wątrobowej w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia refluksu QuiremSpheres® do mniejszych tętnic zasilających np. jelito.

Po prawidłowym umieszczeniu cewnika oraz podłączeniu zestawu aplikacyjnego QuiremSpheres® procedura aplikacji QuiremSpheres® wygląda następująco:

- Cewnik tętnicy wątrobowej należy umieścić w tętnicy zasilającej wątrobę w taki sposób, aby obszar docelowy wątroby był poddany odpowiedniej perfuzji.
- Niewielkie tętnice odchodzące od wspólnej tętnicy wątrobowej (i czasami nawet od prawych lub lewych tętnic wątrobowych) do żołądka oraz dwunastnicy można podwiązać w celu uniknięcia osadzenia się poza wątrobą w żołądku oraz dwunastnicy.
- Zaleca się stosowanie cewnika o średnicy wewnętrznej równej przynajmniej 0,8 mm. W przypadku stosowania cewnika o zbyt małej średnicy może nastąpić okluzja podczas podawania QuiremSpheres®.
- Podawanie QuiremSpheres® należy wykonywać **powoli (<5 ml na minutę)** wykorzystując sól fizjologiczną (0,9%), podając do tętnicy wątrobowej, aby zapobiec cofaniu się mikrosfer do tętnicy wątrobowej i osadzeniu się wewnątrz trzustki, żołądka i/lub innych organów. W trakcie procedury podawania cewnik należy przepłukiwać solą fizjologiczną (0,9%) w regularnych odstępach, aby zapobiegać blokadom.

Przeostroga: QuiremSpheres® należy podawać powoli z prędkością nie większą niż 5 ml na minutę. Szybkie podawanie może spowodować cofanie się do tętnicy wątrobowej i innych organów.

Przeostroga: W trakcie podawania, stazę przepływu krwi oraz potencjalne cofanie się mikrosfer należy sprawdzać okresowo poprzez podanie środka kontrastowego, aby zapobiegać nieprawidłowemu podaniu mikrosfer.

Cewnik można usunąć po zakończeniu procedury podawania.

Radiologiczne umieszczenie cewnika

Radiolog musi być zaznajomiony z częstymi nieprawidłowościami w obszarze tętnic dostarczających krew do wątroby oraz z wątroby do jelita. Należy podjąć próbę w celu podania mikrosfer QuiremSpheres® tętnic wątrobowych w taki sposób, aby promieniowanie podawać jedynie do docelowego obszaru w wątrobie. Jeśli zmiany nowotworowe ograniczone są jedynie do

jednego płata, cewnik można umieścić wybiórczo w tętnicy zasilającej dany płat, tym samym oszczędzając zdrowy płat.

Produktu QuiremSpheres® nie wolno podawać do innych organów, w szczególności do trzustki, żołądka ani dwunastnicy. W celu zapobiegania podaniu QuiremSpheres® do dwunastnicy oraz żołądka, cewnik należy umieścić zdecydowanie dystalnie względem tętnicy żołądkowo-dwunastniczej (GDA) oraz każdej innej tętnicy doprowadzającej krew do jelita. Jeśli istnieje ryzyko przeniesienia QuiremSpheres® do GDA, to nie wolno wykonywać implantacji. Można zablokować GDA spiralą wewnętrzną lub inną metodą, aby zapobiec przepływowi QuiremSpheres® do dwunastnicy.

Uwaga: Praktycznie wszystkie powikłania w związku z QuiremSpheres® wynikają z nieprawidłowego podania QuiremSpheres® do małych naczyń krwionośnych, które przechodzą do trzustki, żołądka lub dwunastnicy lub nieprawidłowego podania w samej wątrobie (np. wysoka dawka wchłaniana w części wątroby niezajętej nowotworem).

Zaleca się wykonanie skanu SPECT górnej części jamy brzusznej po zakończeniu leczenia w celu sprawdzenia dystrybucji wewnątrz wątroby i osadzania się poza wątrobą podanych mikrosfer.

6. PRZECIWWSKAZANIA

Stosowanie mikrosfer QuiremSpheres® jest przeciwwskazane u pacjentów, którzy:

- wcześniej przechodzili radioterapię wątroby z wykorzystaniem wiązki zewnętrznej;
- mają wodobrzusze lub niewydolność kliniczną wątroby;
- mają niewystarczającą czynność wątroby;
- mają istotnie nieprawidłowe testy czynnościowe syntetyczne i wydalnicze wątroby (LFT);
- mają dawkę do płuc przekraczającą 30 Gy w ramach pojedynczego leczenia;
- w angiogramie wykonanym przed oceną mają nieprawidłową budowę anatomiczną naczyń, która mogłaby doprowadzić do istotnego cofnięcia krwi tętniczej z wątroby do żołądka, trzustki lub jelit;
- byli leczeni kapecytabiną w ciągu dwóch miesięcy przed leczeniem lub będą leczeni kapecytabiną w dowolnym czasie po leczeniu QuiremSpheres®;
- mają całkowitą zakrzepicę głównej żyły wrotnej;
- mają niewystarczającą czynność nerek;
- mają skłonność do osadzania się poza wątrobą, którego nie można skorygować. Dopuszcza się aktywność w więzadle sierpowatym, węzłach chłonnych wrotnych oraz w pęcherzyku żółciowym.

7. OSTRZEŻENIA

11. Nieprawidłowe podawanie QuiremSpheres® do układu pokarmowego lub trzustki spowoduje ostry ból w jamie brzusznej, ostre zapalenie trzustki lub chorobę wrzodową.
12. Wysokie poziomy wszczepionego promieniowania i/lub nadmierny przepływ do płuc (> 30 Gy w pojedynczej sesji) może prowadzić do zapalenia płuc wskutek naświetlania.
13. Nadmierne promieniowanie podawane do zdrowego miększu wątroby może skutkować chorobą wątroby wywołaną radioembolizacją (ang. radioembolization-induced liver disease, REILD).
14. Nieprawidłowe podanie QuiremSpheres® do pęcherza może skutkować zapaleniem pęcherzyka żółciowego.
15. Przed leczeniem QuiremSpheres® pacjent musi przejść rekonwalescencję po poważnych zabiegach chirurgicznych.

8. ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

- Mikrosfery QuiremSpheres® może zamawiać, obsługiwać i/lub podawać tylko personel przeszkolony w ramach programu szkoleniowego QuiremSpheres®.
- Bezpieczeństwo i skuteczność preparatu u kobiet w ciąży, matek karmiących i dzieci nie zostały określone.
- Ten produkt jest radioaktywny. Należy postępować z nim zgodnie z miejscowymi przepisami.
- U niektórych pacjentów może wystąpić zapalenie żołądka w następstwie leczenia. Do dnia przed implantacją QuiremSpheres® można stosować leki blokujące kwas żołądkowy i kontynuować ich podawanie wedle potrzeby w celu zmniejszenia powikłań gastrycznych.
- Bezpośrednio po podaniu QuiremSpheres® pacjenci mogą skarżyć się na ból w jamie brzusznej i podanie leków przeciwbólowych może być konieczne.

9. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Częste zdarzenia niepożądane po podaniu QuiremSpheres® to zmęczenie, nudności i wymioty, ból w jamie brzusznej, gorączka, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

Potencjalne ciężkie zdarzenia niepożądane w wyniku wysokiego promieniowania

11. **Ostre zapalenie trzustki** ---- powoduje natychmiastowy ostry ból w jamie brzusznej. Sprawdzić, wykorzystując obrazowanie SPECT brzucha oraz wykonać badanie amylazy w surowicy.
12. **Ostre zapalenie żołądka** ---- powoduje ból w jamie brzusznej. Sprawdzić, wykorzystując standardowe metody w rozpoznawaniu choroby wrzodowej.
13. **Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego** ---- powoduje znaczny ból w górnej części jamy brzusznej i może wymagać cholecystektomii w celu usunięcia. Sprawdzić, wykorzystując odpowiednie badania obrazowe.
14. **Zapalenie wątroby w wyniku napromieniania** ---- powoduje niewyjaśnione, postępujące pogorszenie się czynności wątroby. Sprawdzić, wykonując przezskórną biopsję wątroby.
15. **Zapalenie płuc w wyniku napromieniania** ---- powoduje nadmierny nieproduktywny kaszel. Sprawdzić, wykonując zdjęcie RTG lub TK płuc HR pod kątem objawów zapalenia płuc.

10. BEZPIECZEŃSTWO RADIOAKTYWNE

Procedurę przygotowania i podania należy traktować jako stanowiącą potencjalne zagrożenie radioaktywne dla pracowników placówki. W zakresie przygotowywania preparatu, podawania mikrosfer, utylizacji odpadów i opieki pozabiegowej należy przestrzegać zasad postępowania dot. stosowania promieniowania, określonych w przepisach lokalnych i obowiązujących w placówce.

Należy brać pod uwagę zasady higieny stosowania promieniowania (ALARA). Oznacza to w skrócie, że dawka promieniowania, na którą narażony jest personel lekarski i pielęgniarski, a także niezamierzona ekspozycja pacjenta powinna być tak niska, jak to rozsądnie możliwe, przy uwzględnieniu następujących aspektów:

- **CZAS** – Należy ograniczyć do minimum czas ekspozycji
- **ODLEGŁOŚĆ** – Należy możliwie jak najbardziej zwiększyć odległość pomiędzy źródłem promieniowania a ciałem/kończynami
- **OSŁONY OCHRONNE** – Stosować odpowiednie osłony ochronne

ZAŁĄCZNIK I – POMIAR EKSPOZYCJI PO IMPLANTACJI

Moce dawki zmierzono w odległości 1,0 m od jamy brzusznej pacjenta (n=3) z implantem pod kątem aktywności mikrosfer holmu-166, kojarzonego z zalecaną średnią wchłoniętą dawką dla całej wątroby wynoszącą 60 Gy.

Wyniki pomiarów przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2 – Moc dawki w odległości 1,0 m od leczonych pacjentów w t = 0, 6, 24 i 48 godz. po leczeniu.

	t = 0godz.	t = 6godz.	t = 24godz.	t = 48godz.
Moc dawki \dot{D} ($\mu\text{Sv}/\text{godz.}$)	31 (18-53)	27 (16-46)	17 (10-29)	9 (5-15)

ZAŁĄCZNIK II – POPRAWKA NA ROZPAD

Fizyczny półokres rozpadu holmu-166 to 26,8 godziny. W celu wyliczenia aktywności QuiremSpheres[®] w dowolnym momencie po czasie referencyjnym, należy pomnożyć aktywność referencyjną przez odpowiedni współczynnik rozpadu wskazany w Tabeli 3.

Przeostroga: Czas referencyjny musi być podany w czasie lokalnym użytkownika przed poprawką na rozpad.

Tabela 3 – Współczynnik rozpadu mikrosfer QuiremSpheres[®]

Godziny	Współczynnik rozpadu	Godziny	Współczynnik rozpadu
0,5	0,987	9	0,792
1	0,974	10	0,772
2	0,950	11	0,752
3	0,925	12	0,733
4	0,902	24	0,538
5	0,879	36	0,394
6	0,856	48 (dzień 2)	0,289
7	0,834	72 (dzień 3)	0,155
8	0,813	96 (dzień 4)	0,083

ZAŁĄCZNIK III – WYJAŚNIENIA SYMBOLI NA OPAKOWANIU I ETYKIETACH



Producent



Data produkcji



Numer seryjny



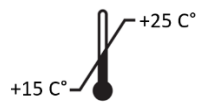
Zużyć do dnia



Nie używać ponownie



Zapoznać się z instrukcją obsługi



Ograniczenie temperatury



Uwaga, zawiera materiał radioaktywny



Wysterylizowany za pomocą technik aseptycznych

EU CAL UTC

Czas kalibracji (europejski, UTC)



Tą stroną do góry



Zgodność z normami europejskimi



Quirem Medical B.V.
Zutphenseweg 55
7418 AH Deventer
Holanda
www.QuiremMedical.com

1. DESCRIÇÃO

QuiremSpheres® consiste em microesferas de ácido poli-L-lático (PLLA) contendo Hólmio-166. As microesferas têm um diâmetro médio de 30 micrómetros (97% entre 15 a 60 micrómetros). O Hólmio-166 é um isótopo emissor de alta energia beta para utilização terapêutica. A energia máxima das partículas beta é de 1,85 MeV (50,0%) e de 1,77 MeV (48,7%). O intervalo máximo das partículas beta emitidas no tecido é de 8,7 mm com uma média de 2,5 mm. Além disso, o Hólmio-166 emite fótons gama primários (81 KeV). A semivida é de 26,8 horas, o que significa que mais de 90% da radiação é fornecida dentro dos primeiros 4 dias a seguir ao procedimento de implantação. No momento planejado do tratamento, a atividade por microesfera é de aproximadamente 240-375 Bq. As QuiremSpheres® são um implante permanente.

As QuiremSpheres® são fornecidas como uma dose específica para um doente num único frasco com fundo cônico com tampa. Os detalhes da atividade na hora de referência e informação de expiração estão indicados nas etiquetas da embalagem. Cada frasco com fundo cônico é fornecido com um contentor de chumbo, embalado numa caixa de transporte tipo A. O frasco e o seu conteúdo devem ser guardados dentro do seu contentor de transporte à temperatura ambiente (15-25 °C, 59-77 °F) até serem utilizados.

Cuidado: Depois de receber as QuiremSpheres®, verifique se a embalagem apresenta danos. Não utilize o produto caso o frasco com fundo cônico ou a embalagem estejam danificados. As QuiremSpheres® destinam-se a ser utilizadas por um único doente. Não re-esterilize o produto e não utilize o produto após terminar a data e hora de validade indicadas na etiqueta do produto.

Antes de utilizar as QuiremSpheres®, verifique a atividade dos frascos recebidos utilizando uma câmara de ionização tipo poço ou um dosímetro.

As QuiremSpheres® são administradas na artéria hepática através de um cateter. As QuiremSpheres® distribuem-se de forma não uniforme no fígado. Tal deve-se primeiramente a diferenças no fluxo arterial hepático para o(s) tumor(es) e para o tecido normal do fígado, à relação da vascularidade entre tecido do fígado com tumor(es) e tecido normal e ao tamanho do tumor.

As microesferas QuiremSpheres® podem ser visualizadas *in-vivo* com IRM e/ou SPECT.

2. UTILIZAÇÃO PRETENDIDA

As QuiremSpheres® destinam-se a implantação em tumores hepáticos através de entrega via artéria hepática.

3. INDICAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

As QuiremSpheres® destinam-se ao tratamento de tumores hepáticos sem possibilidade de ressecção.

4. ACESSÓRIOS

Os acessórios que podem ser utilizados para o procedimento do implante incluem

- Sistema de administração de QuiremSpheres® (QS-D001)

- Kit para utilizador de QuiremSpheres® (QS-C001)

5. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

5.1 SELEÇÃO DE DOENTES E TESTE DE PRÉ-TRATAMENTO

Doentes com tumores hepáticos não passíveis de ressecção podem ser considerados para tratamento com QuiremSpheres®. A seleção do doente para tratamento com QuiremSpheres® implica uma opinião médica de que o controlo do tumor dentro do fígado irá resultar em benefício para o doente e que o doente recebeu todos os tratamentos cirúrgicos disponíveis.

Testes ao doente antes do tratamento com QuiremSpheres®

Recomenda-se que os seguintes testes sejam efetuados antes do tratamento:

- Um angiograma hepático para estabelecer a anatomia arterial do fígado.
- Um exame inovador em medicina nuclear (exame Tecnécio-99m MAA intra-hepático ou outro marcador alternativo) para determinar o shunt pulmonar. Isto é executado através de cateter da artéria hepática.
- Testes serológicos da função hepática para determinar a extensão de danos na função hepática.

5.2 DOSIMETRIA DA RADIAÇÃO

A dose absorvida média de fígado total recomendada é de 60 Gy. Devido à distribuição não uniforme das QuiremSpheres® no tecido do tumor e do fígado normal, uma dose de radiação proporcionalmente maior será fornecida ao tecido do tumor.

5.3 CÁLCULO DA DOSE INDIVIDUAL

A quantidade de radioatividade do Hólmio-166 (A) em [MBq] a ser administrada a um doente para fornecer uma dose de fígado LD em [Gy] é calculada utilizando a seguinte fórmula:

$$A[\text{MBq}] = LD[\text{Gy}] \times LW[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]$$

em que LW é o peso do fígado doente em [kg]. O peso do fígado é determinado com base em imagens TAC ou RM.

Utilizando a dose absorvida média de fígado total recomendada de 60 Gy ($LD = 60$ Gy), a fórmula acima pode ser simplificada para:

$$A[\text{MBq}] = 3781 [\text{MBq/kg}] \times LW[\text{kg}].$$

Se esta atividade total (A) for planeada para ser fornecida em segmentos distintos e em administrações distintas, a atividade necessária por segmento (A_i) deve ser calculada de acordo com a seguinte fórmula:

$$A_i[\text{MBq}] = W_i [\text{kg}]/LW[\text{kg}] \times A[\text{MBq}]$$

em que W_i é o peso do segmento específico determinado com base em imagens de TAC ou RM. LW e (A) são o peso do fígado previamente mencionado e a atividade total requerida.

A soma da atividade de todos os segmentos deve ser sempre igual à atividade total a ser administrada ao doente, (A).

5.4 TÉCNICA PARA MEDIÇÃO DO SHUNT PULMONAR

Quando utilizar um exame Tecnécio-99m MAA (macroagregados de albumina) para avaliar o shunt pulmonar, deve considerar os seguintes aspetos. O Tecnécio-99m MAA com uma atividade de 150 MBq (4 mCi) é injetado através de um cateter na artéria hepática. A distribuição de Tecnécio-99m MAA é avaliada através de SPECT/TAC ou cintilografia planar. A fórmula abaixo é utilizada para determinar a fração que passa através do fígado para os pulmões (fração do shunt pulmonar). Além disso, deve ser avaliada qualquer deposição extra-hepática, assim como a distribuição intra-hepática de Tecnécio-99m MAA entre o tecido do tumor e o fígado normal.

Para otimizar o valor de previsão do exame Tecnécio-99m MAA, recomenda-se a colocação da ponta do cateter durante a injeção de Tecnécio-99m MAA exatamente na mesma posição anatómica a partir da qual serão administradas as QuiremSpheres®.

As regiões de interesse encontram-se em torno de toda a área dos pulmões e em toda a área do fígado. A percentagem de shunt pulmonar (L) é calculada utilizando a seguinte fórmula:

$$L = \frac{\text{contagens do pulmão total}}{\text{contagens do pulmão total} + \text{contagens do fígado}} \times 100$$

Previsão da dose absorvida pelo pulmão de Hólmio-166

A dose absorvida pelo pulmão de Hólmio-166 pode ser prevista/estimada com base no shunt pulmonar de Tecnécio-99m MAA (L), a quantidade de atividade do Hólmio-166 (A) a ser administrada e a massa dos pulmões ($M_{\text{pulmão}}$)

$$D_{\text{pulmão}} [\text{Gy}] = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{\text{pulmão}}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/l}]}$$

A massa do tecido pulmonar ($M_{\text{pulmão}}$) pode ser calculada utilizando uma densidade do tecido pulmonar específica do doente e um volume pulmonar com base num TAC, ou pode ser estimada como sendo 1 kg.

O shunt pulmonar não deve levar a uma dose pulmonar superior a 30 Gy num único tratamento.

Quadro 1 – Elegibilidade do doente de acordo com a dose absorvida média estimada do pulmão

Dose pulmonar prevista (baseada no exame Tecnécio-99m-MAA)	Recomendação
>30 Gy	Não utilizar QuiremSpheres®

5.5 PREPARAR E EXECUTAR O PROCEDIMENTO DE IMPLANTAÇÃO

Recomenda-se vivamente utilizar os seguintes acessórios para o procedimento de administração de QuiremSpheres®:

- Sistema de administração de QuiremSpheres® (QS-D001)
- Kit para utilizador de QuiremSpheres® (QS-C001)

Para uma descrição completa e ilustrada da preparação e execução do procedimento de administração de QuiremSpheres® deve consultar-se as instruções de utilização do Kit para utilizador e do sistema de administração de QuiremSpheres® (número do documento MAN-1101-16-01). Estas instruções devem ser lidas e compreendidas totalmente antes da utilização.

Implantação transarterial

Para implantação transarterial de QuiremSpheres® insere-se um cateter via artéria femoral ou radial sob a orientação de radiografia. Isto apenas deve ser efetuado por um radiologista com formação.

Verifique regularmente a ponta do cateter para garantir que permanece na posição planeada durante o procedimento de implantação. O cateter transarterial pode ser inserido em ramos da artéria hepática para reduzir o risco de refluxo das QuiremSpheres® para as pequenas artérias que fornecem, por exemplo, o intestino.

Logo que o cateter tenha sido corretamente posicionado e esteja ligado ao Sistema de administração de QuiremSpheres®, o procedimento para administração de QuiremSpheres® é o seguinte:

- O cateter da artéria hepática deve ser colocado no fornecimento arterial do fígado de forma a que a área alvo do fígado receba perfusão adequada.
- As pequenas artérias que passam desde a artéria hepática comum (e às vezes até das artérias hepáticas direita ou esquerda) para o estômago e o duodeno podem ser enroladas para evitar a deposição extra-hepática no estômago e no duodeno.
- Aconselha-se a utilização de um cateter com um diâmetro interno de, no mínimo, 0,8 mm. Se se utilizar um cateter com um diâmetro mais pequeno, este pode ficar obstruído durante a administração de QuiremSpheres®.
- A administração de QuiremSpheres® deve ser realizada **lentamente (< 5 ml por minuto)** utilizando uma solução salina (0,9%) na artéria hepática para evitar o refluxo das microesferas para a artéria hepática e que estas se alojem no interior do pâncreas, estômago e/ou outros órgãos. Durante o processo de administração, o cateter deve ser lavado com uma solução salina (0,9%) em intervalos regulares para evitar a obstrução.

Cuidado: As QuiremSpheres® devem ser administradas lentamente, a uma velocidade não superior a 5 ml por minuto. A administração rápida pode causar refluxo de volta para a artéria hepática e outros órgãos.

Cuidado: Durante a administração, deve verificar-se intermitentemente a estase do sangue e o possível refluxo das microesferas administrando meio de contraste, para evitar o fornecimento inadvertido de microesferas.

Logo que o procedimento de administração esteja concluído, o cateter pode ser removido.

Colocação radiológica do cateter

O radiologista deve estar familiarizado com as anomalias frequentes das artérias no fornecimento de sangue ao fígado e do fígado para o intestino. Deve tentar-se tudo para fornecer as microesferas QuiremSpheres® nas artérias hepáticas de tal forma que a radiação apenas seja administrada na área alvo no fígado. Se os tumores se limitarem a um lobo, o cateter pode ser inserido seletivamente na artéria lobar que fornece o lobo alvo, poupando assim o lobo saudável.

É essencial que as QuiremSpheres® não sejam fornecidas a outros órgãos, especialmente ao pâncreas, estômago ou duodeno. Para prevenir o fornecimento de QuiremSpheres® ao duodeno e estômago, o cateter deve ser colocado distalmente em relação à artéria gastroduodenal (GDA) e qualquer outra artéria que forneça sangue ao intestino. Se existir alguma possibilidade de as QuiremSpheres® passarem para a GDA, não se deve prosseguir com a implantação. Pode ser preferível bloquear a GDA com um dispositivo intraluminal ou outro método para evitar que as QuiremSpheres® fluam para o duodeno.

Nota: Virtualmente todas as complicações com as QuiremSpheres® surgem do fornecimento inadvertido de QuiremSpheres® a pequenos vasos sanguíneos que vão para o pâncreas, estômago e duodeno, ou do fornecimento inadvertido ao próprio fígado (ou seja, dose absorvida pelo fígado normal).

Recomenda-se efetuar um exame SPECT pós-tratamento do abdômen superior para rever a distribuição intra-hepática e a deposição extra-hepática das microesferas administradas.

6. CONTRAINDICAÇÕES

As microesferas QuiremSpheres® estão contraindicadas em doentes que:

- tenham feito radioterapia de feixes externos no fígado;
- tenham ascite ou estejam com insuficiência hepática clínica;
- tenham função hepática inadequada;
- tenham provas funcionais do fígado (LFTs) sintéticas e excretórias marcadamente anómalas;
- tenham uma dose pulmonar superior a 30 Gy num único tratamento;
- tenham um angiograma pré-avaliação que demonstre uma anatomia vascular anómala que resultaria em refluxo significativo do sangue arterial hepático para o estômago, pâncreas ou intestino;
- tenham sido tratados com capecitabine nos dois meses anteriores ao tratamento ou que tenham sido tratados com capecitabine a qualquer momento após o tratamento com QuiremSpheres®;
- tenham trombose da veia porta principal total;
- tenham função renal inadequada;
- tenham deposição extra-hepática impossível de corrigir. É aceitável a atividade no ligamento falciforme, gânglios linfáticos portais e vesícula biliar.

7. AVISOS

16. Um fornecimento inadvertido de QuiremSpheres® ao trato gastrointestinal ou pâncreas provocará dor abdominal aguda, pancreatite aguda ou úlcera péptica.

17. Elevados níveis de radiação implantada e/ou shunt excessivo aos pulmões (> 30 Gy num única sessão) podem provocar pneumonite por radiações.
18. Radiação excessiva para parênquima hepático normal pode resultar em doença hepática induzida por radioembolização (REILD).
19. Um fornecimento inadvertido de QuiremSpheres® na vesícula biliar pode resultar em colecistite.
20. O doente tem de recuperar de quaisquer operações cirúrgicas grandes antes de ser tratado com QuiremSpheres®.

8. PRECAUÇÕES

- Apenas pessoal clínico com formação no programa de formação QuiremSpheres® pode encomendar, manusear e/ou implantar as microesferas QuiremSpheres®.
- A segurança e eficácia deste dispositivo em mulheres grávidas, a amamentar ou em crianças ainda não foi estabelecida.
- Este produto é radioativo. Os regulamentos locais devem ser seguidos quando se manuseia este dispositivo.
- Alguns doentes podem desenvolver gastrite a seguir ao tratamento. Os medicamentos bloqueadores de ácido gástrico podem ser utilizados no dia antes da implantação de QuiremSpheres® e continuados conforme necessário para reduzir as complicações gástricas.
- Os doentes podem sentir dor abdominal imediatamente após administração de QuiremSpheres® e pode ser necessário aliviar a dor.

9. ACONTECIMENTOS ADVERSOS

Os acontecimentos adversos comuns após receber QuiremSpheres® são fadiga, náuseas e vómitos, dor abdominal, febre, anomalia ligeira a moderada dos testes de função hepática.

Potenciais acontecimentos adversos graves devidos a radiação elevada

16. **Pancreatite aguda** ---- provoca dor abdominal severa imediata. Verificação por exame SPECT do abdómen e teste para amilase sérica.
17. **Gastrite aguda** ---- provoca dor abdominal. Verificação por métodos padrão para diagnosticar ulceração gástrica.
18. **Colecistite aguda** ---- provoca dor abdominal alta significativa e pode necessitar de colecistectomia para ser resolvida. Verificar com estudos de imagem apropriados.
19. **Hepatite por radiação** ---- provoca deterioração progressiva inexplicada da função hepática. Verificar através de biópsia nuclear transcutânea do fígado.
20. **Pneumonite por radiações** ---- provoca tosse seca excessiva. Verificar através de radiografia ou TAC pulmonar de alta resolução se há indícios de pneumonite.

10. SEGURANÇA DE RADIAÇÃO

O procedimento de preparação e administração deve ser considerado como apresentando um perigo de radiação potencialmente grave para a equipa clínica. Os regulamentos e linhas de orientação locais para manuseamento de radiação devem ser seguidos no que respeita a preparação, administração de microsferas, eliminação de resíduos e cuidados pós-implantação.

Os princípios de higiene de radiação (ALARA) devem ser tidos em conta sempre. Resumindo, isto significa que a exposição à dosagem da equipa clínica, equipa de enfermagem e exposição à dosagem não intencional do doente "deve ser tão baixa quanto razoavelmente possível" considerando os seguintes aspetos:

- **TEMPO** – Minimizar o tempo de exposição

- **DISTÂNCIA** – Aumentar a distância entre a fonte de radiação e o corpo/extremidades do corpo o máximo possível
- **BLINDAGEM** – Tomar as medidas de blindagem apropriadas

APÊNDICE I – MEDIÇÃO DA EXPOSIÇÃO PÓS-IMPLANTE

As dosagens foram medidas a uma distância de 1,0 m a partir do abdômen dos doentes (n=3) implantado com microesferas de Hólmio-166, associado com uma dose absorvida média do fígado total de 60 Gy.

Os resultados das medições estão apresentados no Quadro 2.

Quadro 2 – Dosagens a uma distância de 1.0 m dos doentes tratados com t = 0, 6, 24 e 48 horas após o tratamento.

	t = 0h	t = 6h	t = 24h	t = 48h
Dosagem \dot{D} ($\mu\text{Sv/h}$)	31 (18-53)	27 (16-46)	17 (10-29)	9 (5-15)

APÊNDICE II – CORREÇÃO PARA DESINTEGRAÇÃO

A semivida física do Hólmio-166 é de 26,8 horas. Para calcular a atividade das QuiremSpheres® a qualquer momento após a hora de referência, multiplique a atividade de referência pelo fator de desintegração apropriado apresentado no Quadro 3.

Cuidado: A hora de referência deve ser convertida para a hora local do utilizador antes de efetuar a correção da desintegração.

Quadro 3 – Fatores de desintegração das microesferas QuiremSpheres®

Horas	Fator de desintegração	Horas	Fator de desintegração
0,5	0,987	9	0,792
1	0,974	10	0,772
2	0,950	11	0,752
3	0,925	12	0,733
4	0,902	24	0,538
5	0,879	36	0,394
6	0,856	48 (dia 2)	0,289
7	0,834	72 (dia 3)	0,155
8	0,813	96 (dia 4)	0,083

APÊNDICE III – EXPLICAÇÃO DOS SÍMBOLOS NA EMBALAGEM E ETIQUETAS



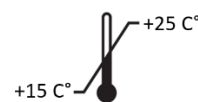
Fabricante



Data de fabrico



Número de série



Limitação de temperatura



Cuidado, contém material radioativo



Estéril utilizando técnicas de



Data de validade

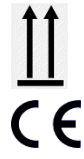


Não reutilizar



Consulte as instruções de utilização

EU CAL UTC



processamento
assécticas

Tempo de calibração
europeu UTC

Este lado para cima

Conformidade
Europeia



Quirem Medical B.V.
Zutphenseweg 55
7418 AH Deventer
Hollanda
www.QuiremMedical.com

1. TANIM

QuiremSpheres® holmiyum-166 içeren, biyouyumlu poli-L-laktik asit (PLLA) mikrokürelerden oluşur. Mikrokürelerin ortalama çapı 30 mikrometredir (%97'si 15 ila 60 mikrometre arasındadır). Holmiyum-166 terapötik kullanıma yönelik yüksek enerjili beta ışını yayan bir izotoptur. Beta partiküllerinin maksimum enerjisi 1.85 MeV (%50.0) ve 1.77 MeV'dir (%48.7). Dokuda beta partiküllerinin maksimum emisyon aralığı ortalama 2.5 mm olmak üzere 8.7 mm'dir. Holmiyum-166 ayrıca primer gama fotonları (81 KeV) yaymaktadır. Yarılanma ömrü 26.8 saattir. Bu da radyasyonun %90'undan fazlasının implantasyon prosedürünü takip eden ilk 4 gün içinde dağıldığını göstermektedir. Planlanan tedavi döneminde her mikrokürenin aktivitesi yaklaşık 240-375 Bq'dur. QuiremSpheres® kalıcı bir implanttır.

QuiremSpheres® tek bir kapaklı V flakonda hastaya özel bir dozda verilir. Referans süresindeki aktivite düzeyi ve son kullanma tarihine ilişkin bilgiler ambalaj etiketlerinde belirtilir. Her V flakon, tip A taşıma kutusunda ambalajlanmış kurşun kap içinde satılır. Flakon ve içeriği, oda sıcaklığında (15-25°C, 59-77°F) taşıma kabı içerisinde saklanmalıdır.

Dikkat: QuiremSpheres® teslim alındığında, ambalajda hasar olup olmadığı kontrol edilmelidir. Eğer V-flakon veya ambalaj hasar görmüşse, ürünü kullanmayınız. QuiremSpheres® yalnızca tek hastada kullanılmalıdır. Ürünü tekrar sterilize etmeyin ve ürünün etikette beyan edildiği üzere son kullanma tarihinden ve saatinden sonra ürünü kullanmayın.

QuiremSpheres®, ürününü kullanmadan önce kalibre edilmiş gözlü hazne veya dozimetre kullanarak teslim alınan flakonların aktivite düzeyini doğrulayın.

QuiremSpheres® bir kateter aracılığıyla hepatik artere uygulanır. QuieremSpheres® karaciğer içine tekdüze olmayan şekilde dağılacaktır. Bunun başlıca nedeni, tümöre/tümörlere ve tümör olmayan karaciğer dokusuna hepatik arteriyel akım, tümör ve tümör olmayan karaciğer dokusunun arasındaki vaskülerite oranı ve tümör boyutundaki farklardır.

QuiremSpheres® mikroküreleri MRG ve/veya SPECT ile in vivo olarak görüntülenebilir.

2. KULLANIM AMACI

QuiremSpheres®, hepatik arter aracılığıyla uygulamayla hepatik tümörlere implante edilmek üzere tasarlanmıştır.

3. KULLANIM ENDİKASYONLARI

QuiremSpheres® rezeke edilemeyen karaciğer tümörlerinin tedavisi için endikedir.

4. AKSESUARLAR

İmplant prosedürü için kullanılacak aksesuarlar şunlardır:

- QuiremSpheres® Uygulama Seti (QS-D001)
- QuiremSpheres® Müşteri Kiti (QS-C001)

5. KULLANIM TALİMATLARI

5.1 HASTA SEÇİMİ VE TEDAVİ ÖNCESİ TESTLER

Rezeke edilemeyen karaciğer tümörlerinin bulunduğu hastalarda QuiremSpheres® ile tedavi düşünülebilir. Bir hastanın QuiremSpheres® ile tedavi için seçilmesi, karaciğer içinde tümör kontrolünün hastanın yararına olacağı ve hastanın mevcut olan tüm cerrahi tedavileri almış olduğu yönünde bir tıp uzmanı görüşü gerektirmektedir.

QuiremSpheres® ile Tedaviden Önce Hastada Yapılacak Testler

Tedaviden önce aşağıda belirtilen testlerin yapılması önerilir:

- Karaciğerin arter anatomisini belirlemeye yönelik hepatik anjiyogram.
- Akciğer şantlama yüzdesini belirlemek için bir nükleer tıp BT taraması yapılmalıdır (İntrahepatik Teknesyum-99m MAA Taraması veya diğer bir dolaylı belirteç). Bu, hepatik arter kateterinden yapılır.
- Karaciğer fonksiyonu hasarının boyutunu belirlemeye yönelik serolojik karaciğer fonksiyonu testleri.

5.2 RADYASYON DOZİMETRİSİ

Karaciğerin tamamı tarafından emilmesi önerilen ortalama doz 60 Gy'dir. QuiremSpheres®'in tümör ve tümör olmayan karaciğer dokusunda tekdüze olmayan bir dağılım göstermesi nedeniyle, tümör dokusuna nispeten daha yüksek dozda radyasyon uygulanacaktır.

5.3 BİREYSEL DOZUN HESAPLANMASI

Bir tüm karaciğer dozunun LD [Gy cinsinden] verilmesi için hastaya uygulanacak Holmiyum-166 radyoaktivite (A) miktarı [MBq cinsinden] aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$A[\text{MBq}] = LD[\text{Gy}] \times LW[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]$$

Burada LW tedavi edilecek karaciğerin kg cinsinden ağırlığıdır. Karaciğer ağırlığı BT veya MR görüntüleri kullanılarak belirlenir.

60 Gy ($LD = 60$ Gy) değerinde karaciğerin tamamı tarafından emilmesi önerilen ortalama doz kullanılarak yukarıdaki formül aşağıdaki gibi basite indirgenebilir:

$$A[\text{MBq}] = 3781 [\text{MBq/kg}] \times LW[\text{kg}].$$

Eğer bu toplam aktivite miktarının (A) farklı uygulamalarda belirli segmentlere uygulanması planlanıyorsa, segment başına gerekli aktivite miktarı (A_i) aşağıdaki formüle göre hesaplanmalıdır:

$$A_i[\text{MBq}] = W_i [\text{kg}]/LW[\text{kg}] \times A[\text{MBq}]$$

Burada W_i , BT veya MR görüntüleri kullanılarak belirlenen spesifik segment ağırlığıdır. LW ve (A) önceden söz edilen karaciğer ağırlığı ve gerekli olan toplam aktivite miktarıdır.

Tüm segmentlerin aktivite miktarının toplamı, her zaman hastaya uygulanacak toplam aktivite miktarına eşit olmalıdır, (A).

5.4 AKCİĞER ŞANTININ ÖLÇÜM TEKNİĞİ

Akciğer şantını değerlendirmek için Teknetyum-99m MAA (Makro Agregatlı Albumin) taraması kullanılırken birtakım husus göz önünde bulundurulmalıdır. 150 MBq (4 mCi) aktiviteye sahip Teknetyum-99m MAA, kateter yoluyla hepatic artere enjekte edilir. Teknetyum-99m MAA dağılımı, SPECT/BT veya planar sintigrafi ile değerlendirilir. Aşağıda yer alan formül, akciğerden akciğerlere geçen fraksiyonu (akciğer şanti fraksiyonu) belirlemek için kullanılır. Ayrıca ekstrahepatik birikimin yanı sıra tümör ve tümör olmayan akciğer dokusunun arasında Teknetyum-99m-MAA'nın intrahepatik dağılımı değerlendirilmelidir.

Teknetyum-99m-MAA taramasının öngörülen değerini optimize etmek için Teknetyum-99m-MAA enjeksiyonu sırasında kateter ucunun, QuiremSpheres®'in uygulanacağı tam aynı anatomik konuma yerleştirilmesi önerilmektedir.

İlgili bölgeler tüm akciğer alanı ve tüm akciğer alanı etrafında çizilir. Akciğer şantlama yüzdesi (L) aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır:

$$L = \frac{\text{toplam akciğer sayımı}}{\text{toplam akciğer sayımı artı akciğer sayımı}} \times 100$$

Holmiyum-166 ile akciğer tarafından emilen doz tahmini

Holmiyum-166 ile akciğer tarafından emilen doz; Teknetyum-99m MAA akciğer şanti (L), uygulanacak Holmiyum-166 aktivitesi (A) ve akciğer kütlesine ($M_{\text{akciğer}}$) dayanarak tahmin edilecek/öngörüülecektir.

$$D_{\text{akciğer}} [\text{Gy}] = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{\text{akciğer}}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/l}]}$$

Akciğer dokusunun kütlesi ($M_{\text{akciğer}}$) BT taramasına dayanarak hastaya özel akciğer dokusu yoğunluğu ve akciğer hacmi kullanılarak hesaplanabilir veya 1 kg olarak tahmin edilebilir.

Akciğer şanti, tek bir tedavide 30 Gy'yi aşmayan bir akciğer dozuna neden olabilir.

Tablo 1 – Akciğer tarafından emildiği tahmin edilen ortalama doza göre hasta uygunluğu

Tahmin edilen akciğer dozu (Tech-99m-MAA taramasına dayalı)	Öneri
>30 Gy	QuiremSpheres® kullanmayınız

5.5 İMPLANTASYON PROSEDÜRÜNÜN HAZIRLANMASI VE YÜRÜTÜLMESİ

QuiremSpheres® uygulama prosedürü için, aşağıdaki aksesuarların kullanılması şiddetle önerilir:

- QuiremSpheres® Uygulama Seti (QS-D001)
- QuiremSpheres® Müşteri Kiti (QS-C001)

QuiremSpheres® uygulama prosedürünün hazırlanmasına ve yürütülmesine ilişkin kapsamlı ve resimli bir açıklama için, okuyucu QuiremSpheres® Müşteri Kiti ve Uygulama Setinin Kullanım Talimatlarına (belge no. MAN-1101-16-01) bakmalıdır. Kullanmadan önce, bu talimatların tümünün okunması ve anlaşılması gerekir.

Transarteriyel İmplantasyon

QuiremSpheres®'in transarteriyel implantasyonu için kateter, röntgen kılavuzluğunda femoral veya radyal arterden yerleştirilir. Bu, yalnızca eğitimli bir girişimsel radyoloji uzmanı tarafından yapılmalıdır.

İmplant prosedürü süresince planlanan pozisyonda kalıp kalmadığından emin olmak için kateter ucunu düzenli olarak kontrol edin. QuiremSpheres®'in örneğin bağırsağı besleyen küçük arterlere geri akma riskini azaltmak için transarteriyel kateter, hepatik arter dallarına da yerleştirilebilir.

Kateter doğru şekilde yerleştirildikten ve QuiremSpheres® Uygulama Seti'ne bağlandıktan sonra, QuiremSpheres® uygulama prosedürü aşağıdaki gibidir:

- Karaciğerin hedef alanının yeterli biçimde perfüze edilmesini sağlayacak şekilde, hepatik arter kateteri karaciğerin arteriyel kan dolaşımına yerleştirilmelidir.
- Ortak hepatik arterden (ve hatta bazen sağ veya sol hepatik arterlerden) mideye ve duodenuma geçen küçük arterler, mide ve duodenum içinde ekstrahepatik birikimi önlemek için sarmal haline getirilebilir.
- En az 0.8 mm iç çapa sahip bir kateterin kullanılması önerilmektedir. Eğer daha küçük çaplı bir kateter kullanılırsa, QuiremSpheres® uygulaması sırasında tıkanma meydana gelebilir.
- Mikrokürelerin hepatik arterden geri akmasını ve pankreas, mide ve/veya başka organlara sıkışmasını engellemek için, QuiremSpheres® salin (%0.9) kullanılarak hepatik artere **yavaş yavaş (dakikada < 5 ml)** verilmelidir. Uygulama prosedürü sırasında kateter, tıkanıklığı önlemek için düzenli aralıklarla salin (%0.9) ile yıkanmalıdır.

Dikkat: QuiremSpheres® dakikada en fazla 5 ml'lik bir hızda yavaş yavaş verilmelidir. Hızlı verilmesi hepatik artere ve diğer organlara geri akmasına neden olabilir.

Dikkat: Mikrokürelerin yanlılıkla uygulanmasını önleyecek kontrast maddenin uygulanması ile kan akışının yavaşlayıp yavaşlamadığı ve mikrokürelerin geri akıp akmadığı uygulama sırasında belirli aralıklarda kontrol edilmelidir.

Uygulama prosedürü tamamlandığında kateter çıkarılabilir.

Radyolojik Kateter Yerleştirme

Radyolog, karaciğere doğru kan akışında ve karaciğerden bağırsaklara doğru kan akışında sık gözlenen arter anormalliklerine aşina olmalıdır. Radyasyonun sadece karaciğerin hedef bölgesine uygulanacağı şekilde QuiremSpheres® mikrokürelerinin hepatik artere verilmesine gayret edilmelidir. Eğer tümörler bir lob ile sınırlıysa, kateter selektif olarak hedef loba kan sağlayan lobar artere takılabilir ve böylece, sağlıklı lob korunabilir.

QuiremSpheres®'in başta pankreas, mide veya duodenum olmak üzere diğer organlara verilmemesi çok önemlidir. QuiremSpheres®'in duodenuma ve mideye uygulanmasını engellemek için kateter, gastro-duodenal artere (GDA) ve bağırsağa kan sağlayan diğer herhangi bir arterden oldukça uzağa takılmalıdır. Eğer QuiremSpheres®'in GDA'dan aşağı geçme olasılığı varsa, implantasyona devam edilmemelidir. QuiremSpheres®'in duodenuma akmasını engellemek için GDA'nın intraluminal spiral veya başka bir yöntem ile bloke edilmesi tercih edilebilir.

Not: QuiremSpheres® bağlı neredeyse tüm komplikasyonlar, QuiremSpheres®'in yanlılıkla pankreasa, mideye veya duodenuma giden kan damarlarına uygulanmasından veya yanlılıkla karaciğerin kendisine (tümör olmayan karaciğer tarafından emilen yüksek doz) uygulanmasından kaynaklanır.

Uygulanan mikrokürelerin intrahepatik dağılımını ve ekstrahepatik birikimini incelemek için tedavi sonrasında üst abdomen bölgesinin bir SPECT taramasının yapılması önerilir.

6. KONTRENDİKASYONLAR

QuiremSpheres® mikroküreler aşağıda belirtilen durumların bulunduğu hastalarda kontrendikedir:

- Önceden karaciğerine harici ışın radyasyon terapisi uygulanmış olması;
- Karında su toplanma (assit) rahatsızlığı veya klinik karaciğer yetmezliği olması;
- Karaciğer fonksiyon yetmezliği olması;
- Sentetik ve ekskretuar karaciğer fonksiyonu testlerinde (LFT) belirgin derecede anormal sonuçları olması;
- Tek bir tedavide 30 Gy'yi aşan bir akciğer dozu olması;
- Hepatik arteryel kanın mideye, pankreasa veya bağırsaklara anlamlı geri akışına neden olacak şekilde anormal damar anatomisi ortaya koyan bir değerlendirme öncesi anjiyogramı olması;
- Tedaviden önceki iki ay içinde kapesitabin ile tedavi edilmiş veya QuiremSpheres® tedavisinin ardından herhangi bir zamanda kapesitabin ile tedavi edilecek olması;
- Tam ana portal ven trombozu olması;
- Böbrek fonksiyon yetmezliği olması;
- Düzeltilemeyen ekstrahepatik birikim olması. Falsiform ligaman, portal lenf nodları ve safra kesesindeki aktivite kabul edilmektedir.

7. UYARILAR

21. QuiremSpheres®'in yanlılıkla gastrointestinal kanala veya pankreasa uygulanması akut abdominal ağrıya, akut pankreatite veya peptik ülserasyona neden olacaktır.
22. Yüksek düzeyde implante radyasyon ve/veya aşırı akciğer şantlaması (tek bir uygulamada > 30 Gy'den fazla) radyasyon pnömonitine yol açabilir.
23. Normal karaciğer parenkimasına aşırı düzeyde radyasyon uygulanması radyoembolizasyon ile indüklenmiş karaciğer hastalığı (REILD) ile sonuçlanabilir.
24. QuiremSpheres®'in yanlılıkla safra kesesine uygulanması kolesistite neden olabilir.
25. Hasta, QuiremSpheres® ile tedavi edilmeden önce büyük cerrahi ameliyatların ardından iyileşme dönemini tamamlamış olmalıdır.

8. ÖNLEMLER

- Yalnızca QuiremSpheres® eğitim programı altında eğitim almış klinik personel QuiremSpheres® mikrokürelerini sipariş edebilir, kullanabilir ve/veya implante edebilir.
- Bu cihazın gebe kadınlarda, emziren annelerde veya çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.
- Bu ürün radyoaktifdir. Bu cihazın kullanımı sırasında yerel düzenlemelere uyulmalıdır.
- Bazı hastalarda tedavinin ardından gastrit meydana gelebilir. Mide komplikasyonlarını azaltmak için, QuiremSpheres®'in implantasyonundan önceki gün mide asidi blokerleri kullanılabilir ve bu ilaçlara gerektiğinde devam edilebilir.
- Hastalar, QuiremSpheres®'in uygulanmasından hemen sonra abdominal ağrı yaşayabilir ve ağrı kesicinin alınması gerekebilir.

9. ADVERS OLAYLAR

QuiremSpheres® alımından sonra en yaygın görülen advers olaylar bulantı ve kusma, abdominal ağrı, ateş ve hafif ila orta derecede karaciğer fonksiyonu testi anormalligidir.

Yüksek Radyasyona Bağlı Potansiyel Olarak Ciddi Advers Olaylar

21. **Akut pankreatit** ---- ani başlayan şiddetli abdominal ağrıya neden olur. Abdomenin SPECT görüntülemesi ve serum amilaz testi ile doğrulayın.
22. **Akut Gastrit** ---- abdominal ağrıya neden olur. Mide ülserasyonu tanısında kullanılan standart yöntemlerle doğrulayın.
23. **Akut kolesistit** ---- anlamlı üst abdominal ağrıya neden olur ve çözülmesi için kolesistektomi gerekebilir. Uygun görüntüleme çalışmaları ile doğrulayın.

24. **Radyasyon Hepatiti** ---- karaciğer fonksiyonunda açıklanamayan progresif kötüleşmeye neden olur. Karaciğerin transkütanöz çekirdek biyopsisi ile doğrulayın.
25. **Radyasyon Pnömoniti** ---- aşırı düzeyde kuru ve balgamsız öksürüğe neden olur. Pnömonitin röntgen veya HR pulmoner BT kanıtları ile doğrulayın.

10. RADYASYON GÜVENLİĞİ

Hazırlama ve uygulama prosedürünün klinik personeli için ciddi radyasyon tehlikesi oluşturabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Düzeneğin kurulması, mikrokürelerin uygulanması, atık imhası ve implantasyon sonrası bakım için düzenleyici ve yerel radyasyon kullanım kılavuzlarına uyulmalıdır.

Radyasyon hijyen prensipleri (ALARA) her zaman dikkate alınmalıdır. Kısaca bu, klinik personel ile hemşireler için doza maruz kalma ve hasta için amaç dışı doza maruz kalma sürelerinin aşağıdaki yönler dikkate alınarak "makul şekilde ulaşılabilecek kadar düşük" olması gerektiğini ifade etmektedir:

- **SÜRE** – Maruz kalınan süreyi en aza indirin
- **MESAFE** – Radyasyon kaynağı ve vücut/vücut ekstremiteleleri arasındaki mesafeyi mümkün olduğunca artırın
- **KORUNMA** – Uygun korunma önlemlerini alın

EK I - İMPLANTASYON SONRASI MARUZ KALMA ÖLÇÜMÜ

Doz oranları, 60 Gy'lik karaciğerin tamamı tarafından emilmesi önerilen ortalama doz ile ilişkili, bir Holmiyum-166 mikroküre aktivitesi ile implante edilmiş hastaların (n=3) karnına 1.0 m mesafede ölçülmüştür.

Ölçümlerin sonuçları Tablo 2'de sunulmaktadır.

Tablo 2 – Tedaviden t=0, 6, 24 ve 48 saat sonra tedavi edilen hastalarda 1.0 m mesafede doz oranları.

	t = 0saat	t = 6saat	t = 24saat	t = 48saat
Doz oranı \dot{D} ($\mu\text{Sv/saat}$)	31 (18-53)	27 (16-46)	17 (10-29)	9 (5-15)

EK II - BOZUNMA İÇİN DÜZELTME

Holmiyum-166'nın fiziksel yarılanma süresi 26.8 saattir. QuiremSpheres®'in referans saatten sonra herhangi bir zaman noktasındaki aktivitesini hesaplamak için referans aktivitesini Tablo 3'te gösterilen uygun bozunma faktörü ile çarpın.

Dikkat: Referans saat, bozunmanın düzeltilmesinden önce kullanıcının yerel saatinde olmalıdır.

Tablo 3 – QuiremSpheres® mikrokürelerinin bozunma faktörleri

Saat	Bozunma Faktörü	Saat	Bozunma Faktörü
0,5	0,987	9	0,792
1	0,974	10	0,772
2	0,950	11	0,752
3	0,925	12	0,733
4	0,902	24	0,538
5	0,879	36	0,394
6	0,856	48 (2. gün)	0,289
7	0,834	72 (3. gün)	0,155
8	0,813	96 (4. gün)	0,083

EK III - AMBALAJ VE ETİKET ÜZERİNDEKİ SEMBOLLERİN AÇIKLAMASI



Üretici



Üretim tarihi



Seri Numarası



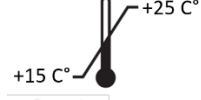
Son kullanma tarihi



Tekrar kullanmayın



Kullanma talimatlarına bakınız



Sıcaklık sınırlaması



Dikkat! Radyoaktif madde içerir



Aseptik proses teknikleri ile sterilize edilmiştir

EU CAL UTC

Avrupa kalibrasyon zamanı UTC



Bu taraf yukarı gelecektir



Avrupa Uygunluğu