

QuiremSpheresTM

Microspheres

QS-v001

EN	- Instructions for Use	1
DE	- Gebrauchsanweisung	6
ES	- Instrucciones de uso	11
FR	- Mode d'emploi	16
HU	- Használati útmutató	21
IT	- Istruzioni per l'uso	26
LT	- Naudojimo instrukcijos	31
NL	- Gebruiksaanwijzing	36
PL	- Instrukcja użycia	41
PT	- Instruções de utilização	46
SK	- Inštrukcie na používanie	51
SL	- Navodila za uporabo	56
SV	- Bruksanvisning	61
TR	- Kullanım Talimatları	66
DA	- Brugervejledning	71
HR	- Upute za uporabu	76
RU	- Инструкция по применению	81



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

1. DESCRIPTION

QuiremSpheres™ consists of biocompatible poly-L-lactic acid (PLLA) microspheres containing Holmium-166. The microspheres have a mean diameter of 25-35 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 administration procedure. At planned moment of treatment, the activity per microsphere is 200-400 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 TESTS

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(s) within the liver will result in patient benefit and that the tumour(s) are unresectable.

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 based on QuiremScout™ or Technetium-99m MAA (Macro-Aggregated Albumin) to predict the lung dose, any extrahepatic deposition, as well as the intrahepatic distribution between tumour and non-tumour liver tissue.
- Serologic tests of liver function to determine the extent of liver function damage.

5.2 RADIATION DOSIMETRY

5.2.1 CALCULATION OF TREATMENT ACTIVITY

The amount of QuiremSpheres™ radioactivity A to deliver an absorbed dose D in [Gy] to a treatment volume with mass M in [kg], is calculated using the following formula:

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

5.2.2 RECOMMENDATIONS FOR DOSE PLANNING

- 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. It is recommended to confirm this as part of the work-up using QuiremScout™ or Technetium-99-MAA.
- The recommended average whole-liver planned absorbed dose is 60 Gy.
- When only one lobe or (sub)segment of the liver is treated, the planned average absorbed dose to that treatment volume may exceed 60 Gy. The average absorbed dose to the whole liver should still be evaluated and the recommended average dose of 60 Gy still applies.
- The mass M [kg] of the whole liver, lobe or (sub)segment can be determined by multiplying the respective volume V [L], as measured on image data, with a density of 1.06 [kg/L] using the following formula:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times 1.06 [\text{kg/L}]$$

5.3 TECHNIQUE FOR PREDICTING LUNG DOSE

When using a nuclear medicine break-through scan to predict lung dose, the following considerations should be made. Technetium-99m MAA with an activity of 150 MBq (4 mCi) or QuiremScout™ (activity per QuiremScout™ instructions for use) is injected via a catheter into the hepatic artery. The distribution of either surrogate marker is recommended to be 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).

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

The percentage of lung shunting L [%] is calculated using the following formula:

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

Where counts refer to SPECT-CT or planar scintigraphy counts measured on images within the corresponding regions of interest. The Holmium-166 lung absorbed dose can be predicted based on the measured lung shunt L [%] the amount of Holmium-166 activity A [MBq] to be administered and the mass of the lungs M_{lung} [kg]

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

Lung tissue mass M_{lung} [kg] 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.

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 (document number MAN-1101-16-01) and Delivery Set (document number LS-1109-001). 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 administration 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 0.65 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 methods 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/CT 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:

- a predicted lung dose exceeding 30 Gy in a single treatment;
- 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 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. Deposition of 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 administered 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.

	$t = 0\text{h}$	$t = 6\text{h}$	$t = 24\text{h}$	$t = 48\text{h}$
Dose rate $\dot{D}(\mu\text{Sv}/\text{h})$	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



Date of manufacture



Serial Number



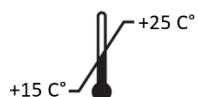
Use by date



Do not reuse



Consult instructions for use



Temperature limitation



Caution, contains radioactive material



Sterile using aseptic processing techniques

EU CAL UTC

European time of calibration UTC



This side up



European Conformity



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

1. BESCHREIBUNG

QuiremSpheres™ bestehen aus Mikrosphären aus biokompatibler Poly-L-Milchsäure (PLLA), die Holmium-166 enthalten. Die Mikrosphären weisen einen mittleren Durchmesser von 25 - 35 Mikrometern auf. Holmium-166 ist ein hochenergetisches, Betateilchen emittierendes Isotop für die 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 Reichweite 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 Verabreichung abgegeben werden. Zum geplanten Behandlungszeitpunkt beträgt die Aktivität pro Mikrosphäre 200-400 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, 59-77°F) 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 Leberarterienzstrom zum Tumor und in das normale Lebergewebe, auf die unterschiedliche Vaskularität zwischen Tumor- und normalem Lebergewebe und auf die Tumogröße 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 (QS-D001)
- QuiremSpheres™ Customer Kit (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 eine medizinische Indikationsstellung, die darlegt, dass eine Tumorkontrolle in der Leber für den Patienten von Vorteil ist und dass der Tumor/die Tumoren inoperabel sind.

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 Durchbruch-Scan auf der Basis von QuiremScout™ oder Technetium-99m MAA (Macro-Aggregated Albumin) zur Prognostizierung der Lungendosis, etwaiger extrahepatischer Ablagerungen sowie der intrahepatischen Verteilung zwischen Tumor- und normalem Lebergewebe.
- Serologische Leberfunktionstests zur Bestimmung des Ausmaßes einer Leberfunktionsschädigung.

5.2 BESTRAHLUNGSDOSIMETRIE

5.2.1 BERECHNUNG DER BEHANDLUNGSAKTIVITÄT

Die Menge an QuiremSpheres™ Radioaktivität A zur Verabreichung einer Energiedosis D in [Gy] an ein Behandlungsvolumen mit der Masse M in [kg] wird anhand der folgenden Formel berechnet:

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

5.2.2 EMPFEHLUNGEN FÜR DIE DOSISPLANUNG

- Aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung der QuiremSpheres™ in Tumorgewebe und normalem Lebergewebe entfällt eine proportional höhere Strahlendosis auf das Tumorgewebe. Es wird empfohlen, dies im Rahmen der Evaluation mit QuiremScout™ oder Technetium-99-MAA zu bestätigen.
- Die empfohlene mittlere Ganzleberenergiedosis beträgt 60 Gy.
- Wenn nur ein Lappen oder (Unter-)Segment der Leber behandelt wird, kann die geplante durchschnittliche Energiedosis für dieses Behandlungsvolumen 60 Gy übersteigen. Die durchschnittliche Energiedosis für die gesamte Leber sollte noch beurteilt werden und die empfohlene durchschnittliche Dosis von 60 Gy gilt noch.
- Die Masse M [kg] der gesamten Leber, des Lappens oder des (Unter-)Segments kann durch Multiplikation des entsprechenden Volumens V [L], gemessen auf Bilddaten, mit einer Dichte von 1,06 [kg/L] unter Verwendung der folgenden Formel bestimmt werden:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times 1,06[\text{kg/l}]$$

5.3. TECHNIKEN ZUR PROGNOSTIZIERUNG DER LUNGENDOSIS

Wenn die Dosisprognostizierung anhand eines nuklearmedizinischen Durchbruch-Scans erfolgt, ist Folgendes zu berücksichtigen. Technetium-99m-MAA mit einer Aktivität von 150 MBq (4 mCi) oder QuiremScout™ (Aktivität pro QuiremScout™ siehe Gebrauchsanweisung) wird über einen Katheter in die Leberarterie injiziert. Die Verteilung der Surrogatmarker sollte mittels SPECT/CT oder planarer Szintigraphie beurteilt werden. Anhand der folgenden Formel wird die Fraktion bestimmt, die durch die Leber in die Lunge gelangt (Leber-Lungen-Shuntfraktion).

Um den Vorhersagewert des Technetium-99m-MAA oder QuiremScout™ Scans zu optimieren, wird empfohlen, die Katheterspitze während der Injektion der Surrogatmarker an genau derselben anatomischen Position zu platzieren, an der QuiremSpheres™ verabreicht wird.

Der prozentuale Lungen-Shunt L [%] wird nach der folgenden Formel berechnet:

$$L[\%] = \frac{\text{Zählrate Gesamtlunge}}{\text{Zählrate Gesamtlunge} + \text{Zählrate Leber}} \times 100$$

Wobei sich Zählrate auf SPECT-CT- oder planare Szintigraphie- Zählraten bezieht, die auf Bildern innerhalb der entsprechenden ROI gemessen werden.

Die Holmium-166-Energiedosis in der Lunge kann ausgehend vom gemessenen Lungen-Shunt L [%], der Menge der zu verabreichenden Holmium-166-Aktivität A [MBq] und der Lungenmasse M_{Lunge} [kg] prognostiziert werden.

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

Die Lungengewebsmasse M_{Lunge} [kg] kann anhand einer patientenspezifischen Lungengewebsdichte und einem Lungenvolumen ausgehend von einem CT-Scan berechnet werden oder als 1 kg geschätzt werden.

5.5 VORBEREITUNG UND DURCHFÜHRUNG DER IMPLANTATION

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

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

Eine ausführliche und bebilderte Beschreibung der Vorbereitung und Ausführung des QuiremSpheres™ Verabreichungsverfahrens finden Sie in der Gebrauchsanweisung des QuiremSpheres™ Customer Kit (Dok.-Nummer MAN-1101-16-01) und Delivery Set (Dokumentnummer: LS-1109-001). 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 Verabreichungsvorgangs 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, dass das gesamte Zielareal der Leber adäquat perfundiert wird.
- Kleine Arterienäste von der A. hepatica communis (und mitunter auch von der A. hepatica dextra oder sinistra) aus zum Magen und Zwölffingerdarm können verschlossen werden, um eine extrahepatische Ablagerung im Magen und Zwölffingerdarm zu vermeiden.
- Es wird empfohlen, einen Katheter mit einem Innendurchmesser von mindestens 0,65 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 einlagern. 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 anderen Organen 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 versehentliche falsche 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 freizusetzen, dass die Strahlung nur an das Zielareal in der Leber verabreicht wird. Sind die Tumoren auf einen Leberlappen begrenzt, kann der Katheter selektiv in die Arterie eingeführt werden, die diesen Leberlappen versorgt, sodass der gesunde Leberlappen ausgespart wird.

Es ist unbedingt darauf zu achten, dass QuiremSpheres™ nicht an 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/CT-Scan des oberen Bauchraums zur Kontrolle der intrahepatischen Verteilung und extrahepatischen Ablagerung der verabreichten Mikrosphären durchzuführen.

6. KONTRAINDIKATIONEN

QuiremSpheres™ Mikrosphären sind beifolgenden Patienten kontraindiziert:

- Vorhergesagte Lungendosis von mehr als 30 Gy bei einer Einzelbehandlung;
- 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);
- 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 Pfortader Thrombose;
- bei unzureichender Nierenfunktion;
- bei nicht korrigierbarer extrahepatischer Ablagerung. Eine Aktivitätsablagerung im sichelförmigen Band, den Portallymphknoten und der Gallenblase ist akzeptabel.

7. WARNHINWEISE

1. Eine versehentliche Verabreichung von QuiremSpheres™ an den Magen-Darm-Trakt oder die Bauchspeicheldrüse führt zu akuten Bauchschmerzen, akuter Pankreatitis oder Magengeschwüren.
2. Hohe Dosen der verabreichten Strahlung und/oder ein übermäßig Leber-Lungen-Shunt (> 30 Gy in einer Einzelbehandlung) können zu einer Strahlen Pneumonitis führen.
3. Eine zu hohe Strahlenbelastung des normalen Leberparenchym kann zu einer REILD (Radioembolization-Induced Liver Disease) führen.
4. Die versehentliche Verabreichung von QuiremSpheres™ an die Gallenblase kann zu einer Cholezystitis führen.
5. 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, dass 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.
- Bei manchen Patienten kann nach der Behandlung eine Gastritis auftreten. 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

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

10. STRAHLENSCHUTZ

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

Grundlegende Prinzipien des Strahlenschutzes (ALARA) sind stets einzuhalten. Dies bedeutet kurz gesagt, dass die Strahlungsdosis, 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:

- | | |
|-------------------------|--|
| • AUENTHALTSZEIT | – Strahlenexpositionszeit so kurz wie möglich halten |
| • ABSTAND | – Abstand zwischen Strahlungsquelle und Ihrem Körper/Ihren Extremitäten so groß wie möglich 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.

	$t = 0\text{h}$	$t = 6\text{h}$	$t = 24\text{h}$	$t = 48\text{h}$
Dosisleistung $\dot{D}(\mu\text{Sv}/\text{h})$	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
	Haltbarkeitsdatum		Uhrzeit der Kalibrierung in Europa (UTC)
	Nicht wiederverwenden		Oben
	Gebrauchsanweisung beachten		Europäische Konformität



Quirem Medical B.V.
Zutphenseweg 55
7418 AH Deventer
Países Bajos
www.quirem.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 entre 25 y 35 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 y 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 administración. En el momento de tratamiento previsto, la radioactividad de cada microesfera es de 200-400 Bq. 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 de los tumores dentro del hígado resultará beneficioso para el paciente y que los tumores son irresecables.

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.
- Gammagrafía con QuiremScout™ o macroagregados de albúmina marcados con tecnecio-99m (MAA-99mTc) para predecir la dosis pulmonar, la captación extrahepática, así como la distribución intrahepática entre el tejido hepático tumoral y no tumoral.
- Pruebas serológicas de la función hepática para determinar el grado de afectación de la función hepática.

5.2 DOSIMETRÍA DE LA RADIACIÓN

5.2.1 CÁLCULO DE LA ACTIVIDAD DE TRATAMIENTO

La cantidad de radiactividad A de QuiremSpheres™ para administrar una dosis absorbida D en [Gy] a un volumen de tratamiento con masa M en [kg], se calcula con la siguiente fórmula:

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

5.2.2 RECOMENDACIONES PARA LA PLANIFICACIÓN DE DOSIS

- 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. Se recomienda confirmar este aspecto como parte del estudio diagnóstico utilizando QuiremScout™ o MMA-99mTc.
- La dosis promedio planeada absorbida por el hígado recomendada es de 60 Gy.
- Cuando solo se trata un lóbulo o subsegmento del hígado, la dosis promedio planeada absorbida por ese volumen de tratamiento puede superar los 60 Gy. Deberá evaluarse la dosis promedio absorbida por todo el hígado y la dosis promedio recomendada de 60 Gy sigue siendo aplicable.
- La masa M [kg] de todo el hígado, lóbulo o subsegmento puede determinarse multiplicando el volumen respectivo V [L], medido en los datos de imagen, con una densidad de 1,06 [kg/L], utilizando la siguiente fórmula:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times 1.06[\text{kg/L}]$$

5.3 TÉCNICA PARA PREDECIR LA DOSIS PULMONAR

Para utilizar un estudio gammagráfico para predecir la dosis 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) o QuiremScout™ (actividad según las instrucciones de uso de QuiremScout™) se inyectan en la arteria hepática mediante un catéter. Se recomienda determinar la distribución del marcador indirecto 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).

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

El porcentaje de cortocircuito pulmonar L [%] se calcula con la siguiente fórmula:

$$L[\%] = \frac{\text{recuento pulmonar total}}{\text{recuento pulmonar total más recuento hepático}} \times 100$$

Cuando los recuentos se refieren a recuentos de gammagrafía o SPECT-TC medidos en imágenes dentro de las regiones de interés correspondientes.

La dosis de holmio-166 absorbida por el pulmón se puede predecir o estimar en función del cortocircuito pulmonar L [%], la cantidad de radioactividad del holmio-166 A [MBq] que se va a administrar y la masa de los pulmones $M_{\text{pulmón}}$ [kg].

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

La masa del tejido pulmonar $M_{\text{pulmón}}$ [kg] 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.

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™ (número de documento MAN-1101-16-01) y del sistema de administración (número de documento LS-1109-001). 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 administración. 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 0,65 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/TC 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 con las siguientes condiciones:

- una dosis pulmonar prevista superior a 30 Gy en un solo tratamiento;
- sometidos anteriormente a radioterapia externa del hígado;
- que padeczan 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;
- 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 captación de radioactividad en el ligamento falciforme, los nodos linfáticos portales y la vesícula biliar.

7. ADVERTENCIAS

1. La administración accidental de QuiremSpheres™ en el tubo gastrointestinal o el páncreas producirá dolor abdominal agudo, pancreatitis aguda o úlcera péptica.
2. Los niveles altos de radiación administrada o un cortocircuito pulmonar excesivo (> 30 Gy en una sola sesión) pueden provocar una neumonitis por radiación.
3. La radiación excesiva del parénquima hepático normal puede provocar enfermedad hepática por radioembolización.
4. La administración accidental de QuiremSpheres™ en la vesícula biliar puede provocar colecistitis.
5. 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™ y 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

1. **Pancreatitis aguda:** causa dolor abdominal intenso inmediato. Verificar mediante tomografía SPECT abdominal y medición de la concentración de amilasa sérica.
2. **Gastritis aguda:** causa dolor abdominal. Verificar mediante métodos estándar el diagnóstico de úlcera gástrica.
3. **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.
4. **Hepatitis por radiación:** causa un empeoramiento progresivo e idiopático de la función hepática. Verificar mediante biopsia percutánea del hígado con aguja gruesa.
5. **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.

	$t = 0\text{h}$	$t = 6\text{h}$	$t = 24\text{h}$	$t = 48\text{h}$
Tasa de dosis $\dot{D}(\mu\text{Sv}/\text{h})$	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.

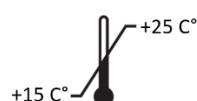
Tabla 3 – Factores de desintegración de las microesferas QuiremSpheres™

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.quirem.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 25 à 35 micromètres. L'holmium 166 est un isotope de haute énergie émetteur de bêta 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'administration. Au moment planifié pour le traitement, l'activité par microsphère est d'environ 200-400 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.

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 TESTS 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 ou des tumeurs au sein du foie sera bénéfique au patient et que la ou les tumeurs sont non-résécables.

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.
- Examen de pointe en médecine nucléaire basé sur QuiremScout™, Technetium-99m MAA (macroagrégats d'albumine) pour prévoir la dose pulmonaire, tout dépôt extra-hépatique ainsi que la répartition intra-hépatique entre le tissu tumoral et non-tumoral.
- Des tests sérologiques de la fonction hépatique pour déterminer l'étendue des dommages de la fonction hépatique.

5.2 DOSIMÉTRIE DU RAYONNEMENT

5.2.1 CALCUL DE L'ACTIVITÉ DU TRAITEMENT

La quantité de radioactivité A des QuiremSpheres™ pour administrer une dose D absorbée en [Gy] à un volume de traitement avec la masse M en [kg] est calculée à l'aide de la formule suivante :

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

5.2.2 RECOMMANDATIONS POUR LA PLANIFICATION DE LA DOSE

- 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. Il est recommandé de le confirmer dans le cadre de l'examen avec QuiremScout™ ou Technetium-99-MAA.
- La dose moyenne absorbée recommandée pour le foie entier est de 60 Gy.
- Lorsqu'un seul lobe ou (sous-)segment du foie est traité, la dose moyenne absorbée prévue pour ce volume de traitement peut dépasser 60 Gy. La dose moyenne absorbée pour l'ensemble du foie doit encore être évaluée et la dose moyenne recommandée de 60 Gy reste applicable.
- La masse M [kg] du foie entier, du lobe ou (sous-)segment peut être déterminée en multipliant le volume V correspondant [L], mesuré sur les données d'image, avec une densité de 1,06 [kg/L] selon la formule suivante :

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times 1,06[\text{kg/L}]$$

5.3 TECHNIQUE DE PRÉVISION DE LA DOSE PULMONAIRE

Lorsqu'un examen de pointe en médecine nucléaire est utilisé pour évaluer la dose pulmonaire, il convient de tenir compte des considérations suivantes. De la MAA au Technetium-99m avec activité de 150 MBq (4 mCi) ou QuiremScout™ (activité selon le mode d'emploi des QuiremScout™) sont injectés au moyen d'un cathéter dans l'artère hépatique. Il est conseillé d'évaluer la répartition de l'un ou l'autre marqueur de substitution 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).

Pour optimiser la valeur prédictive de l'examen du Technetium-99m-MAA ou QuiremScout™, il est recommandé pendant l'injection de l'un ou l'autre marqueur de substitution de placer la pointe du cathéter à la position anatomique exacte depuis laquelle les QuiremSpheres™ seront administrées.

Le pourcentage de shunt pulmonaire L [%] est calculé à l'aide de la formule suivante :

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

Où les comptages se réfèrent à SPECT-CT ou à des comptes de scintigraphie planaire mesurés sur des images dans les régions d'intérêt correspondantes.

La dose d'Holmium 166 absorbée par les poumons peut être prévue sur la base du shunt pulmonaire L [%], du niveau d'activité de l'Holmium166 A [MBq] à administrer et de la masse des poumons M_{poumon} [kg]

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

La masse du tissu pulmonaire M_{poumon} [kg] 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.

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 QuiremSpheres™ :

- 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 (document numéro MAN-1101-16-01) et d'administration des QuiremSpheres™ (document numéro LS-1109-001). 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'administration. 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 0,65 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 délivrer les

QuiremSpheres™ dans les artères hépatiques de sorte que le rayonnement soit administré exclusivement 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 placé bien 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 intraluminale ou autres méthodes 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, l'estomac 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/tomodensitométrique postérieur au traitement de l'abdomen supérieur pour vérifier la répartition intra-hépatique et le dépôt extra-hépatique des microsphères administrées.

6. CONTRE-INDICATIONS

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

- présente une dose pulmonaire supérieure à 30 Gy par traitement individuel;
- 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 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 précédent 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

1. L'administration par inadvertance de QuiremSpheres™ dans le tractus gastro-intestinal ou le pancréas provoque des douleurs abdominales aigües, une pancréatite aigüe ou un ulcère gastroduodénal.
2. Des niveaux élevés de rayonnement administré et/ou un shunt pulmonaire excessif (> 30 Gy en une seule séance) peuvent provoquer une pneumonie radio-induite.
3. Un rayonnement excessif administré au parenchyme du foie normal peut provoquer une pathologie hépatique induite par radio-embolisation (REILD).
4. L'administration par inadvertance de QuiremSpheres™ à la vésicule biliaire peut provoquer une cholécystite.
5. 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

1. **Pancréatite aigüe** ---- provoque immédiatement une forte douleur abdominale. Effectuer une contrôle par imagerie SPECT de l'abdomen et tester l'amylase sérologique.
2. **Gastrite aigüe** ---- provoque une douleur abdominale. Effectuer une contrôle par des méthodes standard pour diagnostiquer l'ulcération gastrique.
3. **Cholécystite aigüe** ---- provoque une forte douleur de l'abdomen supérieur et peut nécessiter une cholécystectomie. Effectuer un contrôle avec des examens d'imagerie appropriés.
4. **Hépatite radio-induite** ---- provoque une détérioration progressive inexpliquée de la fonction hépatique. Effectuer un contrôle par microbiopsie transcutanée du foie.
5. **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 | – Augmenter 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 un 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 au 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.

	$t = 0\text{h}$	$t = 6\text{h}$	$t = 24\text{h}$	$t = 48\text{h}$
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



Date de fabrication



Numéro de série



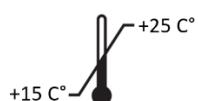
Date limite d'utilisation



Ne pas réutiliser



Consulter le mode d'emploi



Limitation de température



Attention, contient des matières radioactives



Stérilisé en utilisant des techniques de traitement aseptiques



Heure européenne de calibrage UTC



Dessus



Conformité européenne



Quirem Medical B.V.
Zutphenseweg 55
7418 AH Deventer
Hollandia
www.quirem.com

1. LEÍRÁS

A QuiremSpheres™ biokompatibilis poli-L-tejsav (PLLA) mikrogömbökkel áll, amelyek holmium-166-ot tartalmaznak. A mikrogömbök átlagos átmérője 25–35 mikrométer. A holmium-166 nagy energiájú béta-sugárzást kibocsátó izotóp terápiás felhasználásra. A béta-részecskék maximális energiája 1,85 MeV (50,0%) és 1,77 MeV (48,7%). A szövetben kibocsátott béta-részecskék maximális tartománya 8,7 mm, átlaga pedig 2,5 mm. Ezenfelül a holmium-166 primer gamma-fotonokat sugároz (81 KeV). A felezési idő 26,8 óra, ami azt jelenti, hogy a sugárzás több mint 90%-a az alkalmazási eljárást követő első 4 napon leadásra kerül. A kezelés tervezett időpontjában a mikrogömbökkel aktívítás 200–400 Bq. A QuiremScout™ egy állandó implantátum.

A QuiremSpheres™ betegspecifikus dózisként áll rendelkezésre egyetlen védőkupakos V-üvegben. A referencia időpontban fennálló aktivitásra és a lejáratra vonatkozó információk a csomagolás címkéjén vannak feltüntetve. minden egyes V-üveg ólomtartályban érkezik, egy A típusú szállítódobozba csomagolva. Az üveget és tartalmát a felhasználásig a szállítótartályában, szobahőmérsékleten (15–25 °C, 59–77 °F) kell tárolni.

Vigyázat: A QuiremSpheres™ átvételekor ellenőrizze, hogy a csomagolás nem sérült-e meg. Ne használja a terméket, ha a V-üveg vagy a csomagolás megsérült. A QuiremSpheres™ kizárolag egyetlen betegnél használható. Ne sterilizálja újra a terméket, és ne használja a terméket a címkén feltüntetett lejáratú dátum és idő után.

A QuiremSpheres™ használata előtt ellenőrizze az átvett üvegek aktivitását kalibrált cellakamra vagy dózismérő segítségével.

A QuiremSpheres™ terméket a májartériába alkalmazzák katéter segítségével. A QuiremSpheres™ nem egyenletesen oszlik el a májban. Ennek elsődleges oka, hogy a máj artériás áramlása eltérő a tumoros és nem tumoros szövetek irányába, továbbá eltérő a vaszkularitás aránya a tumoros és a nem tumoros májszövet között, és a tumor mérete is különböző.

A QuiremSpheres™ mikrogömbök in-vivo módon, MRI és/vagy SPECT képalkotással vizualizálhatók.

2. RENDELTELÉTÉS

A QuiremSpheres™ rendeltetése a májtumorokba a májartérián keresztüli bejuttatással végzett beültetés.

3. FELHASZNÁLÁSI JAVALLATOK

A QuiremSpheres™ a nem rezekálható májtumorok kezelésére javallt.

4. TARTOZÉKOK

A beültetési eljáráshoz használható tartozékok a következők:

- QuiremSpheres™ bejuttató készlet (QS-D001)
- QuiremSpheres™ ügyfélkészlet (QS-C001)

5. HASZNÁLATI UTASÍTÁS

5.1 BETEG KIVÁLASZTÁSA ÉS KEZELÉS ELŐTTI VIZSGÁLATOK

A nem rezekálható májtumorokkal rendelkező betegek alkalmasak lehetnek a QuiremSpheres™ termékkel végzett kezelésre. A beteg QuiremSpheres™ kezelésre történő kiválasztásához olyan orvosi véleményre van szükség, amely szerint a májon belüli tumor(ok) kontrollja előnyös a beteg számára, és hogy a tumor(ok) nem rezekálható(k).

Betegen végzett vizsgálatok a QuiremSpheres™ termékkel végzett kezelés előtt

A kezelés előtt a következő vizsgálatok elvégzése javasolt:

- Máj-angiogram a máj artériás anatómiájának megállapítására.
- Nukleáris medicina részeként végzett áttöréses képalkotás a QuiremScout™, Technetium-99m MAA (makroaggregált albumin) használatával a tüdőbe jutó dózis, az extrahepatikus lerakódások, valamint a tumoros és a nem tumoros májszövet közötti intrahepatikus eloszlás becsléséhez.
- A májfunkció szerológiai vizsgálata a májfunkció-károsodás mértékének meghatározására.

5.2 SUGÁRZÁSI DOZIMETRIA

5.2.1 A KEZELÉSI AKTIVITÁS KISZÁMÍTÁSA

A [Gy] egységben kifejezett D elnyelt sugáraktivitás [kg] egységben kifejezett M tömegű kezelési térfogathoz való eljuttatásához szükséges QuiremSpheres™ A radioaktivitás mennyisége a következő képlettel számítható ki:

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

5.2.2 DÓZISTERVEZÉSSEL KAPCSOLATOS JAVASLATOK

- Annak köszönhetően, hogy a QuiremSpheres™ nem egyenletesen oszlik el a tumoros és a nem tumoros májszövetek között, a tumorszövetbe arányosan magasabb sugárdózis jut. A feldolgozás részeként javasolt megerősíteni, hogy a QuiremScout™ vagy a Technetium-99-MAA terméket használják-e.
- A javasolt átlagos, teljes májra vetített elnyelt sugárdózis 60 Gy.
- Ha csak egy lebonyt, vagy a májnak csak egy (al)szegmensét kezelik, ezen kezelési térfogat esetén a tervezett átlagos elnyelt dózis túllépheti a 60 Gy értékét. A teljes májra vetített átlagos elnyelt dózist továbbra is ki kell értékelni, és az ajánlott átlagos 60 Gy dózis továbbra is érvényes.
- A teljes máj, a lebony vagy a(z) (al)szegmens M [kg] tömege a képadatokon mért adott V [L] térfogat és az 1,06 [kg/L] sűrűség szorzával határozható meg, a következő képletet használva:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times 1,06[\text{kg}/\text{L}]$$

5.3 A TÜDŐBE JUTÓ DÓZIS BECSLÉSÉHEZ HASZNÁLHATÓ ELJÁRÁS

Ha a tüdőbe jutó dózis becsléséhez nukleáris medicina részeként végzett áttöréses képalkotást használnak, a következőket kell figyelembe venni. A 150 MBq (4 mCi) aktivitású Technetium-99m MAA vagy QuiremScout™ (az aktivitás a QuiremScout™ használati utasítása szerint) markert katéteren keresztül fecskendezik be a májartériába. Mindkét kiegészítő marker eloszlásához SPECT/CT vagy planáris szcintigráfia alapján végzett értékelés javasolt. Az alábbi képlet segítségével meghatározható a májon át a tüdőkbe jutó frakció (tüdő-shunt frakció).

A Technetium-99m-MAA vagy a QuiremScout™ képalkotás prediktív értékének optimalizálásához javasoljuk, hogy valamelyik kiegészítő marker befecskendezése során a katéter hegyét pontosan ugyanabban az anatómiai pozícióban helyezzék el, mint ahol a QuiremSpheres™ terméket alkalmazni fogják.

Az L [%] tüdő-shunt százalék az alábbi képlettel számítható ki:

$$L[\%] = \frac{\text{teljes tüdő szám}}{\text{teljes tüdő szám} + \text{máj szám}} \times 100$$

Ahol a számok a megfelelő vizsgált területen belüli képeken mért SPECT-CT vagy planáris szcintigráfia számokra vonatkoznak. A holmium-166 tüdőben elnyelt dózisa az L [%] mért tüdő-shunt, az A [MBq] alkalmazandó holmium-166 aktivitás és a tüdők $M_{\text{tud}\ddot{o}}$ [kg] tömege alapján becsülhető meg.

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

A(z) $M_{\text{tud}\ddot{o}}$ [kg] tüdőszövet-tömeg CT-vizsgálaton alapuló, betegspecifikus tüdőszövet-sűrűség és tüdőtérfogat használatával számítható ki, vagy 1 kg-os tömegűnek becsülhető meg.

5.5 A BEÜLTETÉSI ELJÁRÁS ELŐKÉSZÍTÉSE ÉS VÉGREHAJTÁSA

Kifejezetten javasoljuk a következő tartozékok használatát a QuiremSpheres™ alkalmazási eljárásához:

- QuiremSpheres™ bejuttató készlet (QS-D001)
- QuiremSpheres™ ügyfélkészlet (QS-C001)

A QuiremSpheres™ alkalmazási eljárás előkészítésének és végrehajtásának kibővített és illusztrált leírása a QuiremSpheres™ ügyfélkészlet (dokumentumszám: MAN-1101-16-01) és bejuttató készlet (dokumentumszám: LS-1109-001) használati utasításában található meg. A használat előtt el kell olvasni ezeket az utasításokat, és teljes mértékben meg kell érteni őket.

Transzartériás beültetés

A QuiremSpheres™ transzartériás beültetéséhez egy katétert helyeznek be a femorális vagy a radiális artérián keresztül, röntgen alatt. Ezt csak képzett intervenciós radiológus végezheti el.

Rendszeresen ellenőrizze a katéter hegyét, hogy megbizonyosodjon arról, hogy az beadás során a tervezett pozícióban marad-e. A transzartériás katéter a májartéria-leágazásokba helyezhető be a QuiremSpheres™ mikrogömböknek a kis, például a gyomrot ellátó artériákba való refluxának csökkentéséhez.

Amint a katétert megfelelően pozicionálták és megfelelően csatlakoztatták a QuiremSpheres™ bejuttató készlethez, a QuiremSpheres™ bejuttatásához használatos eljárás a következő:

- A májartéria-katétert a máj artériás ellátásába kell elhelyezni annak érdekében, hogy a máj célterületének perfúziója megfelelő legyen.
- A közös májartériából (vagy olykor akár a jobb vagy a bal májartériából) a gyomorra és a nyombélbe továbbhaladó kis artériák tekercssel lezárhatók a gyomorban és a nyombélben való extrahepatikus lerakódás elkerüléséhez.
- Javasoljuk, hogy legalább 0,65 mm belső átmérőjű katétert használjon. Ha kisebb átmérőjű katétert használnak, a QuiremSpheres™ bejuttatásakor elzáródás léphet fel.
- A QuiremSpheres™ mikrogömböket **lassan (< 5 ml percenként)**, fiziológiai sóoldat (0,9%) használatával kell bejuttatni a májartériába annak elkerüléséhez, hogy a mikrogömbök visszaáramoljanak a májartériába, és a hasnyálmirigye, a gyomorra és/vagy egyéb szervekbe kerüljenek. A bejuttatási eljárás során a katétert rendszeres időközönként át kell öblíteni fiziológiai sóoldattal (0,9%) az eltömődés elkerüléséhez.

Vigyázat: A QuiremSpheres™ mikrogömböket lassan, legfeljebb percenként 5 ml-es sebességgel szabad bejuttatni. A gyors bejuttatás a májartérián lefele haladó refluxot eredményezhet az egyéb szervekbe.

Vigyázat: Az alkalmazás során kontrasztanyag alkalmazásával időszakosan ellenőrizni kell a pangó véráramot és a mikrogömbök potenciális visszaáramlását a mikrogömbök gondatlan módon történő bejuttatásának elkerüléséhez.

Az alkalmazási eljárás befejezését követően a katéter eltávolítható.

A katéter radiológiai elhelyezése

A radiológusnak ismernie kell a májhoz érkező vérellátás és a májtól a gyomorhoz tartó vérellátás gyakori artériás rendellenességeit. Mindent meg kell tenni azért, hogy a QuiremSpheres™ mikrogömböket úgy juttassák el a májartériákba, hogy a sugárzás csak a májban lévő célterületre jusson el. Ha a tumorok csak egyetlen lebonyra korlátozódnak, a katéter szelektíven behelyezhető a célebenyű ellátó artériába, megkímélve így az egészséges lebonyt.

Lényeges, hogy a QuiremSpheres™ mikrogömbök ne jussanak be más szervekbe, különösen a hasnyálmirigye, a gyomorra vagy a nyombélbe. Annak érdekében, hogy elkerülje a QuiremSpheres™ bejutását a nyombélbe és a gyomorra, a katétert a lehető legdiszttalisabban kell elhelyezni a gyomor-nyombél-artériához (GDA) és a gyomrot vérrel ellátó bármely egyéb artériához képest. Ha bármilyen lehetősége is fennáll annak, hogy a QuiremSpheres™ mikrogömbök lejutnak a GDA-ba, a beültetés nem folytatódhat. Ajánlatos lehet a GDA intraluminalis tekercssel vagy egyéb módszerekkel való elzásra annak elkerüléséhez, hogy a QuiremSpheres™ mikrogömbök a nyombélbe áramoljanak

Megjegyzés: A QuiremSpheres™ mikrogömbökkel kapcsolatos szövődmények mindegyike gyakorlatilag abból származik, hogy a QuiremSpheres™ mikrogömbök gondatlan módon bejuthnak a hasnyálmirigyehez, a gyomorhoz vagy a nyombélhez tartó kis méretű erekbe, vagy gondatlan módon bejuthnak magába a májba (például a máj nem tumoros része által elnyelt magas dózis).

Javasoljuk a has felső részének kezelés utáni SPECT/CT-vizsgálatát az alkalmazott mikrogömbök intrahepatikus eloszlásának és extrahepatikus lerakódásának ellenőrzéséhez.

6. ELLENJAVALLATOK

A QuiremSpheres™ mikrogömbök ellenjavalltak azon betegek esetén, akik/akiknek:

- a becsült tüdődózisa meghaladta a 30 Gy értékét egyetlen kezelés során;
- a máját korábban külső sugaras sugárkezeléssel kezelték;
- hasvízkörben vagy klinikai májelégtelenségben szenvednek;
- elégtelen a májfunkciójuk;
- jelentősen rendellenes szintetikus és kiválasztási májfunkciós tesztekkel (LFT) rendelkeznek;
- az értékelés előtti angiogramjuk rendellenes vascularis anatómiát mutat, amely a máj artériás vérének jelentős visszaáramlását eredményezhet a gyomorra, a hasnyálmirigye vagy a bélbe;
- kapecitabin kezelést kaptak két hónappal a kezelés előtt, vagy akiket kapecitabinnal fognak kezelni a QuiremSpheres™ mikrogömbökkel való kezelés után bármikor;
- májkapuér-trombózison estek át;
- elégtelen a vesefunkciójuk;
- nem korrigálható extrahepatikus lerakódással rendelkeznek. A sarlószerű inat, a májkapu-nyirokcsomót és az epehólyagot érintő aktivitás-lerakódás elfogadott.

7. FIGYELMEZTETÉSEK

1. A QuiremSpheres™ gondatlan bejuttatása az emésztőrendszerbe vagy a hasnyálmirigybe akut hasi fájdalmat, akut hasnyálmirigy-gyulladást vagy peptikus fekélyt okoz.
2. Az alkalmazott sugárzás magas szintje és/vagy a túlzott tüdő-shunt (> 30 Gy egy alkalommal) sugárzás okozta tüdőgyulladást okozhat.
3. A normál máj parenchimát érintő túlzott sugárzás radioembolizáció által kiváltott májbetegséget (radioembolization-induced liver disease, REILD) eredményezhet.
4. A QuiremSpheres™ mikrogömböknek az epehólyagba való gondatlan bejuttatása epehólyag-gyulladás okozhat.
5. A QuiremSpheres™ mikrogömbökkel végzett kezelés előtt a betegnek fel kell épülnie minden nemű sebészeti műtétből.

8. ÓVINTÉZKEDÉSEK

- Kizárolag a QuiremSpheres™ képzési program keretében kiképzett klinikai személyzet rendelhet, kezelhet és/vagy ültethet be QuiremSpheres™ mikrogömböket.
- Az eszköz biztonságosságát és hatékonyságát nem igazolták terhes nők, szoptató anyák vagy gyermekek esetében.
- Ez a termék radioaktív. Az eszköz kezelésekor be kell tartani a helyi előírásokat.
- A kezelést követően bizonyos betegeknél gasztritisz léphet fel. A gyomorszövődmények csökkentése érdekében a QuiremSpheres™ alkalmazása előtti napon gyomorsavgátló gyógyszerek alkalmazhatók, és alkalmazásuk szükség esetén folytatható.
- A QuiremSpheres™ alkalmazását követően közvetlenül a betegek hasi fájdalmat érezhetnek, és fájdalomcsillapításra lehet szükség.

9. NEMKÍVÁNATOS ESEMÉNYEK

A QuiremSpheres™ bejuttatását követően fellépő szokásos nemkívánatos események a következők: kimerültség, hányinger és hányás, hasi fájdalom, láz, a májfunkciós vizsgálatok enyhe-mérsékelt rendellenessége.

A magas sugárzás miatt fellépő potenciálisan súlyos nemkívánatos események

1. **Akut hasnyálmirigy-gyulladás** ---- azonnali súlyos hasi fájdalmaz okoz. Ellenőrizze a hasüreget SPECT-képalkotással, és végezzen szérum amiláz vizsgálatot.
2. **Akut gasztritisz** ---- hasi fájdalmat okoz. Ellenőrizze standard módszerek segítségével a gyomorfekély diagnosztizálásához.
3. **Akut epehólyag-gyulladás** ---- jelentős felső hasi fájdalmat okoz, és az elhárításához epeműtétre lehet szükség. Ellenőrizze megfelelő képalkotási vizsgálatokkal.
4. **Sugárzás okozta hepatitis** ---- a májfunkciók megmagyarázhatatlan progresszív romlását okozza. Ellenőrizze a máj transzkután core biopsziájával.
5. **Sugárzás okozta tüdőgyulladás** ---- túlzott száraz köhögést okoz. Ellenőrizze röntgenvizsgálattal vagy HR tüdő-CT-vel a tüdőgyulladás vizsgálatát.

10. SUGÁRZÁSBIZTONSÁG

Az előkészítési és beadási eljárásra a klinikai személyzetet érintő potenciálisan súlyos sugárterhelésként kell tekinteni. Az előkészítéssel, a mikrogömbök alkalmazásával, a hulladékkezeléssel és az implantáció utáni gondozással kapcsolatban a szabályozási és a helyi sugárhiányos irányelveket kell követni.

A sugárhiányos elveket (ALARA) minden figyelembe kell venni. Ez röviden azt jelenti, hogy a klinikai személyzet, az ápoló személyzet és a beteg nem szándékos dózisexpozíciójának az „ézszerűen elérhető legalacsonyabbak kell lennie” a következő szempontok figyelembe vétele alapján:

- **IDŐ** – Az expozíció idejének minimalizálása
- **TÁVOLSÁG** – Növelte a sugárforrás és a test/végtagok közötti távolságot, amennyire csak lehetséges
- **ÁRNYÉKOLÁS** – Tegye meg a megfelelő árnyékolási intézkedéseket

I. FÜGGELÉK – A BEÜLTETÉS UTÁNI EXPOZÍCIÓ MÉRÉSE

A dózismennyiséget a holmium-166 mikrogömbökkel implantált betegek ($n=3$) hasüregétől 1,0 m távolságban mérték 60 Gy értékű javasolt átlagos, a teljes májra vettített elnyelt sugárdózis alapján.

A mérések eredményei a 2. táblázatban láthatók.

2. táblázat – Dózismennyiségek 1,0 m-re a kezelt betegektől $t = 0, 6, 24$ és 48 órával a kezelést követően.

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

II. FÜGGELÉK – LEBOMLÁS-KORREKCIÓ

A holmium-166 fizikai felezési ideje 26,8 óra. A QuiremSpheres™ aktivitásának kiszámításához a referencia időpont utáni bármilyen időpontban, szorozza meg a referencia aktivitást a 3. táblázatban látható megfelelő lebomlási tényezővel.

Vigyázat: A lebomlás-korrekciónak először végezz figyelembe, hogy a referencia időpontot a felhasználó helyi idejére kell konvertálni.

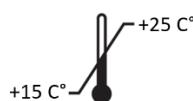
3. táblázat – A QuiremSpheres™ lebomlási tényezői

Óra	Lebomlási tényező	Óra	Lebomlási tényező
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. nap)	0,289
7	0,834	72 (3. nap)	0,155
8	0,813	96 (4. nap)	0,083

III. FÜGGELÉK – A CSONTRITRUM Csomagolásának és a Címkén lévő szimbólumok magyarázata



Gyártó



Hőmérséklet korlátozás



Gyártási dátum



Vigyázat, radioaktív anyagot tartalmaz



Sorozatszám



Steril, aszeptikus feldolgozási eljárásokat használ



Felhasználhatóság

EU CAL UTC

A kalibrálás európai ideje, UTC



Ne használja újra



Ezzel az oldallal felfele



Tekintse meg a használati utasítást



Európai megfelelőség



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

1. DESCRIZIONE

QuiremSpheres™ è costituito da microsfere biocompatibili in acido poli-L-lattico (PLLA) contenenti olmio-166. Le microsfere hanno un diametro medio di 25-35 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, nel senso che oltre il 90% delle radiazioni viene emesso entro i primi 4 giorni successivi alla procedura di somministrazione. Al momento pianificato per il trattamento, l'attività per microsfera è pari a circa 200-400 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 microsfere 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 o dei tumori del fegato apporti un beneficio al paziente e che il tumore o i tumori non siano resecabili.

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 con QuiremScout™ o tecnezio-99m MAA (macroaggregati di albumina) per predire la dose polmonare, l'eventuale deposizione extraepatica, nonché la ripartizione intraepatica fra tessuto tumorale e tessuto sano.
- Test sierologici della funzionalità epatica per determinare l'entità del danno epatico.

5.2 DOSIMETRIA DELLE RADIAZIONI

5.2.1 CALCOLO DELL'ATTIVITÀ DEL TRATTAMENTO

La quantità di radioattività di QuiremSpheres™ A per la somministrazione di una dose assorbita D in [Gy] ad un volume di trattamento con massa M in [kg] è calcolata utilizzando la formula seguente:

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

5.2.2 RACCOMANDAZIONI PER LA PIANIFICAZIONE DELLA DOSE

- Grazie alla distribuzione non uniforme di QuiremSpheres™ nel tessuto epatico tumorale e non tumorale, è possibile somministrare una dose di radiazione proporzionalmente più elevata al tessuto tumorale. Si consiglia di confermare questo aspetto in fase di work-up utilizzando QuiremScout™ o tecnezio-99-MAA.
- La dose media consigliata prevista per l'intero fegato è pari a 60 Gy.
- Quando viene trattato un solo lobo o (sotto)segmento del fegato, la dose assorbita media prevista per quel volume di trattamento può superare 60 Gy. Occorre comunque valutare la dose media assorbita dal fegato intero e resta comunque valida la dose media raccomandata di 60 Gy.
- La massa M [kg] dell'intero fegato, lobo o (sotto)segmento può essere determinata moltiplicando il rispettivo volume V [L], ricavato dalle immagini radiologiche, per una densità di 1,06 [kg/l] utilizzando la formula seguente:

$$M[\text{kg}] = V[\text{l}] \times 1,06[\text{kg/l}]$$

5.3 TECNICA PER LA PREDIZIONE DELLA DOSE POLMONARE

Quando si utilizza un esame di medicina nucleare breakthrough per predire la dose polmonare, occorre tenere conto dei seguenti aspetti. Il tecnezio-99m MAA con un'attività di 150 MBq (4 mCi) o QuiremScout™ (attività come da Istruzioni per l'uso di QuiremScout™) viene iniettato nell'arteria epatica tramite un catetere. La distribuzione di entrambi i marcatori surrogati 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.

Per ottimizzare il valore predittivo della scintigrafia con tecnezio-99m MAA o QuiremScout™, durante l'iniezione di entrambi i marcatori surrogati si consiglia di posizionare la punta del catetere esattamente nella stessa posizione anatomica dalla quale verrà somministrato QuiremSpheres™.

La percentuale di shunt polmonare L [%] viene calcolata con la seguente formula:

$$L[\%] = \frac{\text{conte polmone totale}}{\text{conte polmone totale} + \text{conte fegato}} \times 100$$

dove le conte si riferiscono a conte SPECT-CT o di scintigrafia planare misurate su immagini nelle corrispondenti regioni di interesse.

È possibile predire la dose di olmio-166 assorbita dai polmoni basandosi sullo shunt polmonare misurato L [%], sul valore dell'attività dell'olmio-166 A [MBq] da somministrare e sulla massa dei polmoni $M_{polmone}$ [kg]

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

La massa di tessuto polmonare $M_{polmone}$ [kg] 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.

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 (documento numero MAN-1101-16-01) e del Set di somministrazione QuiremSpheres™ (documento numero LS-1109-001). 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 somministrazione. 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 0,65 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 microsfere rifluiscano 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 microsfere 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 microsfere QuiremSpheres™ nelle arterie epatiche in modo tale che la radiazione venga somministrata solo 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/CT dell'addome superiore post-trattamento, per esaminare la distribuzione intraepatica e la deposizione extraepatica delle microsfere somministrate.

6. CONTROINDICAZIONI

Le microsfere QuiremSpheres™ sono controindicate nei pazienti:

- con una dose polmonare prevista superiore a 30 Gy in un singolo trattamento;
- 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;
- 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 la deposizione di 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 somministrate 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 olmio-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.

	$t = 0\text{h}$	$t = 6\text{h}$	$t = 24\text{h}$	$t = 48\text{h}$
Intensità di dose $\dot{D}(\mu\text{Sv}/\text{h})$	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		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
Olandija
www.quirem.com

1. APRAŠYMAS

„QuiremSpheres™“ sudaro biologiškai suderinamos poli-L-pieno rūgšties (PLLA) mikrosferos, kurių sudėtyje yra holmio 166. Vidutinis mikrosferų skersmuo – nuo 25 iki 35 mikrometru. Holmis 166 yra didelės energijos beta spinduliuotės izotopas, skirtas terapijos tikslams. Maksimali beta dalelių energija yra 1,85 MeV (50,0 %) ir 1,77 MeV (48,7 %). Maksimali beta dalelių emisijos audiniuose riba yra 8,7 mm, vidurkis – 2,5 mm. Be to, holmis 166 spinduliuoja pirminius gama fotonus (81 KeV). Pusėjimo trukmė yra 26,8 val., taigi daugiau kaip 90 % radiacijos išsiskiria per pirmąsias 4 dienas po suleidimo procedūros. Suplanuotu gydymo momentu kiekvienos mikrosferos aktyvumas yra 200–400 Bq. „QuiremSpheres™“ yra nuolatinis implantas.

„QuiremSpheres™“ tiekiamas kaip pacientui būdinga dozė atskirame uždengtame V flakone. Išsami informacija apie veiksmus atskaitiniu laiku ir galiojimo terminą nurodyta pakuočios etiketėse. Kiekvienas V flakonas tiekiamas švininėje talpyklėje, supakuotoje į A tipo transportavimo dėžę. Prieš naudojant, flakoną ir jo turinį reikia laikyti transportavimo talpyklėje kambario temperatūroje (15–25 °C (59–77 °F)).

Dėmesio! Gavę „QuiremSpheres™“, patirkinkite, ar nepažeista pakuočė. Jeigu V flakonas arba pakuočė pažeisti, gaminio nenaudokite. „QuiremSpheres™“ skirta naudoti tik vienam pacientui. Gaminio pakartotiniai nesterilizuokite ir jo nenaudokite pasibaigus galiojimo laikui, kuris nurodytas etiketėje.

Prieš naudodami „QuiremSpheres™“ naudodamiesi sukalibrnuotu šulineliu- kamera arba dozimetru patirkinkite gautų flakonų aktyvumą.

„QuiremSpheres™“ leidžiamas į kepenų arteriją per kateterį. „QuiremSpheres™“ netolygiai pasiskirstys kepenyse. Taip yra pirmiausia dėl kepenų arterijos srauto į navikinius ir normalius kepenų audinius skirtumų, navikinių ir normalių kepenų audinių gyslingumo santykio ir naviko dydžio.

„QuiremSpheres™“ mikrosferas *in vivo* galima pamatyti atliekant MRT ir (arba) SPECT tyrimus.

2. NAUDOJIMO PASKIRTIS

„QuiremSpheres™“ skirtas implantuoti į kepenų navikus, įleidžiant per kepenų arteriją.

3. NAUDOJIMO INDIKACIJOS

„QuiremSpheres™“ skirtas neoperabiliems kepenų navikams gydyti.

4. PRIEDAI

Priedai, kurie gali būti naudojami implantavimo procedūrai:

- QuiremSpheres™ suleidimo rinkinys (QS-D001)
- QuiremSpheres™ kliento rinkinys (QS-C001)

5. NAUDOJIMO INSTRUKCIJOS

5.1 PACIENTŲ ATRANKA IR TYRIMAI PRIEŠ GYDYMĄ

Gydomas „QuiremSpheres™“ gali būti taikomas pacientams, turintiems neoperabilių kepenų navikų. Atrenkant pacientą, kuris bus gydomas „QuiremSpheres™“, turi būti priimtas medicininis sprendimas, kad naviko(-ų) kontrolė kepenyse bus naudinga pacientui ir kad kepenų navikas(-ai) neoperabilus(-ūs).

Prieš gydymą „QuiremSpheres™“ atliekami tyrimai

Prieš gydymą turėtų būti atlikti šie tyrimai:

- Kepenų angiograma kepenų arterijų anatomijai nustatyti.
- Branduolinės medicinos protrūkinis skenavimas naudojant „QuiremScout™“ arba technecij 99m MAA (makroagreguotasis albuminas) plaučių dozei, visam ne kepenyse likusiam kiekiui bei pasiskirstymui kepenyse tarp navikinių ir normalių kepenų audinių prognozuoti.
- Kepenų funkcijos serologiniai tyrimai kepenų funkcijos pažeidimų dydžiui nustatyti.

5.2 SPINDULIUOTĖS DOZIMETRIJA

5.2.1 GYDYSMO POREIKIŲ APSKAIČIAVIMAS

QuiremSpheres™ spinduliuotės A kiekis, kuris turėtų būti suleistas pacientui, kad būtų pasiekta absorbuota D dozė, išreikšta [Gy], skirta gydomam tūriui, kurio svoris M, išreikšta [kg], apskaičiuojamas pagal tokią formulę:

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

5.2.2 DOZĖS PLANAVIMO REKOMENDACIJOS

- Dėl netolygaus „QuiremSpheres“™ pasiskirstymo navikiniuose ir normaliuose kepenų audiniuose santiokinai didesnė spinduliuotės dozė tenka navikiniams audiniams. Rekomenduojama tai patvirtinti kaip diagnostikos priemonių dalį, naudojant QuiremScout™ arba Technetium-99-MAA.
- Rekomenduojama vidutinė visoms kepenims planuojama skirti dozė yra 60 Gy.
- Gydant tik vieną kepenų skiltį arba jų (sub) segmentą, planuojama vidutinė absorbuota dozė, skirta gydomam tūriui, gali viršyti 60 Gy. Vis dėlto reikėtų įvertinti vidutinę visų kepenų absorbuojamą dozę ir toliau taikyti rekomenduojamą vidutinę 60 Gy dozę.
- Visų kepenų, jų skilties arba (sub) segmento svoris M [kg] gali būti nustatytas padauginus atitinkamą tūrio V [L] vertę, išmatuotą pagal vaizdo duomenis, iš 1,06 [kg/L] tankio vertės pagal tokią formulę:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times 1,06[\text{kg/L}]$$

5.3 PLAUČIŲ DOZĖS PROGNOZAVIMO BŪDAS

Naudojant brandulinės medicinos protrūkinį skenavimą plaučių dozei prognozuoti, reikia atsižvelgti į toliau nurodytus dalykus. Technecio 99m MAA, kurio aktyvumas yra 150 MBq (4 mCi), arba „QuiremScout“™ (aktyvumas nurodytas „QuiremScout“™ naudojimo instrukcijose) įleidžiamas per kateterį į kepenų arteriją. Bet kurio surogatinio žymens pasiskirstymą rekomenduojama įvertinti atliekant SPECT / KT arba planariają scintigrafiją. Toliau pateikta formulė naudojama nustatyti daliai, kuri pro kepenis patenka į plaučius (plaučių šunto dalis).

Norint optimizuoti prognozuojamają technecio 99m-MAA arba „QuiremScout“™ skenavimo vertę suleidžiant bet kurio surogatinio žymens, kateterio antgalį rekomenduojama laikyti visiškai toje pačioje anatominėje vietoje, iš kurios bus suleista „QuiremSpheres“™.

Plaučių šuntavimo santiakis L [%] apskaičiuojamas pagal tokią formulę:

$$L[\%] = \frac{\text{bendra plaučių skaitinė išraiška}}{\text{bendra plaučių skaitinė išraiška} + \text{kepenų skaitinė išraiška}} \times 100$$

Kur skaitinė išraiška – tai SPECT-CT arba planariosios scintigrafijos verčių, išmatuotų atitinkamuose dominančių sričių vaizduose, skaitinė išraiška.

Holmio 166 plaučių absorbuojamą dozę galima prognozuoti pagal išmatuotą plaučių šuntą L [%], skirtiną holmio 166 aktyvumo A [MBq] kiekį ir plaučių masę $M_{\text{plaučių}}$ [kg]

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

Plaučių audinių masę $M_{\text{plaučių}}$ [kg] galima apskaičiuoti pagal pacientui būdingą plaučių audinių tankį ir plaučių tūrį iš KT skenavimo arba galima prilyginti 1 kg.

5.5 PASIRUOŠIMAS IMPLANTAVIMO PROCEDŪRAI IR JOS VYKDYMAS

Atliekant „QuiremSpheres“™ suleidimo procedūrą primygintai rekomenduojama naudoti šiuos piedus:

- QuiremSpheres™ suleidimo rinkinj (QS-D001)
- QuiremSpheres™ kliento rinkinj (QS-C001)

Išplėstinį ir iliustruotą pasiruošimo „QuiremSpheres“™ skyrimo procedūrai ir jos vykdymo aprašymą galima rasti „QuiremSpheres“™ kliento rinkinio (dokumento numeris MAN-1101-16-01) ir suleidimo rinkinio (dokumento numeris LS-1109-001) dokumentacijoje. Prieš naudojant būtina perskaityti ir suprasti visas šias instrukcijas.

Transarterinė implantacija

Atliekant transarterinę „QuiremSpheres™“ implantaciją, kateteris įstumiamas femoraline arba radialine arterija kontroliuojant rentgenu. Tai gali atlikti tik parengtas intervencines procedūras atliekantis radiologas.

Per suleidimo procedūrą periodiškai tikrinkite, ar kateterio antgalis lieka planuotoje padėtyje. Transarterinį kateterį galima įstumti į kepenų arterijos šakas, siekiant sumažinti „QuiremSpheres™“ grįžtamojo srauto į mažasias arterijas, maitinančias, pavyzdžiu, virškinamajį traktą, riziką.

Tinkamai nustačius kateterį ir jį prijungus prie „QuiremSpheres™“ suleidimo rinkinio, „QuiremSpheres™“ suleidimo procedūra yra tokia:

- Kepenų arterijos kateteris turi būti įstumtas į kepenų arterinę kraujotaką, kad per kateterį tinkamai vyktų kepenų tikslinės srities perfuzija.
- Iš bendros kepenų arterijos (o kartais net ir iš dešinės ar kairės kepenų arterijų) išeinančias mažas arterijas į skrandį ir dylikapirštę žarną galima perrišti, siekiant išvengti perėjimo iš kepenų į skrandį ir dylikapirštę žarną.
- Patartina naudoti 0,65 mm vidinio skersmens kateterį. Naudojamas mažesnio skersmens kateteris gali užsikimšti „QuiremSpheres™“ leidimo metu.
- „QuiremSpheres™“ suleisti reikia **lėtais (< 5 ml per minute)**, naudojant fiziologinį tirpalą (0,9 %), į kepenų arteriją, kad būtų išvengta grįžtamojo mikrosferų srauto į kepenų arteriją ir kaupimosi kasoje, skrandyje ir (arba) kituose organuose. Per suleidimo procedūrą kateterį reikia reguliarai skalauti fiziologiniu tirpalu (0,9 %), kad neužsikimštu.

Dėmesio! „QuiremSpheres™“ reikia suleisti iš lėto, ne didesniu negu 5 ml per minutę greičiu. Dėl per greito suleidimo galimas grįžtamasis srautas į kepenų arteriją ir kitus organus.

Dėmesio! Kad mikrosferos būtų tinkamai suleistos, leidžiant reikia periodiškai tikrinti, ar nesustojusti kraujo tékmė ir nėra galimo grįžtamojo mikrosferų srauto; tai atliekama suleidžiant kontrastinės medžiagos.

Baigus suleidimo procedūrą, kateterį galima ištraukti.

Radiologinis kateterio įstumimas

Radiologas turi būti susipažinęs su dažnais arterijų, kuriomis kraujas patenka į kepenis ir iš kepenų į skrandį, nukrypimais nuo normos. Turi būti dedamos visos pastangos, kad

„QuiremSpheres™“ mikrosferos būtų suleistos į kepenų arteriją taip, kad spinduliuotė veiktų tik tikslinę kepenų sritį. Jeigu navikai apsiriboj viena skiltimi, kateterį galima įstumti selektiviai į skiltinę arteriją, krauju aprūpinančią tą skiltį, apsaugant sveiką skiltį.

Būtina užtikrinti, kad „QuiremSpheres™“ nepatektų į kitus organus, pavyzdžiu, į kasą, skrandį ar dylikapirštę žarną. Kad „QuiremSpheres™“ nepatektų į dylikapirštę žarną į skrandį, kateterį reikia įstumti toliau nuo skrandžio–dylikapirštės žarnos arterijos

(SDA) ir bet kurios kitos arterijos, aprūpinančios krauju virškinamajį traktą. Jei yra galimybė, kad „QuiremSpheres™“ pateks į SDA, implantaciją reikia nutraukti. Siekiant neleisti „QuiremSpheres™“ patekti į dylikapirštę žarną, gali būti pasirinkta galimybė blokuoti SDA naudojant intraluminalinę spiralę ar kitos priemonės.

Pastaba: Iš esmės visos „QuiremSpheres™“ sukeltos komplikacijos yra susijusios su nepageidaujamu „QuiremSpheres™“ patekimu į mažasias kraujagysles, aprūpinančias krauju kasą, skrandį arba dylikapirštę žarną, taip pat nepageidaujamą suleidimą į pačias kepenis (t. y. didelė nenavikinių kepenų audinių absorbuota dozė).

Siekiant įvertinti suleistų mikrosferų intrahepatinį pasiskirstymą ir ne kepenyse esantį kiekį, po implantacijos procedūros rekomenduojama atlikti viršutinės pilvo srities SPECT / KT tyrimą.

6. KONTRAINDIKACIJOS

„QuiremSpheres™“ mikrosferos kontraindikuotinos pacientams, kuriems:

- prognozuojamoji plaučių dozė viršija 30 Gy per vieną procedūrą;
- Anksčiau buvo taikytas kepenų išorinis spindulinis gydymas.
- Nustatyta ascitas arba klinikinis kepenų nepakankumas.
- Nepakankama kepenų funkcija;
- Netinkami kepenų sintetinimo ir išskyrimo funkcijų tyrimų (KFT) rezultatai.
- Prieš procedūrą atlikus angiogramą nustatyta nenormali kraujagyslių anatomija, dėl kurios galimas reikšmingas kepenų arterinio kraujo grįžtamasis srautas į skrandį, kasą arba žarnas.
- Dvieju mėnesių iki gydymo pradžios laikotarpiu buvo taikytas gydymas kapecitinu arba bus taikomas gydymas kapecitinu bet kuriuo metu, suleidus „QuiremSpheres™“.
- Nustatyta visiška vartų venos trombozė.
- Nepakankama inkstų funkcija.
- Nepataisomai didelis ne kepenyse esančios medžiagos kiekis. Leistinas dozės aktyvumas vidiniame kepenų raištyje, vartų limfmazgiuose ir tulžies pūslėje.

7. ISPĖJIMAI

1. Netyčinis „QuiremSpheres™“ suleidimas į virškinamąjį traktą arba kasą sukels ūminį pilvo skausmą, ūminį pankreatitą arba peptinę opą.
2. Dideli suleistos radiacinės medžiagos kiekiai ir (arba) per didelis šuntas į plaučius (> 30 Gy per vieną seansą) gali sukelti radiacinę pneumonitą.
3. Pernelyg intensyvus spinduliuotés poveikis normaliai kepenų parenchimai gali būti rentgeno embolizacijos sukeltos kepenų ligos (RESKL) priežastis.
4. Negrįžtamas „QuiremSpheres™“ patekimas į tulžies pūslę gali sukelti cholecistitą.
5. Prieš skiriant gydymą „QuiremSpheres™“, pacientas turi būti pasveikęs po didžiujų chirurginių operacijų.

8. ATSARGUMO PRIEMONĖS

- Užsakyti, naudoti ar implantuoti „QuiremSpheres™“ mikrosferas gali tik „QuiremSpheres™“ mokymų programą išklausęs klinikinis darbuotojas.
- Šios priemonės saugumas ir veiksmingumas nėščioms, žindančioms moterims arba vaikams nenustatyti.
- Šis gaminys yra radioaktyvus. Naudojant šią priemonę būtina laikytis vietinių reikalavimų.
- Kai kuriems pacientams gydymo metu gali prasidėti gastritas. Siekiant sumažinti skrandžio komplikacijas, vieną dieną prieš „QuiremSpheres™“ implantaciją ir, jeigu reikia, po jos galima skirti skrandžio rūgštis blokuojančių vaistinių preparatų.
- Daugeliui pacientų suleidus „QuiremSpheres™“ gali iš karto pasireikšti pilvo skausmai, todėl gali prieikti nuskausminamujų.

9. NEPAGEIDAUJAMAS POVEIKIS

Dažni nepageidaujami reiškiniai suleidus „QuiremSpheres™“ yra nuovargis, pykinimas ir vėmimas, pilvo skausmas, karščiavimas, kepenų funkcijos tyrimų rezultatų vidutinis ar sunkus pablogėjimas.

Sunkūs nepageidaujami reiškiniai, kuriuos gali sukelti intensyvi spinduliuotė

1. **Ūminis pankreatitas** ---- vidutinio stiprumo pilvo skausmų priežastis. Nustatomas atliekant SPECT vaizdų gavimo tyrimą ir amilazės kiekiečio serume tyrimą.
2. **Ūminis gastritas** ---- pilvo skausmų priežastis. Nustatomas standartiniais skrandžio opų diagnozavimo būdais.
3. **Ūminis cholecistitas** ---- sukelia didelius viršutinės pilvo srities skausmus ir gali prieikti cholecistektomijos. Nustatomas atitinkamais vaizdų gavimo tyrimais.
4. **Spindulinis hepatitas** ---- nepaaiškinamo progresinio kepenų funkcijos blogėjimo priežastis. Nustatomas atlikus transkutaninę kepenų biopsiją.
5. **Spindulinis pneumonitas** ---- intensyvaus sauso kosulio priežastis. Nustatoma rentgeno tyrimu arba aukštos skyros plaučių KT, įrodančia pneumonitą.

10. RADIACINĖ SAUGA

Pasiruošimo ir suleidimo procedūra turi būti laikoma galinčia kelti didelį spinduliuotés pavoju klinikiniams personalui. Būtina laikytis teisés aktų ir radioaktyviųjų medžiagų naudojimo vietinių rekomendacijų, susijusių su diegimu, mikrosferų suleidimu, atliekų tvarkymu ir poimplantacine priežiūra.

Visada būtina atsižvelgti į radiacijos higienos (ALARA) principus. Apibendrinant tai reiškia, kad dozės ekspozicija klinikiniams, slaugančiam personalui ir netyčinė dozės ekspozicija pacientui turi būti kiek įmanoma mažesnė, atkreipiant dėmesį į šiuos aspektus:

- | | | |
|---------------------|---|---|
| • TRUKMĘ | – | Sutrumpinkite poveikio trukmę |
| • ATSTUMĄ | – | Padidinkite atstumą tarp radiacijos šaltinio ir kūno / galūnių kiek tai įmanoma |
| • EKRANAVIMĄ | – | Naudokite atitinkamas apsaugos priemones |

I PRIEDAS. POVEIKIO PO IMPLANTACIJOS MATAVIMAS

Dozės greitis matuotas 1,0 m atstumu nuo pacientų pilvo (n=3), jiems implantavus holmj (166 mikrosferų aktyvumas), susijusį su tiksline visų kepenų radiacijos absorbcijos doze, lygia 60 Gy.

Matavimo rezultatai pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. Dozės greitis 1,0 m atstumu nuo gydomų pacientų (t = 0, 6, 24 ir 48 val. po gydymo).

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

II PRIEDAS. SKILIMO KOREGAVIMAS

Holmio-166 fizinė pusėjimo trukmė yra 26,8 val. Norint apskaičiuoti „QuiremSpheres“™ aktyvumą bet kuriuo atskaitinio laiko momentu, reikia padauginti atskaitinį aktyvumą iš atitinkamo skilimo koeficiente, nurodyto 3 lentelėje.

Dėmesio! Prieš koreguojant skilimą atskaitinis laikas turi būti naudotojo vietas laiku.

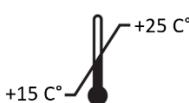
3 lentelė. Mikrosferų „QuiremSpheres“™ skilimo koeficientai

Valandos	Skilimo koeficientas	Valandos	Skilimo koeficientas
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 dienos)	0,289
7	0,834	72 (3 dienos)	0,155
8	0,813	96 (4 dienos)	0,083

III PRIEDAS. PAKUOTĖS IR ŽENKLINIMO ŽENKLŲ PAAIŠKINIMAS



Gamintojas



Temperatūros ribos



Pagaminimo data



Dėmesio, sudėtyje yra radioaktyviųjų medžiagų



Serijos numeris



Steriliu. Naudoti aseptiniai apdorojimo būdai



Tinka naudoti iki

EU CAL UTC

Europos kalibravimo laikas UTC



Nenaudoti pakartotinai



Šia puse į viršų



Žr. naudojimo instrukcijas



Atitinka Europos standartus



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

1. BESCHRIJVING

QuiremSpheres™ bestaat uit biocompatible microbolletjes van poly-L-melkzuur (poly-L-lactic acid, PLLA) die holmium-166 bevatten. Deze microbolletjes hebben een gemiddelde diameter van 25-35 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 toedieningsprocedure. Op het geplande behandelmoment is de activiteit per microbolletje ongeveer 200-400 Bq. QuiremSpheres™ is een permanent implantaat.

QuiremSpheres™ wordt geleverd als patiëntspecifieke 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 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 vascularity tussen tumor- en niet-tumorweefsel in de lever, en de grootte van de tumor.

QuiremSpheres™-microbolletjes kunnen *in vivo* worden gevisualiseerd met MRI en/of SPECT.

2. BEOOGD GEBRUIK

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

3. INDICATIES VOOR GEBRUIK

QuiremSpheres™ is geïndiceerd voor de behandeling van gevorderde 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 ONDERZOEKEN 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 beheersing van de levertumor(en) voordeel voor de patiënt oplevert en dat tumor(en) irresectabel zijn.

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 scan op basis van QuiremScout™ of technetium-99m MAA (macro-geaggregeerd albumine) om de longdosis, extrahepatische depositie en ook de intrahepatische verspreiding in leverweefsel met en zonder tumor te voorspellen.
- Serologische tests van de leverfunctie om te bepalen in hoeverre de leverfunctie is aangetast.

5.2 STRALINGSDOSIMETRIE

5.2.1 BEREKENING VAN DE BEHANDELINGSACTIVITEIT

De hoeveelheid QuiremSpheres™ radioactiviteit A die een geabsorbeerde dosis D in [Gy] aan een behandelingsvolume met massa M in [kg] moet afgeven, wordt berekend met de volgende formule:

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

5.2.2 AANBEVELINGEN VOOR DOSISPLANNING

- Vanwege de ongelijkmatige verspreiding van QuiremSpheres™ over leverweefsel met en zonder tumoren wordt een proportioneel hogere stralingsdosis aan het tumorweefsel afgegeven. Het wordt aanbevolen om dit te bevestigen als onderdeel van de work-up met QuiremScout™ of Technetium-99-MAA.
- De aanbevolen geplande gemiddelde geabsorbeerde dosis voor de hele lever is 60 Gy.
- Wanneer slechts één kwab of (sub)segment van de lever wordt behandeld, kan de geplande gemiddelde geabsorbeerde dosis naar dat behandelvolume groter zijn dan 60 Gy. De gemiddelde geabsorbeerde dosis naar de hele lever moet nog worden geëvalueerd en de aanbevolen gemiddelde dosis van 60 Gy is nog steeds van toepassing.
- De massa M [kg] van de volledige lever, kwab of (sub)segment kan worden bepaald door het respectieve volume V [L], zoals gemeten op beeldgegevens, te vermenigvuldigen met een dichtheid van 1,06 [kg/L] op basis van de volgende formule:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times 1,06[\text{kg/L}]$$

5.3 TECHNIEK VOOR HET VOORSPELLEN VAN DE LONGDOSIS

Wanneer een radionuclide scan wordt gebruikt om een longdosis te voorspellen, moet het volgende worden overwogen.

Technetium-99m MAA met een activiteit van 150 MBq (4 mCi) of QuiremScout™ (voor activiteit zie gebruiksaanwijzing QuiremScout™) wordt via een katheter geïnjecteerd in de leverslagader. Geadviseerd wordt de verspreiding van de surrogaatmarker te beoordelen met SPECT/CT of planaire scintigrafie. Met de onderstaande formule wordt het deel bepaald dat via de lever de longen bereikt (longshunt-gedeelte).

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

Het percentage longshunts L [%] wordt berekend met de volgende formule:

$$L[\%] = \frac{\text{tellingen van totale long}}{\text{tellingen van totale long} + \text{tellingen van lever}} \times 100$$

Waarbij de tellingen verwijzen naar de SPECT-CT- of planaire scintigrafie-tellingen gemeten op beelden binnen de overeenkomstige interessegebieden.

De geabsorbeerde dosis holmium-166 in de long kan worden voorspeld op basis van de gemeten longshunt L [%], de hoeveelheid activiteit van holmium-166 A [MBq] die wordt toegediend en de massa van de longen M_{long} [kg]

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

De massa van longweefsel M_{long} [kg] 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.

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 (documentnummer MAN-1101-16-01) en de toedieningsset (documentnummer LS-1109-001) 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 toedieningsprocedure. 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 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 0,65 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 worden ingebracht met een fysiologische zoutoplossing (0,9%), om te voorkomen dat de microbolletjes 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 microbolletjes regelmatig worden gecontroleerd door toediening van contrastmiddel om een ongewenste toediening van microbolletjes 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™-microbolletjes zodanig toe te dienen in de leverslagaders dat de straling uitsluitend aan het doelveld 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 QuiremSpheres™ in het duodenum en de maag terechtkomt, moet de katheter goed distaal ten opzichte van de arteria gastroduodenalis

(GDA) 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/CT-scan van het bovenste deel van de buik uit te voeren na de behandeling om de verspreiding in van de toegediende microbolletjes in de lever en de depositie buiten de lever te beoordelen.

6. CONTRA-INDICATIES

QuiremSpheres™ -microbolletjes zijn gecontra-indiceerd voor patiënten die:

- een voorspelde longdosis van meer dan 30 Gy in één behandeling krijgen;
- 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;
- 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 extrahepatische depositie hebben. Depositie van activiteit in het ligamentum falciforme, portale lymfeknopen en galblaas is acceptabel.

7. WAARSCHUWINGEN

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

8. VOORZORG SMAATREGELEN

- Alleen klinisch personeel dat is opgeleid in het QuiremSpheres™-trainingsprogramma mag QuiremSpheres™ - microbolletjes 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

1. **Acute pancreatitis** ---- veroorzaakt onmiddellijke ernstige buikpijn. Controleer dit met SPECT-beelden van de buik en test op serumamylase.
2. **Acute gastritis** ---- veroorzaakt buikpijn. Controleer dit met standaardmethoden voor diagnosticeren van maagzweren.
3. **Acute cholecystitis** ---- veroorzaakt aanzienlijke pijn boven in de buik en kan als oplossing een cholecystectomie vereisen. Controleer dit met geschikt beeldonderzoek.
4. **Stralingshepatitis** ---- veroorzaakt onverklaarbare progressieve afname van de leverfunctie. Controleer dit met een transcutane kernbiopsie van de lever.
5. **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 microbolletjes.

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 uw lichaam/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 microbolletjes 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.

	$t = 0\text{h}$	$t = 6\text{h}$	$t = 24\text{h}$	$t = 48\text{h}$
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™-microbolletjes

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



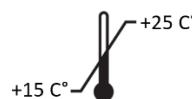
Uiterste houdbaarheidsdatum



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

QuiremSpheres™



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

1. OPIS

QuiremSpheres™ składa się z biokompatybilnych mikrosfer kwasu poli-L-mlekowego, zawierających holm-166. Mikrosfery mają średnią średnicę w zakresie 25–35 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 emisuje fotony gamma (81 KeV). Połowieczny okres rozpadu wynosi 26,8 godziny, co oznacza, że przeszło 90% promieniowania jest dostarczane w ciągu pierwszych 4 dni od podania. W planowanym momencie leczenia, aktywność na mikrosferę wynosi ok. 200–400 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 terminu ważności znajdują się na etykietach na opakowaniu. Każda fiolka V zapakowana została w ołówiany 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.

Przestroga: 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 dozymetr.

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 nowotwu/nowotworów w wątrobie będzie korzystne dla pacjenta oraz że nowotwór nie może zostać poddany / nowotwory nie mogą zostać poddane resekcji.

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 wykorzystaniem QuiremScout™ lub Technet-99m MAA (Makroagregat albumin) w celu oceny nagromadzenia poza wątrobą, jak również dystrybucję w wątrobie technetu-99m MAA pomiędzy tkanką wątroby objętą nowotworem i wolną od nowotworu.
- Badania serologiczne funkcji wątroby w celu ustalenia zakresu uszkodzenia czynności wątroby.

5.2 DOZYMETRIA PROMIENIOWANIA

5.2.1 OBLICZANIE AKTYWNOŚCI TERAPII

Wielkość radioaktywności A QuiremSpheres™ potrzebną do dostarczenia dawki pochłoniętej D w [Gy] do leczonej objętości o masie M wyrażonej w [kg] oblicza się za pomocą poniższego wzoru:

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

5.2.2 ZALECENIA DOTYCZĄCE PLANOWANIA DAWKI

- Ze względu na niejednolitą dystrybucję QuiremSpheres™ w nowotworze oraz tkance wątroby nieobjętej nowotworem do tkanki nowotworu dostarczona zostanie proporcjonalnie wyższa dawka promieniowania. Zaleca się potwierdzenie tego w ramach przygotowania do użycia QuiremScout™ lub Technetium-99-MAA.
- Zalecana średnia planowana dawka wchłaniana przez całą wątrobę wynosi 60 Gy.
- Jeśli zabieg dotyczy tylko jednego płyta lub (sub)segmentu wątroby, planowana średnia dawka wchłaniana przez tę leczoną objętość może przekroczyć 60 Gy. Mimo to należy oszacować średnią dawkę wchłanianą przez całą wątrobę i stosować się do zalecenia 60 Gy.
- Masę M [kg] całej wątrobę, płyta lub (sub)segmentu można ustalić, mnożąc odpowiednią objętość V [l], zmierzoną na danych obrazu przez gęstość równą 1,06 [kg/l] za pomocą poniższego wzoru:

$$M[\text{kg}] = V[\text{l}] \times 1,06[\text{kg/l}]$$

5.3 TECHNIKA PRZEWIDYWANIA DAWKI PŁUCNEJ

Stosując skanowanie z wykorzystaniem technik medycyny nuklearnej do oceny przepływu do płuc, należy wziąć pod uwagę następujące czynniki. Technet-99m MAA o aktywności 150 MBq (4 mCi) lub QuiremScout™ (aktywność zgodnie z instrukcją użycia QuiremScout™) jest wstrzykiwany za pośrednictwem cewnika do tętnicy wątrobowej. Dystrybucję innego markera zastępczego 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).

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

Odsetek przepływu do płuc L (%) oblicza się, wykorzystując następujący wzór:

$$L[\%] = \frac{\text{płuca łącznie}}{\text{płuca łącznie} + \text{wątroba}} \times 100$$

Jeśli liczba dotyczy SPECT-CT lub scyntygrafii planarnej, jest to wielkość zmierzona na obrazach z odpowiednimi regionami zainteresowania.

Dawkę holmu-166 wchłoniętą przez płuca można przewidzieć na podstawie zmierzonego przepływu do płuc L [%], dawki aktywności holmu-166 A [MBq] przeznaczonej do podania oraz masę płuc $M_{\text{płuc}}$ [kg]

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

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

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 akcesoriów QuiremSpheres™ (dokument numer MAN-1101-16-01) oraz zestawu aplikacyjnego (dokument numer LS-1109-001). 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 należy sprawdzić końcówkę cewnika w celu zapewnienia, że pozostaje w planowanym położeniu przez cały zabieg podawania. Cewnik przeżtętniczny 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 osadzania się poza wątrobą w żołądku oraz dwunastnicy.
- Zaleca się stosowanie cewnika o średnicy wewnętrznej równej przynajmniej 0,65 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 osadzaniu się wewnętrz trzustki, żołądka i/lub innych organów. W trakcie procedury podawania cewnik należy przepłykiwać solą fizjologiczną (0,9%) w regularnych odstępach, aby zapobiegać blokadom.

Przestroga: 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.

Przestroga: W trakcie podawania, stażę 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 wątrobą 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 pąta, cewnik można umieścić wybiórczo w tętnicy zasilającej dany pąt, tym samym oszczędzając zdrowy pąt.

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 innymi metodami, aby zapobiec przepływowi QuiremSpheres™ do dwunastnicy.

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

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

6. PRZECIWWSKAZANIA

Stosowanie mikrosfer QuiremSpheres™ jest przeciwwskazane u pacjentów, którzy:

- mają dawkę do płuc przekraczającą 30 Gy w ramach pojedynczego leczenia;
- wcześniej przechodzili radioterapię wątrobę z wykorzystaniem wiązki zewnętrznej;
- mają wodobrzusze lub niewydolność kliniczną wątrobę;
- mają niewystarczającą czynność wątrobę;
- mają istotnie nieprawidłowe testy czynnościowe syntetyczne i wydalnicze wątrobę (LFT);
- w angiogramie wykonanym przed oceną mają nieprawidłową budowę anatomiczną naczyń, która mogłaby doprowadzić do istotnego cofnięcia krwi tętniczej z wątrobą 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 osadzanie się aktywności w więzadle sierpowatym, węzłach chłonnych wrotnych oraz w pęcherzyku żółciowym.

7. OSTRZEŻENIA

1. Nieprawidłowe podawanie QuiremSpheres™ do układu pokarmowego lub trzustki spowoduje ostry ból w jamie brzusznej, ostre zapalenie trzustki lub chorobę wrzodową.
2. Wysokie poziomy podanego promieniowania i/lub nadmierny przepływ do płuc (> 30 Gy w pojedynczej sesji) może prowadzić do zapalenia płuc wskutek naświetlania.
3. Nadmierne promieniowanie podawane do zdrowego miąższa wątroby może skutkować chorobą wątroby wywołaną radioembolizacją (ang. radioembolization-induced liver disease, REILD).
4. Nieprawidłowe podanie QuiremSpheres™ do pęcherza może skutkować zapaleniem pęcherzyka żółciowego.
5. 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 uskarżać 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

1. **Ostre zapalenie trzustki** ---- powoduje natychmiastowy ostry ból w jamie brzusznej. Sprawdzić, wykorzystując obrazowanie SPECT brzucha oraz wykonać badanie amylazy w surowicy.
2. **Ostre zapalenie żołądka** ---- powoduje ból w jamie brzusznej. Sprawdzić, wykorzystując standardowe metody w rozpoznawaniu choroby wrzodowej.
3. **Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego** ---- powoduje znaczny ból w górnej części jamy brzusznej i może wymagać cholecystektomii w celu usunięcia. Sprawdzić, wykorzystując odpowiednie badania obrazowe.
4. **Zapalenie wątroby w wyniku napromieniania** ---- powoduje niewyjaśnione, postępujące pogorszenie się czynności wątroby. Sprawdzić, wykonując przezskórную biopsję wątroby.
5. **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.

	$t = 0\text{godz.}$	$t = 6\text{godz.}$	$t = 24\text{godz.}$	$t = 48\text{godz.}$
Moc dawki $\dot{D}(\mu\text{Sv/godz.})$	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.

Przestroga: Czas referencyjny musi być podany w czasie lokalnym użytkownika przed poprawką nad rozpadem.

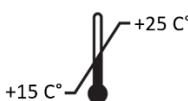
Tabela 3 – Współczynnik rozpadu mikrosfer QuiremSpheres™

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



Ograniczenie temperatury



Data produkcji



Uwaga, zawiera materiał radioaktywny



Numer seryjny



Wysterylizowany za pomocą technik aseptycznych



Zużyć do dnia

EU CAL UTC

Czas kalibracji (europejski, UTC)



Nie używać ponownie



Tą stroną do góry



Zapoznać się z instrukcją obsługi



Zgodność z normami europejskimi



Quirem Medical B.V.
Zutphenseweg 55
7418 AH Deventer
Países Baixos
www.quirem.com

1. DESCRIÇÃO

QuiremSpheres™ consiste em microesferas de ácido poli-L-lático (PLLA) contendo Hólmio-166. As microesferas têm um diâmetro médio de 25-35 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 fotões 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 administração. No momento planeado do tratamento, a atividade por microesfera é de 200-400 Bq. As QuiremSpheres™ são um implante permanente.

As QuiremSpheres™ são fornecidas como uma dose específica para um doente num único frasco com insensor cónico com tampa. Os detalhes da atividade na hora de referência e informação de expiração estão indicados nas etiquetas da embalagem. Cada frasco com insensor cónico 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 insensor cónico 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 TESTES 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(s) tumor(es) dentro do fígado irá resultar em benefício para o doente e que o(s) tumor(es) não têm possibilidade de ressecção.

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 de medicina nuclear baseado em QuiremScout™ ou Tecnécio-99m MAA (macroagregados de albumina) para prever a dose pulmonar, qualquer deposição extra-hepática, assim como a distribuição intra-hepática entre o tecido do tumor e o fígado normal.
- Testes serológicos da função hepática para determinar a extensão de danos na função hepática.

5.2 DOSIMETRIA DA RADIAÇÃO

5.2.1 CÁLCULO DA ATIVIDADE DO TRATAMENTO

A quantidade de radioatividade A QuiremSpheres™ para fornecer a dose absorvida D em [Gy] para um volume de tratamento com massa M em [kg], é calculado utilizando a seguinte fórmula:

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

5.2.2 RECOMENDAÇÕES PARA PLANEAMENTO DA DOSAGEM

- 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. Recomenda-se confirmar isto como parte do trabalho utilizando QuiremScout™ ou Technetium-99-MAA.
- A dose absorvida média planeada na totalidade do fígado recomendada é de 60 Gy.
- Quando apenas um lobo ou (sub)segmento do fígado é tratado, a dose absorvida média planeada para esse volume de tratamento pode exceder 60 Gy. A dose média absorvida na totalidade do fígado deve ainda ser avaliada e a dose média recomendada de 60 Gy ainda se aplica.
- A massa M [kg] de todo o fígado, lobo ou (sub)segmento pode ser determinada multiplicando o respetivo volume V [L], medido conforme os dados da imagem, com uma densidade de 1,06 [kg/L] utilizando a seguinte fórmula:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times 1,06[\text{kg/L}]$$

5.3 TÉCNICA PARA PREVER A DOSE PULMONAR

Quando utilizar um exame inovador de medicina nuclear para prever a dose pulmonar, deve considerar os seguintes aspetos. O Tecnécio-99m MAA com uma atividade de 150 MBq (4 mCi) ou QuiremScout™ (atividade de acordo com as instruções de utilização QuiremScout™) é injetado através de um cateter na artéria hepática. Recomenda-se avaliar a distribuição de qualquer um dos marcadores alternativos 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).

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

A percentagem de shunt pulmonar L [%] é calculada utilizando a seguinte fórmula:

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

Nos casos onde as contagens se referem a SPECT-CT ou a contagens de cintilografia planar medidas em imagens dentro das correspondentes regiões de interesse.

A dose absorvida pelo pulmão de Hólmi-166 pode ser prevista com base no shunt pulmonar L [%], a quantidade de atividade do Hólmi-166 A [MBq] a ser administrada e a massa dos pulmões $M_{\text{pulmão}}$ [kg]

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

A massa do tecido pulmonar $M_{\text{pulmão}}$ [kg] pode ser calculada utilizando uma densidade do tecido pulmonar específica do doente e um volume pulmonar com base numa tomografia TC, ou pode ser estimada como sendo 1 kg.

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 de QuiremSpheres™ (documento número MAN-1101-16-01) e Conjunto de Administração (documento número LS-1109-001). 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 administração. 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 seja conectado 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, 0,65 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, poupano 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 intraluminar ou outros métodos 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/TAC pós-tratamento do abdómen 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 uma dose pulmonar prevista superior a 30 Gy num único tratamento;
- 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 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 deposição da atividade no ligamento falciforme, gânglios linfáticos portais e vesícula biliar.

7. AVISOS

1. Um fornecimento inadvertido de QuiremSpheres™ ao trato gastrointestinal ou pâncreas provocará dor abdominal aguda, pancreatite aguda ou úlcera péptica.
2. Elevados níveis de radiação administrada e/ou shunt excessivo aos pulmões (> 30 Gy numa única sessão) podem provocar pneumonite por radiações.
3. Radiação excessiva para parênquima hepático normal pode resultar em doença hepática induzida por radioembolização (REILD).
4. Um fornecimento inadvertido de QuiremSpheres™ na vesícula biliar pode resultar em colecistite.
5. 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 vômitos, dor abdominal, febre, anomalia ligeira a moderada das provas funcionais do fígado.

Potenciais acontecimentos adversos graves devidos a radiação elevada

1. **Pancreatite aguda** ---- provoca dor abdominal severa imediata. Verificação por exame SPECT do abdómen e teste para amilase sérica.
2. **Gastrite aguda** ---- provoca dor abdominal. Verificação por métodos padrão para diagnosticar ulceração gástrica.
3. **Colecistite aguda** ---- provoca dor abdominal alta significativa e pode necessitar de colecistectomia para ser resolvida. Verificar com estudos de imagem apropriados.
4. **Hepatite por radiação** ---- provoca deterioração progressiva inexplicada da função hepática. Verificar através de biópsia nuclear transcutânea do fígado.
5. **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 aspectos:

- **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 – MEDAÇÃO DA EXPOSIÇÃO PÓS-IMPLANTE

As dosagens foram medidas a uma distância de 1,0 m a partir do abdómen dos doentes (n=3) implantado com microesferas de Hólmi-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 Hólmi-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.

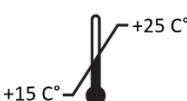
Quadro 3 – Fatores de desintegração das microesferas QuiremSpheres™

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



Limitação de temperatura



Data de fabrico



Cuidado, contém material radioativo



Número de série



Estéril utilizando técnicas de processamento asséticas



Data de validade

EU CAL UTC

Tempo de calibração europeu UTC



Não reutilizar



Este lado para cima



Consulte as instruções de utilização



Conformidade Europeia



Quirem Medical B.V.
Zutphenseweg 55
7418 AH Deventer
Holandsko
www.quirem.com

1. OPIS

QuiremSpheres™ pozostáva z biologicky kompatibilných mikrosfér polymliečnej kyseliny (PLLA), ktoré obsahujú Holmium-166. Priemerná hodnota priemerov mikrosfér je 25 – 35 mikrometrov. Holmium-166 je izotop emitujúci žiarene beta vysokej energie, ktorý sa používa na terapeutické účely. Maximálna energia častic beta je 1,85 MeV (50,0 %) a 1,77 MeV (48,7 %). Maximálny dosah emitovaných častic beta v tkanive je 8,7 mm, priemerná hodnota je 2,5 mm. Okrem toho emituje Holmium-166 aj primárne fotóny gama (81 KeV). Polčas premeny je 26,8 hodín, čo znamená, že viac než 90 % žiarenia sa emituje do tkaniva v priebehu prvých 4 dní po aplikácii. Vo chvíli plánovanej terapie je aktivita na mikrosféru 200 – 400 Bq. Pomôcka QuiremSpheres™ je trvalý implantát.

Pomôcka QuiremSpheres™ sa dodáva ako špecifická dávka pre jedného pacienta v jednej uzavorennej ampulke V-vial. Podrobnosti o aktivite v referenčnom čase a informácie týkajúce sa exspirácie sú uvedené na štítkoch na balení. Každá ampulka V-vial sa dodáva v olovenom puzdre zabalenej v prepravnom boxe typu A. Ampulka a jej obsah sa musí uchovávať v jej prepravnom puzdre pri izbovej teplote (15 – 25 °C, 59 – 77 °F) až do chvíle použitia.

Upozornenie: Po prijatí dodávky QuiremSpheres™, skontrolujte, či nie je poškodené balenie. Pomôcku nepoužívajte, ak je ampulka V-vial alebo balenie poškodené. Pomôcka QuiremSpheres™ je určená na použitie iba pre jedného pacienta. Produkt opäťovne nesterilizujte a nepoužívajte ho po uplynutí dátumu a času exspirácie, ktorý je uvedený na etikete.

Pred použitím pomôcky QuiremSpheres™ skontrolujte aktivitu doručených ampuliek pomocou kalibrovanej studňovej komory alebo dozimetra.

Mikrosféry QuiremSpheres™ sa podávajú do hepatálnej artérie cez katéter. Mikrosféra QuiremSpheres™ sa v pečeni distribuuju nerovnomerne. Je to hlavne v dôsledku rozdielov v prietoku hepatálnej artériou k nádoru (nádorom) a k tkanivu pečene bez nádoru, pomeru vaskularity medzi nádorovým tkanivom a tkanivom pečene bez nádoru a v dôsledku veľkosti nádoru.

Mikrosféry QuiremSpheres™ sa dajú vizualizovať in-vivo pomocou MRI a/alebo SPECT.

2. URČENÉ POUŽITIE

Pomôcka QuiremSpheres™ je určená na implantáciu do hepatálnych tumorov pomocou hepatálnej artérie.

3. INDIKÁCIE TÝKAJÚCE SA POUŽITIA

Pomôcka QuiremSpheres™ je určená na liečenie nereseptovateľných tumorov pečene.

4. PRÍSLUŠENSTVO

Príslušenstvo, ktoré sa môže použiť pri implantovaní, zahŕňa nasledujúce položky

- Aplikačná súprava QuiremSpheres™ (QS-D001)
- Zákaznícka súprava QuiremSpheres™ (QS-C001)

5. NÁVOD NA POUŽITIE

5.1 VÝBER PACIENTOV A TESTY PRED LIEČBOU

S liečbou pomocou QuiremSpheres™ možno uvažovať u pacientov s nereseptovateľnými tumormi pečene. Pri výbere pacienta pre liečbu pomocou QuiremSpheres™ sa vyžaduje stanovisko lekára, že obmedzenie nádoru (nádorov) v pečeni bude pre pacienta prínosom a že nádor (národy) sa nedá resekovat.

Testy pacienta pred liečbou pomocou QuiremSpheres™

Pred liečbou sa odporúča vykonať nasledujúce testy:

- Angiogram pečene na stanovenie anatómie tepien pečene.
- Prenikové skenovanie pomocou nukleárnej medicíny založené na použití QuiremScout™ alebo Technécia-99m MAA (Macro-Aggregated Albumin – Makroagregovaný albumín) na predpovedanie dávky do pľúc, akéhokoľvek extrahepatálneho ukladania, ako aj intrahepatálnej distribúcie do tkaniva nádoru a do tkaniva pečene bez nádoru.
- Sérologické vyšetrenia funkcie pečene s cieľom určiť poškodenie funkcie pečene.

5.2 RADIAČNÁ DOZIMETRIA

5.2.1 VÝPOČET AKTIVITY PRI OŠETRENÍ

Množstvo rádioaktivity A dodanej pomocou absorbovanej dávky D in [Gy] prostredníctvom mikrosfér QuiremSpheres™ na ošetrenie objemu s hmotnosťou M v [kg] sa počíta podľa nasledujúceho vzorca:

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

5.2.2 ODPORÚČANIA PRE PLÁNOVANIE DÁVKY

- V dôsledku nerovnomernej distribúcie mikrosfér QuiremSpheres™ v tkanive tumoru a v tkanive bez tumoru sa do tkaniva tumoru podá proporcne vyššia radiačná dávka. Odporúča sa potvrdiť túto informáciu ako súčasť spracovania pomocou QuiremScout™ alebo Technetium-99-MAA.
- Odporúčaná priemerná plánovaná dávka absorbovaná celou pečeňou je 60 Gy.
- Pokiaľ sa lieči iba jeden lalok alebo (sub)segment pečene, plánovaná priemerná absorbovaná dávka na daný liečený objem môže prekročiť 60 Gy. Priemernú absorbovanú dávku pre celú pečeň treba napriek tomu ešte vyhodnotiť a ešte stále platí odporúčaná priemerná dávka 60 Gy.
- Hmotnosť M [kg] celej pečene, laloku alebo (sub)segmentu sa dá určiť vynásobením príslušného objemu V [L], zmeraného pomocou údajov na obraze, hustotou 1,06 [kg/L] pomocou nasledujúceho vzorca:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times 1.06[\text{kg/L}]$$

5.3 TECHNIKA PRE PREDPOVEĎ DÁVKY DO PLÚC

Pri prienikovom skenovaní pomocou nukleárnej medicíny s cieľom predpovedať dávku do plúc treba zvážiť nasledujúce skutočnosti. Do hepatálnej artérie sa vstrekuje Technécium-99m MAA s aktivitou 150 MBq (4 mCi) alebo QuiremScout™ (aktivita podľa návodu na použitie pre QuiremScout™). Distribúciu d'alejšieho náhradného markera sa odporúča hodnotiť pomocou jednofotónovej emisnej počítaciaovej tomografie (SPECT), CT alebo planárnej scintigrafie. Na stanovenie frakcie, ktorá prechádza cez pečeň do plúc (frakcia odchýlená do plúc), sa používa nasledujúci vzorec.

Na optimalizáciu predvídanej hodnoty skenu Technécia-99m-MAA alebo QuiremScout™ sa odporúča umiestniť hrot katétra počas vstrekovania d'alejšieho náhradného markera v tej istej anatomickej pozícii, kde boli podané mikrosféry QuiremSpheres™.

Percento odchýlenia do plúc L [%] sa vypočíta použitím nasledujúceho vzorca:

$$L [\%] = \frac{\text{množstvo pre celé plúc}}{\text{množstvo pre celé plúca} + \text{množstvo pre pečeň}} \times 100$$

Kde sa počty vzťahujú na SPECT-CT alebo údaje planárnej scintigrafie merané na obrazoch v rámci príslušných oblastí záujmu. Dávka Holmia-166 absorbovaná plúcami sa dá predpovedať na základe meraného odchýlenia do plúc L [%], množstva aktivity Holmia-166 A [MBq], ktorú treba podať a hmotnosti plúc ($M_{plúca}$) [kg]

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

Hmotnosť tkaniva plúc ($M_{plúca}$) [kg] sa dá vypočítať pomocou špecifickej hustoty tkaniva plúc pacienta a objemu plúc na základe CT skenu alebo sa dá odhadnúť na hodnotu 1 kg.

5.5 PRÍPRAVA A VYKONANIE POSTUPU IMPLEMENTÁCIE

Dôrazne odporúčame použiť nasledujúce príslušenstvo určené na podávanie mikrosfér QuiremSpheres™ :

- Aplikačná súprava QuiremSpheres™ (QS-D001)
- Zákaznícka súprava QuiremSpheres™ (QS-C001)

Podrobny a ilustrovaný opis postupu prípravy a samotného podávania mikrosfér QuiremSpheres™ nájde používateľ v návode na použitie zákazníckej (číslo dokumentu MAN-1101-16-01) a aplikačnej súpravy QuiremSpheres™ (číslo dokumentu LS-1109-001). Pred použitím si musíte prečítať celý návod a porozumieť mu.

Transarteriálna implantácia

Pri transarteriálnej implantácii QuiremSpheres™ sa katéter vsúva buď stehnovou alebo radiálou artériou pomocou röntgenového navádzania. Tento postup smie vykonávať výhradne rádiológ vyškolený na takéto zásahy.

Hrot katétra rutinne kontrolujte, aby ste mali istotu, že zostane v plánovanej polohe počas celého postupu podávania.

Transarteriálny katéter môže byť zavedený do vetiev hepatálnej artérie, aby sa znížilo riziko refluxu mikrosfér QuiremSpheres™ do malých artérií vedúcich, napríklad, do čreva.

Ihneď po správnom umiestnení a pripojení katétra k aplikačnej súprave QuiremSpheres™ bude postup podania QuiremSpheres™ nasledujúci:

- Katéter pre hepatálnu artériu treba umiestniť do artérie zásobujúcej pečeň, aby bola zaistená primeraná perfúzia pečene.
- Malé tepny, ktoré zo spoločnej hepatálnej artérie (a niekedy dokonca z pravej alebo ľavej hepatálnej artérie) vedú do žalúdka a dvanástnika, sa môžu zvinúť, aby sa predišlo extrahepatálemu usadzovaniu do žalúdka a dvanástnika.
- Odporúča sa použiť katéter s vnútorným priemerom aspoň 0,65 mm. Ak sa používa katéter s menším priemerom, môže počas podávania QuiremSpheres™ dôjsť k oklúzii.
- Mikrosféry QuiremSpheres™ sa musia podávať **pomalý (< 5 ml za minútu)**, za pomoci fyziologického roztoku (0,9 %), do hepatálnej artérie, aby sa predišlo refluxu mikrosfér späť do hepatálnej artérie a ich usádzaniu do pankreasu, žalúdka a/alebo iných orgánov. Počas podávania treba katéter pravidelne preplachovať fyziologickým roztokom (0,9 %), aby sa predišlo jeho zablokovaniu.

Upozornenie: Mikrosféry QuiremSpheres™ sa musia podávať pomaly, s rýchlosťou nepresahujúcou 5 ml za minútu. Rýchle podávanie môže spôsobiť reflux späť do hepatálnej artérie a do iných orgánov.

Upozornenie: Počas podávania by sa mala v určených intervaloch kontrolovať stáza krvného toku a potenciálny reflux mikrosfér podaním kontrastnej látky, aby sa zabránilo neúmyselnému podaniu mikrosfér.

Po ukončení podávania sa katéter môže vybrať.

Umiestnenie katétra pomocou rádiologického navádzania

Rádiológ musí poznáť časté arteriálne abnormality pri prívode krvi do pečene a z pečene do čreva. Malo by sa urobiť všetko, aby sa mikrosféry

QuiremSpheres™ podali do hepatálnych artérií tak, aby sa radiácia aplikovala iba v cielovej oblasti v pečeni. Ak sú nádory obmedzené na jeden lalok, katéter sa dá zaviesť selektívne do artérie laloka zásobujúcej cielový lalok, čím sa ušetrí zdravý lalok.

Je nevyhnutné, aby sa mikrosféry QuiremSpheres™ nedostali do iných orgánov, predovšetkým do pankreasu, žalúdka alebo dvanástnika. Aby sa predišlo podaniu mikrosfér QuiremSpheres™ do dvanástnika a žalúdka, katéter sa musí umiestniť dostatočne distálne vzhľadom na gastro-duodenálnu artériu

(GDA) a každú iné artériu, ktorá privádzza krv do črev. Ak existuje nejaká možnosť, že mikrosféry QuiremSpheres™ prejdú do GDA, nesmie sa v implantácii pokračovať. Môže byť výhodné blokovať GDA intraluminálou cievkou alebo inými metódami, aby sa zabránilo toku mikrosfér QuiremSpheres™ do dvanástnika.

Poznámka: Prakticky všetky komplikácie v dôsledku mikrosfér QuiremSpheres™ vznikajú pri neočakávanom podaní QuiremSpheres™ do malých ciev vedúcich do pankreasu, žalúdka alebo dvanástnika, prípadne pri neočakávanom podaní do samotnej pečene (napr. vysoká dávka absorbovaná pečeňou bez tumoru).

Po terapii sa odporúča vykonať následnú kontrolu pomocou SPECT/CT hornej oblasti brucha, aby sa skontrolovala intrahepatálna distribúcia a extrahepatálne ukladanie podaných mikrosfér.

6. KONTRAINDIKÁCIE

Mikrosféry QuiremSpheres™ sú kontraindikované u pacientov:

- u ktorých je predpokladaná dávka plúc vyššia ako 30 Gy pri jednom ošetrení;
- ktorí sa podrobili rádioterapii externým ožarovaním pečene;
- u ktorých sa prejavuje ascites alebo klinické zlyhanie pečene;
- s nedostatočnou funkciou pečene;
- s významnými odchýlkami testov syntetickej a vylučovacej funkcie pečene (LFTs);
- u ktorých angiogram predbežného hodnotenia preukázal abnormálnu cievnu anatómiu, ktorá by viedla k výraznému refluxu krvi z hepatálnej tepny do žalúdka, pankreasu alebo čreva;
- ktorí boli liečení kapecitabínom do dvoch mesiacov pred liečbou, alebo ktorí sa budú liečiť kapecitabínom kedykoľvek po terapii mikrosférmi QuiremSpheres™;
- s kompletnej trombózou hlavnej vrátnicovej žily;
- s nedostatočnou funkciou obličiek;
- s nenapraviteľným usadzovaním mimo pečene. Hromadenie aktivity v kosákovom väzive, portálnych lymfatických uzlinách a žlčníku je akceptovaná.

7. VAROVANIA

1. Neúmyselné podanie mikrosfér QuiremSpheres™ do gastrointestinálneho traktu alebo pankreasu spôsobí akútну bolesť brucha, akútну pankreatítidu alebo peptickú ulceráciu.
2. Vysoké hladiny podanej radiácie a/alebo nadmerné odchylenie dávky do plúc (> 30 Gy počas samostatnej relácie) môže viesť k radiačnej pneumonitíde.
3. Nadmerné ožiarenie normálneho parenchýmu pečene môže spôsobiť ochorenie pečene vyvolané rádioembolizáciou (Radioembolization-induced liver disease – REILD).
4. Neúmyselné podanie mikrosfér QuiremSpheres™ do žlčníka môže viesť ku cholecystitíde.
5. Pred liečbou mikrosférmi QuiremSpheres™ sa pacient musí zotaviť zo všetkých významných chirurgických operácií.

8. OCHRANNÉ OPATRENIA

- Objednávať mikrosféry QuiremSpheres™, manipulovať s nimi a/alebo implantovať ich smie iba klinický personál, ktorý absolvoval odbornú prípravu v rámci školiaceho programu QuiremSpheres™.
- Bezpečnosť a účinnosť tejto pomôcky u tehotných žien, dojčiacich matiek a u detí neboli stanovené.
- Tento produkt je rádioaktívny. Pri manipulácii s produkтом je nevyhnutné dodržiavať miestne nariadenia.
- U niektorých pacientov sa po terapii môže objaviť gastritída. S cieľom znížiť žalúdočné komplikácie sa deň pred implantáciou mikrosfér QuiremSpheres™ môžu užiť lieky na potlačenie tvorby žalúdočnej kyseliny a pokračovať v ich užívaní podľa potreby.
- Pacienti môžu bezprostredne po podaní QuiremSpheres™ pocíťovať bolesť brucha, ktoré si môže vyžiadať lieky na utíšenie bolesti.

9. NEŽIADUCE ÚČINKY

Bežnými nežiaducimi účinkami po prijatí QuiremSpheres™ sú únava, nauzea a vracanie, bolesť brucha, horúčka, slabé, až mierne odchýlky pri testoch pečeňových funkcií.

Možné vážne nežiaduce účinky v dôsledku vysokej radiácie

1. **Akútnej pankreatítide** ---- spôsobuje bezprostrednú silnú bolesť brucha. Overte pomocou SPECT zobrazovania brucha a urobtie analýzu amylázy v sére.
2. **Akútnej gastritíde** ---- spôsobuje bolesť brucha. Overte štandardnými metódami na diagnostikovanie žalúdočných vredov.
3. **Akútnej cholecystitíde** ---- spôsobuje značnú bolesť hornej časti brucha a ako riešenie si môže vyžadovať cholecystektómiu. Overte vhodnými zobrazovacími vyšetreniami.
4. **Radiačná hepatítida** ---- spôsobuje nevysvetlené postupné zhoršovanie funkcie pečene. Overte pomocou transkutanej biopsie pečene.
5. **Radiačná pneumonitíd** ---- spôsobuje nadmerný suchý kašeľ. Röntgenom alebo CT plúc s vysokým rozlíšením overte prítomnosť pneumonitídy.

10. RADIAČNÁ BEZPEČNOSŤ

Postup prípravy a podávania je nevyhnutné považovať za činnosť s potenciálne vážnym radiačným rizikom pre klinický personál. V súvislosti s prípravou liečby, podávaním mikrosfér, likvidáciou odpadu a starostlivosťou o pacienta po implantácii je potrebné dodržiavať platné nariadenia a miestne smernice týkajúce sa manipulácie s rádioaktívnymi pomôckami.

Vždy treba dodržiavať zásahy radiačnej hygieny (ALARA). V skratke to znamená, že dávky, ktorým je vystavený klinický personál a ošetrovujúci personál, ako aj dávka, ktorej je neúmyselné vystavený pacient, musia byť „také nízke, aké možno rozumne dosiahnut“, a to zohľadením nasledujúcich aspektov:

- | | |
|----------------------|--|
| • ČAS | – Minimalizujte dobu expozície |
| • VZDIALENOSŤ | – Zvýšte vzdialenosť medzi zdrojom žiarenia a svojím telom alebo končatinami na čo najväčšiu |
| • TIENENIE | – Urobte vhodné opatrenia týkajúce sa tienenia |

PRÍLOHA I – MERANIE EXPOZÍCIE PO IMPLANTÁCII

Dávky boli merané vo vzdialosti 1,0 m od brucha pacientov (n=3) s implantovanými mikrosférami s aktivitou Holmia-166 súvisiacu s odporúčanou priemernou dávkou 60 Gy absorbovanou celou pečeňou.

Výsledky merania sú uvedené v Tabuľke 2.

Tabuľka 2 – Dávkové príkony vo vzdialosti 1,0 m od liečených pacientov v čase t = 0, 6, 24 a 48 h po terapii.

	<i>t</i> = 0h	<i>t</i> = 6h	<i>t</i> = 24h	<i>t</i> = 48h
Dávkový príkon <i>D</i> (μ Sv/h)	31 (18 – 53)	27 (16 – 46)	17 (10 – 29)	9 (5 – 15)

PRÍLOHA II – KOREKCIA NA ZOHĽADNENIE ROZPADU

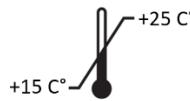
Fyzický polčas premeny holmia-166 je 26,8 hodín. Skutočnú aktivitu mikrosfér QuiremSpheres™ v ľubovoľnom čase po referenčnom čase vypočítajte vynásobením referenčnej aktivity príslušnou rozpadowou konštantou uvedenou v Tabuľke 3.

Upozornenie: Referenčný čas sa musí pred korekciou pre premennu previesť na miestny čas používateľa.

Tabuľka 3 – Ropadové konštanty mikrosfér QuiremSpheres™

Hodiny	Rozpadová konštantá	Hodiny	Rozpadová konštantá
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 (deň 2)	0,289
7	0,834	72 (deň 3)	0,155
8	0,813	96 (deň 4)	0,083

PRÍLOHA III – VYSVETLENIE SYMBOLOV NA OBALE A OZNAČENIACH

	Výrobca		Teplotné obmedzenie
	Dátum výroby		Pozor, obsahuje rádioaktívny materiál
	Sériové číslo		Sterilné, vyrobené použitím sterilných postupov spracovania
	Dátum expiracie		Európsky čas kalibrácie UTC
	Nepoužívajte opakovane		Toto stranou nahor
	Pozri návod na použitie		Zhoda s európskymi predpismi



Quirem Medical B.V.
Zutphenseweg 55
7418 AH Deventer
Nizozemska
www.quirem.com

1. OPIS

QuiremSpheres™ sestavljajo biokompatibilne mikrosfere poli-L-mlečne kisline (PLLA), ki vsebujejo holmij-166. Mikrosfere imajo povprečen premer 25–35 mikrometrov. Holmij-166 je visokoenergijski izotop, ki oddaja beta delce za terapevtsko uporabo. Največja energija beta delcev je 1,85 MeV (50,0 %) in 1,77 MeV (48,7 %). Največji doseg oddanih delcev beta v tkivu je 8,7 mm s povprečjem 2,5 mm. Poleg tega holmij-166 oddaja primarne gama fotone (81 KeV). Razpolovni čas je 26,8 ure, kar pomeni, da se v prvih 4 dneh po administraciji odda več kot 90 % sevanja. V predvidenem času zdravljenja je aktivnost na mikrosfero 200–400 Bq. QuiremSpheres™ je trajen vsadek.

QuiremSpheres™ je na voljo kot odmerek za posameznega bolnika v enojni zaprti V-viali. Podrobnosti o aktivnosti v referenčnem času in podatki o datumu izteka roka uporabnosti so navedeni na etiketah. Vsaka V-viala je dobavljena v svinčenem vsebniku, pakirana v transportni škatli tipa A. Vialo in njeno vsebino je treba do uporabe hraniti v transportnem vsebniku pri sobni temperaturi (15–25 °C, 59–77 °F).

Opozorilo: Po dobavi zdravila QuiremSpheres™ preverite, da embalaža ni poškodovana. Zdravila ne uporabljajte, če je V-viala ali embalaža poškodovana. Zdravilo QuiremSpheres™ je namenjeno za uporabo samo pri enem bolniku. Zdravila ne sterilizirajte znova in ne uporabljajte po datumu/času izteka roka uporabnosti, ki je naveden na etiketi zdravila.

Pred uporabo zdravila QuiremSpheres™ preverite aktivnost prejetih vial z umerjeno ionizacijsko komoro ali dozimetrom.

Zdravilo QuiremSpheres™ se s katetrom vbrizga v jetrno arterijo. QuiremSpheres™ se neenakomerno porazdeli po jetrih. To je predvsem posledica razlik v arterijskem pretoku do tumorja (tumorjev) in netumorskega jetrnega tkiva, razmerja vaskularnosti med tumorskim in netumorskim jetrnim tkivom in velikosti tumorja.

Mikrosfere QuiremSpheres™ lahko in-vivo vizualiziramo s slikanjem MRI in/ali SPECT.

2. PREDVIDENA UPORABA

Zdravilo QuiremSpheres™ je namenjeno vsaditvi v jetrne tumorje prek jetrne arterije.

3. INDIKACIJE ZA UPORABO

QuiremSpheres™ je indiciran za zdravljenje neoperabilnih jetrnih tumorjev.

4. DODATNA OPREMA

Dodatna oprema, ki se lahko uporablja v postopku vsaditve:

- set za dovajanje QuiremSpheres™ (QS-D001)
- komplet za stranke QuiremSpheres™ (QS-C001)

5. NAVODILA ZA UPORABO

5.1 IZBIRA BOLNIKA IN PREISKAVE PRED ZDRAVLJENJEM

Zdravljenje z zdravilom QuiremSpheres™ je primerno za bolnike z neoperabilnimi jetrnimi tumorji. Izberite bolnika za zdravljenje z zdravilom QuiremSpheres™ mora temeljiti na zdravniškem mnenju, da bo zdravljenje tumorjev v jetrih koristilo bolniku in da so tumorji neoperabilni.

Preiskave bolnikov pred zdravljenjem z zdravilom QuiremSpheres™

Pred zdravljenjem je priporočljivo opraviti naslednje preiskave:

- Jetreni angiogram za določitev arterijske anatomije jeter.
- Nuklearno medicinsko slikanje na podlagi markerjev, kot so QuiremScout™ ali Technetium-99m MAA (makro-agregirani albumin) za napoved odmerka na pljuča, morebitno ekstrahepatično odlaganje, pa tudi intrahepatično širjenje med tumorjem in netumorskim jetrnim tkivom.
- Serološke teste delovanja jeter za določitev obsega okvare delovanja jeter.

5.2 DOZIMETRIJA SEVANJA

5.2.1 IZRAČUN DEJAVNOSTI ZDRAVLJENJA

Količina radioaktivnosti QuiremSpheres™ A za odmerjanje absorbiranega odmerka D v [Gy] na volumen zdravljenja z maso M v [kg] se izračuna z naslednjo formulo:

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

5.2.2 PRIPOROČILA ZA NAČRTOVANJE ODMERKA

- Zaradi neenakomerne porazdelitve zdravila QuiremSpheres™ po tumorskem in netumorskem jetrnem tkivu bo tumorsko tkivo deležno sorazmerno večjega odmerka sevanja. Priporočeno je, da to potrdite kot del diagnostičnega pregleda s QuiremScout™ ali Technetium-99-MAA.
- Priporočeni povprečni načrtovani odmerek, absorbiran v celotnih jetrih, je 60 Gy.
- Kadar se zdravi samo en reženj ali (pod)segment jeter, lahko načrtovani povprečni odmerek, absorbiran v ta volumen zdravljenja, presega 60 Gy. Povprečni odmerek, absorbiran v celotna jetra, je še vedno treba oceniti, še zmeraj pa se uporablja priporočeni povprečni odmerek 60 Gy.
- Maso M [kg] celotnih jeter, režnja ali (pod)segmenta je mogoče določiti tako, da se ustrezeni volumen V [L], kot je izmerjen na osnovi slikovnih podatkih, pomnoži z gostoto 1,06 [kg/L] z naslednjo formulo:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times 1,06[\text{kg}/\text{L}]$$

5.3 TEHNIKA PREDVIDEVANJA ODMERKA NA PLJUČA

Kadar za napoved odmerka na pljuča uporabljate nuklearno medicinsko slikanje, je treba upoštevati naslednje. Technetium-99m MAA z aktivnostjo 150 MBq (4 mCi) ali QuiremScout™ (aktivnost po navodilih za uporabo QuiremScout™) se injicira prek katetra v jetrno arterijo. Priporočljivo je, da se porazdelitev katerega koli nadomestnega markerja oceni s slikanjem SPECT/CT ali ploskovno scintigrafijo. Spodnja formula se uporablja za določanje frakcije, ki skozi jetra preide v pljuča (frakcija pljučnega spoja).

Za optimizacijo predvidene vrednosti slikanja s Technetium-99m-MAA ali QuiremScout™, je priporočljivo, da se konica katetra med injiciranjem katerega koli nadomestnega markerja postavi na popolnoma enak anatomski položaj, iz katerega se bo administriralo QuiremSpheres™.

Odstotek pljučnega spoja L [%] se izračuna po naslednji formuli:

$$L[\%] = \frac{\text{število za celotna pljuča}}{\text{število za celotna pljuča} + \text{število za jetra}} \times 100$$

Pri čemer se število nanaša na števil SPECT-CT ali število ploskovne scintigrafije, izmerjeno na slikah na ustreznem področju zanimanja.

Odmerek absorbiranega holmija-166 v pljuča je mogoče predvideti na podlagi izmerjenega pljučnega spoja L [%], količine aktivnosti administrirane holmija-166 A [MBq] in mase pljuč $M_{pljuča}$ [kg]

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

Maso pljučnega tkiva $M_{pljuča}$ [kg] izračunamo z uporabo gostote pljučnega tkiva posameznega bolnika in volumna pljučnega tkiva na podlagi slikanja CT ali pa ga ocenimo na 1 kg.

5.5 PRIPRAVA IN IZVAJANJE POSTOPKA VSADITVE

Priporočljivo je, da pri postopku administracije zdravila QuiremSpheres™ uporabite naslednjo dodatno opremo:

- set za dovajanje QuiremSpheres™ (QS-D001)
- komplet za stranke QuiremSpheres™ (QS-C001)

Za razširjen in nazoren opis priprave in izvedbe postopka administracije zdravila QuiremSpheres™ so bralcu na voljo navodila za uporabo kompleta za stranke QuiremSpheres™ (številka dokumenta MAN-1101-16-01) in seta za dovajanje QuiremSpheres™ (številka dokumenta LS-1109-001). Ta navodila je treba pred uporabo prebrati in razumeti v celoti.

Transarterijska vsaditev

Za transarterijsko vsaditev zdravila QuiremSpheres™ vstavite kateter pod rentgenskim vodenjem bodisi prek stegnenične bodisi radialne arterije. To naj opravi le usposobljen intervencijski radiolog.

Rutinsko preverjajte konico katetra, da ostane v načrtovanem položaju skozi celoten postopek administracije. Transarterijski kateter lahko vstavimo v veje jetnih arterij, da zmanjšamo tveganje za refluks zdravila QuiremSpheres™ v majhne arterije, ki oskrbujejo na primer črevesje.

Ko je kateter pravilno nameščen in je priključen na set za dovajanje QuiremSpheres™, je postopek dovajanja zdravila QuiremSpheres™ naslednji:

- Kateter jetrne arterije je treba postaviti v arterijsko oskrbo z jetri, tako da je ciljno območje jeter ustrezno prepojeno.
- Majhne arterije, ki izhajajo iz skupne jetrnej arterije (včasih pa celo iz desne ali leve jetrnej arterije) v želodec in dvanajstnik, se lahko blokirajo, da se prepreči ekstrahepatično odlaganje v želodec in dvanajstnik.
- Priporočamo uporabo katetra z notranjim premerom najmanj 0,65 mm. Če uporabimo kateter manjšega premera, lahko med dajanjem zdravila QuiremSpheres™ pride do okluzije.
- Dovajanje zdravila QuiremSpheres™ mora potekati **počasi (< 5 ml na minuto)** s fiziološko raztopino (0,9 %) v jetrno arterijo, da se prepreči refluks mikrosfer v jetrno arterijo in njihovo nalaganje v trebušni slinavki, želodcu in/ali drugih organih. Med dovajanjem je treba kateter v rednih presledkih izpirati s fiziološko raztopino (0,9 %), da se prepreči zamašitev.

Opozorilo: QuiremSpheres™ je treba dovajati počasi s hitrostjo največ 5 ml na minuto. Hitro dovajanje lahko povzroči refluks v jetrno arterijo in v druge organe.

Opozorilo: Med administracijo je treba občasno preverjati zastoj krvnega pretoka in potencialni refluks mikrosfer z uporabo kontrastnega sredstva, da se prepreči njihovo nenamereno dovajanje.

Ko je postopek administracije končan, kateter odstranite.

Radiološko vstavljanje katetra

Radiolog mora biti seznanjen s pogostimi arterijskimi nepravilnostmi v oskrbi s krvjo v jetrih in od jeter do črevesja.. Nujno je, da se mikrosfere

QuiremSpheres™ administrira v jetrne arterije tako, da je sevanja deležno le ciljno območje v jetrih. Če so tumorji omejeni na en reženj, lahko kateter selektivno vstavimo v lobarno arterijo, ki oskrbuje ciljni reženj, s čimer zaščitimo zdravi reženj.

Bistvenega pomena je, da zdravila QuiremSpheres™ ne dovajamo v druge organe, zlasti ne v trebušno slinavko, želodec ali dvanajstnik. Da preprečimo dovajanje zdravila QuiremSpheres™ v dvanajstnik in želodec, je treba kateter vstaviti precej distalno od gastroduodenalne arterije

(GDA) in drugih arterij, ki dovajajo kri v črevesje. Če obstaja možnost, da se zdravilo QuiremSpheres™ prenese v GDA, vsaditve ne smete nadaljevati. Morda je bolje, da GDA blokiramo z intraluminalno tuljavo ali drugimi metodami, da se prepreči dovajanje zdravila QuiremSpheres™ v dvanajstnik.

Opomba: Skoraj vsi zapleti z zdravilom QuiremSpheres™ nastopijo zaradi nenamerne dovananja zdravila QuiremSpheres™ v majhne krvne žile, ki vodijo v trebušno slinavko, želodec ali dvanajstnik, ali nenamerne dovananja v sama jetra (npr. velik absorbiran odmerek v netumorsko tkivo).

Po administraciji je priporočljivo opraviti slikanje SPECT/CT zgornjega dela trebuha, da pregledamo intrahepatično porazdelitev in ekstrahepatično odlaganje administriranih mikrosfer.

6. KONTRAINDIKACIJE

Mikrosfere QuiremSpheres™ so kontraindicirane pri bolnikih, ki:

- imajo odmerek na pljuča, ki presega 30 Gy v enem samem zdravljenju;
- so že imeli zunanj terapijo obsevanja jeter;
- imajo ascites ali klinično odpoved jeter;
- imajo neustrezno delovanje jeter;
- imajo zelo slabe teste sintetične in izločevalne funkcije jeter (LFT);
- imajo angiogram, ki izkazuje neozdravljivo nenormalno vaskularno anatomijo in bi uporaba mikrosfer lahko povzročila znaten refluks jetrnej arterijske krvi v pljuča, želodec, trebušno slinavko ali črevesje;
- so bili zdravljeni s kapecitinibom dva meseca pred zdravljenjem ali bodo po zdravljenju z zdravilom QuiremSpheres™ dobivali kapecitinib;
- imajo popolno trombozo portalne vene;
- imajo neustrezno delovanje ledvic;
- imajo neozdravljivo ekstrahepatično usedlino. Dovoljena aktivnosti odlaganja v falciformnem ligamentu, portalnih bezgavkah in žolčniku.

7. OPOZORILA

1. Nenamerno dovajanje zdravila QuiremSpheres™ v prebavila ali trebušno slinavko povzroči akutno bolečino v trebuhu, akutni pankreatitis ali peptično razjedo.
2. Visoka raven administriranega sevanja in/ali prekomeren spoj v pljučih (> 30 Gy v eni seji) lahko privede do sevalnega pnevmonitisa.
3. Prekomerno sevanje v zdrav jetrni parenhim lahko povzroči radioembolizacijsko bolezen jeter (REILD).
4. Nenamerno dovajanje zdravila QuiremSpheres™ v žolčnik lahko povzroči holecistitis.
5. Pred zdravljenjem z zdravilom QuiremSpheres™ mora bolnik okrevati po večjih kirurških operacijah.

8. VARNOSTNI UKREPI

- Mikrosfere QuiremSpheres™ lahko naroča, uporablja in/ali vsadi samo klinično osebje, ki se je usposabljal v programu usposabljanja QuiremSpheres™.
- Varnost in učinkovitost tega izdelka pri nosečnicah, doječih materah ali otrocih nista bili ugotovljeni.
- Izdelek je radioaktivni. Pri ravnanju s tem izdelkom je treba upoštevati lokalne predpise.
- Pri nekaterih bolnikih se lahko po zdravljenju razvije gastritis. Bolniki lahko dan pred vsaditvijo mikrosfer QuiremSpheres™ vzamejo zdravila, ki preprečujejo želodčno kislino, in jih za zmanjšanje želodčnih zapletov po potrebi jemljejo tudi pozneje.
- Pri bolnikih se lahko takoj po administraciji zdravila QuiremSpheres™ pojavi bolečine v trebuhu in bodo morda potrebovali sredstvo za lajšanje bolečin.

9. NEŽELENI DOGODKI

Pogosti neželeni dogodki po prejemu zdravila QuiremSpheres™ so utrujenost, slabost in bruhanje, bolečine v trebuhu, zvišana telesna temperatura, blaga do zmerna nepravilnost testov delovanja jeter.

Možni resni neželeni dogodki zaradi močnega sevanja

1. **Akutni pankreatitis** ---- povzroči takojšnje močne bolečine v trebuhu. Preverimo s slikanjem SPECT trebuba in testi na serumsko amilazo.
2. **Akutni gastritis** ---- povzroča bolečine v trebuhu. Preverimo s standardnimi metodami za diagnosticiranje želodčne razjede.
3. **Akutni holecistitis** ---- povzroča znatne bolečine v zgornjem delu trebuba, ki jih je mogoče odpraviti s holecistektomijo. Preverimo z ustreznim slikanjem.
4. **Sevalni hepatitis** ---- povzroči nepojasnjeno progresivno poslabšanje delovanja jeter. Preverimo s transkutano biopsijo jedra jeter.
5. **Sevalni pnevmonitis** ---- povzroča prekomerni neproduktivni kašelj. Pljučnico preverimo z rentgenskim slikanjem ali visokoločljivostnim CT-jem pljuč.

10. VARNOST SEVANJA

Postopek priprave in administracije je treba obravnavati kot potencialno resno nevarnost sevanja za klinično osebje. Pri pripravi, administriraju mikrosfer, odstranjevanju odpadkov in postimplantacijski negi je treba upoštevati regulativne in lokalne smernice za zaščito pred sevanji.

Ves čas je treba upoštevati načela radiacijske higiene (ALARA (As Low As Reasonably Achievable) = tako nizko, kolikor je razumno še dosegljivo). Na kratko to pomeni, da mora biti izpostavljenost kliničnega osebja in medicinskih sester odmerku ter izpostavljenost bolnika nenamerinemu odmerku »tako nizka, kolikor je razumno še dosegljivo«, in sicer ob upoštevanju naslednjih vidikov:

- | | | |
|-------------------|---|---|
| • ČAS | – | čas izpostavljenosti naj bo čim krajši |
| • RAZDALJA | – | povečajte razdaljo med virom sevanja in vašim telesom/telesnimi okončinami, kolikor je mogoče |
| • ZAŠČITA | – | uporabite ustrezno zaščito |

PRILOGA I – MERJENJE IZPOSTAVLJENOSTI PO VSADITVI

Stopnja odmerka je bila izmerjena na razdalji 1,0 m od trebuha bolnikov ($n = 3$), ki so jim vsadili mikrosfere z aktivnim holmijem-166, kar je povezano s priporočenim povprečnim odmerkom 60 Gy, absorbiranim v celotna jetra.

Rezultati meritev so predstavljeni v tabeli 2.

Tabela 2 – Stopnja odmerka v oddaljenosti 1,0 m od zdravljenih bolnikov pri $t = 0, 6, 24$ in 48 h po zdravljenju.

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

PRILOGA II - POPRAVEK RAZPOLOVNEGA ČASA

Fizični razpolovni čas holmija-166 je 26,8 ure. Za izračun aktivnosti zdravila QuiremSpheres™ kadar koli po referenčnem času pomnožite referenčno aktivnost z ustreznim faktorjem razpolovnega časa, prikazanim v tabeli 3.

Opozorilo: Pred popravkom razpolovnega časa je treba upoštevati referenčni čas v lokalnem času uporabnika.

Tabela 3 – Faktorji razpolovnega časa mikrosfer QuiremSpheres™

Ure	Faktor razpolovnega časa	Ure	Faktor razpolovnega časa
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 (dan 2)	0,289
7	0,834	72 (dan 3)	0,155
8	0,813	96 (dan 4)	0,083

PRILOGA III – POMEN SIMBOLOV NA OVOJNINI IN ETIKETAH



Proizvajalec



Datum proizvodnje



Serijska številka



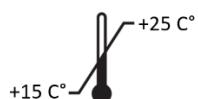
Datum uporabnosti



Ne uporabite znova



Preberite navodila za uporabo



Omejitev temperature



Pozor, vsebuje radioaktivne snovi



Sterilno z uporabo aseptičnih tehnik obdelave

EU CAL UTC

Evropski čas umerjanja UTC



Ta stran navzgor



Evropska skladnost



Quirem Medical B.V.
Zutphenseweg 55
7418 AH Deventer
Nederlanden
www.quirem.com

1. BESKRIVNING

QuiremSpheres™ består av biokompatibla mikrosfärer av poly-L-laktid (PLLA) som innehåller holmium-166. Mikrosfärerna har en genomsnittlig diameter på 25–35 mikrometer. Holmium-166 är en betastrålande isotop av högenergytyp som används för terapeutiskt bruk. Betapartiklarnas maximala energi är 1,85 MeV (50,0 %) och 1,77 MeV (48,7 %). Maximalt avstånd för de utstrålade betapartiklarna i vävnad är 8,7 mm med ett genomsnitt på 2,5 mm. Vidare utstrålar Holmium-166 primära gammafotoner (81 KeV). Halveringstiden är 26,8 timmar, vilket innebär att mer än 90 % av strålningen tillförs inom de första fyra dagarna efter administreringsprocedturen. I det planerade behandlingsögonblicket är aktiviteten per mikrosfär 200–400 Bq. QuiremSpheres™ är ett permanent implantat.

QuiremSpheres™ levereras som en patientspecifik dos i en V-bottnad injektionsflaska med lock. Uppgifter om aktiviteten vid referensdiden och information om utgångsdatum anges på förpackningens etiketter. Varje V-bottnad injektionsflaska levereras i en blybehållare, förpackad i en transportlåda av typ A. Injektionsflaskan och dess innehåll ska förvaras i transportbehållaren i rumstemperatur (15–25 °C, 59–77 °F) fram till användning.

Obs! Vid mottagande av QuiremSpheres™ ska du kontrollera att förpackningen är hel. Använd inte produkten om den V-bottnade injektionsflaskan är skadad. QuiremSpheres™ är endast avsett för enpatientbruk. Produkten får inte resteriliseras och ska användas före utgångsdatum/utgångstid som finns angivet på etiketten.

Kontrollera de mottagna injektionsflaskornas aktivitet med hjälp av en kalibrerad joniseringskammare eller dosimeter.

QuiremSpheres™ administreras i leverartären via en kateter. QuiremSpheres™ sprids icke-liktformigt i levern. Det beror huvudsakligen på grund av skillnaden i leverartärens flöde till tumören/tumörerna och till normal levervävnad, förhållandet mellan vaskularisering av tumörvävnad och frisk levervävnad samt tumörstorlek.

QuiremSpheres™ mikrosfärer kan visualiseras in vivo med MRT och/eller SPECT.

2. AVSEDD ANVÄNDNING

QuiremSpheres™ är avsedda för implantation i levertumörer genom tillförsel via leverartären.

3. INDIKATIONER FÖR ANVÄNDNING

QuiremSpheres™ indikeras för behandling av inoperabla levertumörer.

4. TILLBEHÖR

Tillbehör som kan användas för implantatingreppet innehållar

- QuiremSpheres™ administreringssats (QS-D001)
- QuiremSpheres™ kundsats (QS-C001)

5. BRUKSANVISNING

5.1 PATIENTURVAL OCH TESTER FÖRE BEHANDLING

Patienter med inoperabla levertumörer kan övervägas för behandling med QuiremSpheres™. Val av patient för behandling med QuiremSpheres™ kräver ett medicinskt utlåtande om att patienten gynnas av kontroll av tumör(er) inuti levern och att tumören/tumörerna är inoperabel/inoperabla.

Patienttester före behandling med QuiremSpheres™

Det rekommenderas att följande tester utförs före behandling:

- Kärlröntgen av levern för att fastställa leverns arteriella anatomি.
- En nukleärmedicinsk undersökning baserad på QuiremScout™ eller teknetium-99m-MAA (makroaggregerat albumin), för att beräkna lungdosen, avsättning utanför levern utvärderas såväl som spridningen i levern mellan tumör och frisk levervävnad.
- Serologiska tester av leverfunktionen för att fastställa i hur stor utsträckning leverfunktionen har skadats.

5.2 STRÅLNINGSDOSIMETRI

5.2.1 BERÄKNING AV BEHANDLINGSAKTIVITET

Mängden QuiremSpheres™-radioaktivitet A för att administrera en absorberad dos D i [Gy] till en behandlingsvolym med vikten M i [kg] beräknas med följande formel:

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

5.2.2 REKOMMENDATIONER FÖR DOSPLANERING

- På grund av den icke-likformiga spridningen av QuiremSpheres™ till tumörvävnad och normal levervävnad kommer en proportionellt större mängd strålning att tillföras tumörvävnaden. Det rekommenderas att bekräfta denna som en del av undersökningen med QuiremScout™ eller Technetium-99-MAA.
- Den rekommenderade, genomsnittliga helleverabsorberade och planerade dosen är 60 Gy.
- När endast en lob eller ett (underordnat) segment av levern behandlas, kan den planerade, genomsnittliga absorberade dosen till den behandlingsvolymen överskrida 60 Gy. Den genomsnittliga, absorberade dosen till hellevern ska fortfarande utvärderas och den rekommenderade genomsnittsdosen på 60 Gy gäller fortfarande.
- Helleverns, lobens eller (underordnade) segmentets vikt M [kg] kan fastställas genom att multiplicera respektive volym V [L] efter mätning av bilddata, med en densitet på 1,06 [kg/L] med följande formel:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times 1,06[\text{kg/L}]$$

5.3 TEKNIK FÖR ATT BERÄKNA LUNDGOS

När en nukleärmedicinsk undersökning används för att beräkna lungdosen ska följande överväganden göras. Technetium-99m MAA med en aktivitet på 150 MBq (4 mCi) eller QuiremScout™ (aktivitet enligt QuiremScout™:s bruksanvisning) injiceras via en kateter in i leverartären. Spridningen av endera surrogatmarkör bör utvärderas med SPECT/CT eller planskintigrafi. Formeln nedan används för att fastställa den fraktion som passerar genom levern till lungorna (lungshuntsfraktion).

För att optimera det beräknade värdet av teknemium-99m-MAA- eller QuiremScout™-undersökningen rekommenderas att kateterspetsen under injektion av endera surrogatmarkör placeras på exakt samma anatomiska plats från vilken QuiremSpheres™ kommer att administreras.

Procentandelen pulmonell shunt L [%] beräknas enligt följande formel:

$$L[\%] = \frac{\text{värden för total lunga}}{\text{värden för total lunga} + \text{levervärden}} \times 100$$

När värden hänvisar till SPECT-CT eller planskintigrafivärden uppmätta på bilder inom motsvarande intresseområden.

Den lungabsorberade Holmium-166-dosen kan uppskattas baserat på den beräknade lungshunten L [%], mängden Holmium-166-aktivitet A [MBq] som ska administreras samt lungornas vikt M_{lunga} [kg]

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

Lungvävnadsvikt M_{lunga} [kg] kan beräknas med hjälp av den patientspecifika lungvävnadens densitet och lungvolym baserat på en CT-undersökning, eller så kan den uppskattas till 1 kg.

5.5 FÖRBEREDA OCH GENOMFÖRA IMPLANTATIONSPROCEDUREN

Det rekommenderat starkt att följande tillbehör används för administreringen av QuiremSpheres™ :

- QuiremSpheres™ administreringssats (QS-D001)
- QuiremSpheres™ kundsats (QS-C001)

För en utökad och illustrerad beskrivning av förberedelse och genomförande av administreringsproceduren för QuiremSpheres™ hänvisas läsaren till bruksanvisningen för QuiremSpheres™ kundsats (dokumentnummer MAN-1101-16-01) och administreringssats (dokumentnummer LS-1109-001). Läs och se till att du förstår dessa instruktioner i dess helhet före användning.

Transarteriell implantation

För transarteriell implantation av QuiremSpheres™ förs en kateter in antingen via lårbens- eller strålbensartären under röntgenvägledning. Detta ska endast göras av en utbildad interventionell radiolog.

Kontrollera kateterspetsen med jämma mellanrum för att försäkra dig om att den sitter kvar i tänkt position under hela administreringsförfarandet. Den transarteriella katatern kan föras in i leverartärsförgreningarna för att minska risken för återflöde av QuiremSpheres™ in i små artärer som exempelvis leder till tarmarna.

När katatern sitter på plats och är ansluten till QuiremSpheres™ administreringssats är förfarandet för administrering av QuiremSpheres™ följande:

- Leverartärkatatern ska placeras i leverns artärblodflöde för adekvat perfusion i leverns målområde.
- Små artärer som passerar från den gemensamma leverartären (och ibland till och med från höger eller vänster leverartär) till buken och tolvfingertarmen kan vara spolformade för att undvika avsättning utanför levern i buken och tolvfingertarmen.
- En kateter med en innerdiameter på minst 0,65 mm rekommenderas. Om en kateter med en mindre diameter används kan ocklusion uppkomma när QuiremSpheres™ ska administreras.
- Administrering av QuiremSpheres™ måste göras **svaka (< 5 ml per minut)** med hjälp av koksaltlösning (0,9 %) in i leverartären för att förhindra att mikrosfärerna flödar tillbaka in i leverartären och fastnar inuti bukspottskörteln, magen och/eller andra organ. Under administreringen ska katatern spolas med koksaltlösning (0,9 %) vid regelbundna intervaller för att förhindra igensättning.

Obs! QuiremSpheres™ måste administreras långsamt med en hastighet på högst 5 ml per minut. Snabb administrering kan orsaka återflöde till leverartären och andra organ.

Obs! Under administreringen ska nedsatt blodflöde och potentiellt återflöde av mikrosfärer kontrolleras emellanåt genom administrering av kontrastmedel, för att på så sätt undvika felaktig administrering av mikrosfärer.

När administreringsproceduren är slutförd kan katatern tas bort.

Radiologisk placering av kateter

Radiologen måste känna till de vanligt förekommande arteriella avvikelserna i blodtillförselet till levern och från levern till tarmarna. Alla försök att administrera

QuiremSpheres™-mikrosfärerna i leverartärerna på ett sådant sätt att strålningen endast administreras i leverns målområde. Om tumörerna är begränsade till en lob kan katatern sättas in i lobartären som leder till mälloben för att skydda den friska loben.

Det är av avgörande vikt att QuiremSpheres™ inte administreras till andra organ, i synnerhet bukspottskörteln, buken och tolvfingertarmen. För att förhindra att QuiremSpheres™ administreras i tolvfingertarmen och magen måste katatern placeras väl distalt om gastro-duodenalartären (GDA) och alla andra artärer som förser tarmarna med blod. Om det finns en risk att QuiremSpheres™ passerar ned för GDA måste implantationen avbrytas. Det kan vara fördelaktigt att blockera GDA med en intraluminal spole eller annan metod för att förhindra att QuiremSpheres™ flödar till tolvfingertarmen.

Obs! I stort sett alla komplikationer i samband med QuiremSpheres™ uppstår på grund av oavsiktlig administrering av QuiremSpheres™ i små blodkärl som leder till bukspottskörteln, buken eller tolvfingertarmen, eller oavsiktlig administrering i själva levern (d.v.s. hög absorberad dos i frisk levervävnad).

Det rekommenderas att utföra en SPECT-/CT-undersökning av den övre buken efter behandlingen för att granska de administrerade mikrosfärernas spridning i levern och avsättning utanför levern.

6. KONTRAINDIKATIONER

QuiremSpheres™ mikrosfärer kontraindikeras för patienter som har:

- en beräknad lungdos som överskrider 30 Gy per behandling
- genomgått tidigare extern strålbehandling av levern
- ascites eller klinisk leversvikt
- nedsatt leverfunktion
- avsevärt avvikande syntetiska och exkretoriska leverfunktionstester (LFT)
- genomgått en undersökning med kärlröntgen som uppvisat avvikande kärlanatomি som skulle resultera i omfattande återflöde av leverartärblod till buken, bukspottskörteln eller tarmarna
- behandlats med kapecitabin inom två månader före behandlingen, eller som kommer att behandlas med kapecitabin någon gång efter behandlingen med QuiremSpheres™
- komplett huvudportavenstrombos
- nedsatt njurfunktion
- icke-korrigerbart avsättning utanför levern. Aktivetsavslutning i det skärmiga ligamentet, periportal lymfkörtlar och gallblåsan är acceptabel.

7. VARNINGAR

6. Oavsiktlig administrering av QuiremSpheres™ till mag-tarmsystemet eller bukspottskörteln medför akut buksmärta, akut pankreatit eller peptiskt sår.
7. Höga nivåer av administrerad strålning och/eller omfattande pulmonell shunt (> 30 Gy per session) kan leda till strålningspneumonit.
8. Omfattande strålning av normalt leverparenkym kan resultera i radioemboleringseringsinducerad leversjukdom (REILD).
9. Oavsiktlig administrering av QuiremSpheres™ till gallblåsan kan resultera i gallblåseinflammation.
10. Patienter måste återhämta sig från eventuellt större kirurgiska ingrepp innan de behandlas med QuiremSpheres™.

8. FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER

- Endast klinisk personal som utbildats genom utbildningsprogrammet för QuiremSpheres™ får ordnera, hantera och/eller implantera QuiremSpheres™ mikrosfärer.
- Säkerhet och effekt för produkten hos gravida kvinnor, ammande mödrar och barn har inte fastställts.
- Produkten är radioaktiv. Lokala förordningar måste följas vid hantering av den här enheten.
- Vissa patienter kan drabbas av gastrit efter behandlingen. Magsyrahämmande läkemedel kan användas dagen före implantation av QuiremSpheres™ och därefter vid behov för att minska magkomplikationer.
- Patienter kan uppleva buksmärta omedelbart efter administreringen av QuiremSpheres™ och behandling med smärtstillande medel kan behövas.

9. BIVERKNINGAR

Vanliga biverkningar efter behandling med QuiremSpheres™ är trötthet, illamående och kräkningar, buksmärta, feber, lätt till måttlig förhöjda levervärden.

Eventuella allvarliga biverkningar orsakade av hög strålning

11. **Akut pankreatit** ---- orsakar omedelbar svår buksmärta. Verifiera med SPECT-avbildning av buken och testa för serumamylas.
12. **Akut gastrit** ---- orsakar buksmärta. Verifiera med standardmetoder för diagnostisering av magsår.
13. **Akut gallblåseinflammation** ---- orsakar avsevärd smärta i övre buken och kan kräva gallblåseoperation. Verifiera med hjälp av lämpliga avbildningsundersökningar.
14. **Strålningshepatit** ---- orsakar oförklarlig progressiv försämring av leverfunktionen. Verifiera med transkutan kärnbiopsi av levern.
15. **Strålningspneumonit** ---- orsakar omfattande torrhosta. Verifiera genom evidens på pneumonit med hjälp av röntgen eller högupplöst lungdatortomografi.

10. STRÅLNINGSSÄKERHET

Förberedelse- och administreringsproceduren måste hanteras som en potentiellt allvarlig strålningsrisk för den kliniska personalen. Gällande regelverk och lokala riktlinjer för strålningshantering ska följas med avseende på förberedelse, administrering av mikrosfärer, avfallshantering och vård efter implantation.

Strålskyddsprincipen (ALARA) ska alltid beaktas. Det betyder kort sagt att dosexponering för klinisk personal, sjukvårdspersonal och oavsiktlig dosexponering för patienten ska vara 'så låg som rimligtvis är möjligt' utifrån följande aspekter:

- **TID** – Minimera exponeringstiden
- **AVSTÅND** – Öka avståndet mellan strålningskällan och kroppen/extremiteterna så mycket som möjligt
- **AVSKÄRMNING** – Vidta lämpliga åtgärder för avskärmning

BILAGA I – MÄTNING AV EXPOSERING EFTER IMPLANTATION

Dosrater uppmättes på ett avstånd på 1,0 m från patientens buk (n=3) som implanterats med en Holmium-166-mikrosfäraktivitet, förknippad med en rekommenderad genomsnittlig helleverdos på 60 Gy.

Mätningarnas resultat presenteras i tabell 2.

Tabell 2 – Dosrater vid ett avstånd på 1,0 m från behandlade patienter vid t = 0, 6, 24 och 48 h efter behandling.

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

BILAGA II – KORRIGERING FÖR SÖNDERFALL

Den fysikaliska halveringstiden för Holmium-166 är 26,8 timmar. För att beräkna aktivitet för QuiremSpheres™ när som helst efter referenstiden ska referensaktiviteten multipliceras med lämplig sönderfallsfaktor i tabell 3.

Obs! Referenstiden måste vara i användarens lokaltid innan korrigering för sönderfall görs.

Tabell 3 – Sönderfallsfaktorer för QuiremSpheres™ mikrosfärer

Timmar	Sönderfallsfaktor	Timmar	Sönderfallsfaktor
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

BILAGA III – FÖRKLARING AV SYMBOLER PÅ FÖRPACKNING OCH ETIKETTER



Tillverkare



Tillverkningsdatum



Serienummer



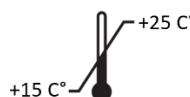
Utgångsdatum



Får inte återanvändas



Se bruksanvisningen



Temperaturgräns



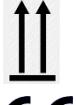
Varning, innehåller radioaktivt material



Sterilisera med aseptiska tekniker

EU CAL UTC

Europeisk tid (UTC) för kalibrering



Denna sida upp



CE-märkning



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

1. AÇIKLAMA

QuiremSpheres™, holmiyum-166 içeren biyoyumlu poli-L-laktik asit (PLLA) mikrokürelerinden oluşur. Mikrokürelerin ortalama çapı 25-35 mikrometredir. Holmiyum-166, terapötik kullanıma yönelik yüksek enerjili beta ışını yayan bir izoptoptur. 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. Ayrıca Holmiyum-166 primer gama fotonları (81 KeV) yaymaktadır. Yarılanma ömrü 26,8 saatdir. Bu da radyasyonun %90'ından fazlasının uygulama prosedürüne takip eden ilk 4 gün içinde verildiğini göstermektedir. Planlanan tedavi zamanında her mikrokürenin aktivitesi yaklaşık 200-400 Bq'dur. QuiremSpheres™ kalıcı bir implanttır.

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

Dikkat: QuiremSpheres™ teslim alındığında, ambalajda hasar olup olmadığı kontrol edilmelidir. V flakon veya ambalaj hasar görmüşse ürünü kullanmayın. QuiremSpheres™ yalnızca tek hastada kullanılmalıdır. Ürünü tekrar sterilize etmeyin ve ürünün etiketi üzerinde belirtilen son kullanma tarihinden ve saatinden sonra 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. QuiremSpheres™ karaciğer içine eşit olmayan şekilde dağılacaktır. Bunun başlıca nedeni, tümörlü ve tümörsüz karaciğer dokusuna hepatik arteriyel akım, tümörlü ve tümörsüz karaciğer dokusu 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 uygulanarak hepatik tümörlere implant edilmek üzere tasarlanmıştır.

3. KULLANIM ENDİKASYONLARI

QuiremSpheres™ rezeke edilemeyen karaciğer tümörlerinin tedavisi için endikedir.

4. AKSESUARLAR

Implant prosedürü için kullanılabilecek 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 içindeki tümörlerin kontrolünün hastanın yararına olacağı ve tümörlerin çıkarılması mümkün olmadığı 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 dozunu, herhangi bir ekstrahepatik birikimi ve tümörlü ile tümörsüz karaciğer dokusunun arasında intrahepatik dağılımı tahmin etmek için QuiremScout™ veya Teknesyum-99m MAA'ya (Makro Agregatlı Albumin) dayalı nükleer tıp BT taraması.
- Karaciğer fonksiyonu hasarının boyutunu belirlemeye yönelik serolojik karaciğer fonksiyonu testleri.

5.2 RADYASYON DOZİMETRİSİ

5.2.1 TEDAVİ AKTİVİTESİ HESAPLAMASI

QuiremSpheres™ radyoaktivite A miktarı, [Gy] biriminden emilmiş D dozunu [kg] biriminden M kütlesine sahip bir tedavi hacmine iletmek için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır:

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

5.2.2 DOZ PLANLAMASI İÇİN ÖNERİLER

- QuiremSpheres™'in tümörlü ve tümörsüz karaciğer dokusunda tekdüze olmayan bir dağılım göstermesi nedeniyle, tümör dokusuna nispeten daha yüksek dozda radyasyon uygulanacaktır. QuiremScout™ veya Technetium-99-MAA kullanıp uygulamanın bir parçası olarak bunu doğrulamanız önerilmektedir.
- Karaciğerin tamamı tarafından emilmesi planlanan önerilen ortalama doz 60 Gy'dir.
- Karaciğerin sadece bir lobu veya (alt) segmenti tedavi edildiğinde, o tedavi hacmine göre emilmesi planlanan ortalama doz 60 Gy'yi asabilir. Karaciğerin tamamı tarafından emilen ortalama doz yine de değerlendirilmelidir ve önerilen ortalama 60 Gy'lik doz hala geçerlidir.
- Tüm karaciğer, lob veya (alt) segmentin M kütlesi [kg], aşağıdaki formül kullanılarak görüntü verilerinde ölçülen ilgili V hacim [L] ile 1,06 [kg/L] yoğunluğun çarpılmasıyla belirlenebilir:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times 1,06[\text{kg/L}]$$

5.3 AKCİĞER DOZUNU TAHMİN ETME YÖNTEMİ

Akciğer dozunu tahmin etmek için nükleer tıp BT taraması kullanılırken aşağıdaki hususlar göz önünde bulundurulmalıdır. 150 MBq (4 mCi) aktiviteye sahip Teknetyum-99m MAA veya QuiremScout™ (QuiremScout™ kullanım talimatlarına göre aktivite) kateter yoluyla hepatik artere enjekte edilir. İki dolaylı belirtecin dağılımının da SPECT/BT veya planar sintigrafi ile değerlendirilmesi önerilir. Aşağıda yer alan formül, karaciğerden akciğerlere geçen fraksiyonu (akciğer şanti fraksiyonu) belirlemek için kullanılır.

Teknesyum-99m-MAA veya QuiremScout™ taramasının öngörülen değerini optimize etmek için dolaylı belirteçlerin enjeksiyonu sırasında kateter ucunun, QuiremSpheres™'in uygulanacağı tamamen aynı anatomi konuma yerleştirilmesi önerilmektedir.

Akciğer şantlama yüzdesi L [%] aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır:

$$L[\%] = \frac{\text{toplam akciğer sayımı}}{\text{toplam akciğer sayımı} + \text{karaciğer sayımı}} \times 100$$

Burada sayımlar, ilgili bölgelerdeki görüntüler üzerinde ölçülen SPECT-CT veya düzlemsel sintigrafi sayılarına atıfta bulunur. Akciğer tarafından emilen Holmiyum-166 dozu; ölçülen akciğer şanti L [%], uygulanacak Holmiyum-166 aktivitesi A [MBq] ve akciğer kütlesine $M_{akciğer}$ [kg] dayanarak tahmin edilebilir.

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

Akciğer dokusunun kütlesi $M_{akciğer}$ [kg] BT taramasına dayanarak hastaya özel akciğer dokusu yoğunluğu ve akciğer hacmi kullanılarak hesaplanabilir veya 1 kg olarak öngörülebilir.

5.5 İMLANTASYON 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 (belge no. MAN-1101-16-01) ve Uygulama Seti'nin Kullanım Talimatlarına (belge no. LS-1109-001) bakmalıdır. Kullanmadan önce, bu talimatların tümünün okunması ve anlaşılması gereklidir.

Transarteriyel Implantasyon

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

Kateter ucunun uygulama prosedürü süresince planlanan pozisyonda kalıp kalmadığından emin olmak için kateter ucunu düzenli olarak kontrol edin. QuiremSpheres™'in bağırsak gibi organları 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:

- Hepatik arter kateteri, karaciğerin hedef alanının yeterli biçimde perfüze edilmesini sağlayacak şekilde 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 0,65 mm iç çapa sahip bir kateterin kullanılması önerilmektedir. Daha küçük çaplı bir kateter kullanılırsa QuiremSpheres™ uygulaması sırasında tikanma meydana gelebilir.
- Mikrokürelerin hepatik arterden geri akıp pankreas, mide ve/veya başka organlara sıkışmasını engellemek için QuiremSpheres™, salin (%0,9) kullanılarak hepatik artere **yavaş yavaş (dakikada 5 ml'den az)** verilmelidir. Uygulama prosedürü sırasında kateter, tikanıklığı önlemek için düzenli aralıklarla salin (%0,9) ile yıkamalıdır.

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 yanlışlıkla 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 anomalilerine aşina olmalıdır. Radyasyonun yalnızca karaciğerdeki hedef bölgeye uygulanmasını sağlamak için QuiremSpheres™ mikrokürelerinin hepatik arterlere uygulanmasına dikkat edilmelidir. Tümörler bir lob ile sınırlısa 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 arterden (GDA) ve sağa kan götüren herhangi bir başka arterden oldukça uzağa takılmalıdır. QuiremSpheres™'in GDA'dan aşağı geçme olasılığı varsa implantasyona devam edilmelidir. QuiremSpheres™'in duodenuma akmasını engellemek için GDA'nın intraluminal spiral veya başka yöntemlerle bloke edilmesi tercih edilebilir.

Not: QuiremSpheres™'e bağlı neredeyse tüm komplikasyonlar, QuiremSpheres™'in yanlışlıkla pankreasa, mideye veya duodenuma giden küçük kan damarlarına uygulanmasından ya da yanlışlıkla karaciğerin kendisine (diğer bir deyişle tümörsüz karaciğer tarafından emilen yüksek doz) uygulanmasından kaynaklanır.

Uygulanan mikrokürelerin intrahepatik dağılımını ve ekstrahepatik birikimini incelemek için tedavi sonrasında üst abdomen bölgesinde SPECT/BT taraması yapılması önerilir.

6. KONTRENDİKASYONLAR

QuiremSpheres™ mikroküreler aşağıda belirtilen hastalarda kontrendikedir:

- tek bir tedavide 30 Gy'den fazla önerilen akciğer dozu olan hastalar;
- önceden karaciğerine harici işin radyasyon terapisi uygulanmış olan hastalar;
- karında su toplanma (assit) rahatsızlığı veya klinik karaciğer yetmezliği olan hastalar;
- karaciğer fonksiyon yetmezliği olan hastalar;
- sentetik ve ekskretuvar karaciğer fonksiyonu testlerinde (LFT) belirgin derecede anormal sonuçları olan hastalar;
- hepatik arteriyel kanın mideye, pankreasa veya bağırsaklara anlamlı geri akışına neden olacak şekilde anormal damar anatomisi ortaya koyan bir değerlendirme öncesi anjiyogramı olan hastalar;
- tedaviden önceki iki ay içinde kapesitabin ile tedavi edilmiş veya QuiremSpheres™ tedavisinin ardından herhangi bir zamanda kapesitabin ile tedavi edilecek hastalar;
- tam ana portal ven trombozu olan hastalar;
- böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastalar;
- düzeltilemeyen ekstrahepatik birikimi olan hastalar. Falsiform ligaman, portal lenf nodları ve safra kesesindeki aktivite birikmesi kabul edilmektedir.

7. UYARILAR

1. QuiremSpheres™'in yanlışlıkla gastrointestinal kanala veya pankreasa uygulanması akut abdominal ağrıya, akut pankreatite veya peptik ülserasyona neden olacaktır.
2. Yüksek düzeyde uygulanan radyasyon ve/veya aşırı akciğer şantlaması (tek bir uygulamada 30 Gy'den fazla) radyasyon pnömonitine yol açabilir.
3. Normal karaciğer parenkimasına aşırı düzeyde radyasyon uygulanması radyoembolizasyon ile indüklenmiş karaciğer hastalığı (REILD) ile sonuçlanabilir.
4. QuiremSpheres™'in yanlışlıkla safra kesesine uygulanması kolesistite neden olabilir.
5. 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 implant edebilir.
- Bu cihazın gebe kadınlarda, emziren annelerde veya çocukların güvenliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.
- Bu ürün radyoaktiftir. 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 gerektiğiinde devam edilebilir.
- Hastalar, QuiremSpheres™'in uygulanmasından hemen sonra abdominal ağrı yaşayabilir ve ağrı kesici alınması gerekebilir.

9. ADVERS ETKİLER

QuiremSpheres™ alımından sonra en yaygın görülen advers etkiler bitkinlik, bulantı ve kusma, abdominal ağrı, ateş ve hafif ila orta derecede karaciğer fonksiyonu testi anomalisiidir.

Yüksek Radyasyona Bağlı Olarak Görülebilecek Olası Ciddi Advers Etkiler

1. **Akut pankreatit** ---- Ani başlayan şiddetli abdominal ağrıya neden olur. Abdomenin SPECT görüntülemesi ve serum amilaz testi ile doğrulayın.
2. **Akut Gastrit** ---- Abdominal ağrıya neden olur. Mide ülserasyonu tanısında kullanılan standart yöntemlerle doğrulayın.
3. **Akut kolesistit** ---- Önemli ölçüde üst abdominal ağrıya neden olur ve çözülmesi için kolesistektomi gerekebilir. Uygun görüntüleme çalışmaları ile doğrulayın.
4. **Radyasyon Hepatiti** ---- Karaciğer fonksiyonunda açıklanamayan progresif kötüleşmeye neden olur. Karaciğerin transkutanöz çekirdek biyopsisi ile doğrulayın.
5. **Radyasyon Pnömoniti** ---- Aşırı düzeyde kuru ve balgamsız öksürüge neden olur. Pnömonitin röntgen veya HR pulmoner BT kanıtları ile doğrulayın.

10. RADYASYON GÜVENLİĞİ

Hazırlama ve uygulama prosedürünün klinik personel için ciddi radyasyon tehlikesi oluşturabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Düzeneğin kurulması, mikrokürelerin uygulanması, atık imhası ve implantasyon sonrası bakım için yasalara 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 ulaşılabilen kadar düşük" olmasına gerektiğini ifade etmektedir:

- | | |
|------------------|--|
| • SÜRE | – Maruz kalınan süreyi en aza indirin |
| • MESAFE | – Radyasyon kaynağı ve vücut/vücut ekstremiteleri arasındaki mesafeyi mümkün olduğunda artırın |
| • KORUNMA | – Uygun korunma önlemlerini alın |

EK I - İMPLANTASYON SONRASI MARUZ KALMA ÖLÇÜMÜ

Doz oranları, karaciğerin tamamı tarafından emilmesi önerilen 60 Gy'lik ortalama doz ile ilişkili olarak Holmiyum-166 mikroküre aktivitesi ile implant edilmiş hastaların (n=3) karnına 1,0 m mesafede ölçülmüştür.

Ölçümelerin 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} (μ 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 saatdir. QuiremSpheres™'in referans zamandan sonra herhangi bir zamandaki aktivitesini hesaplamak için referans aktivitesini Tablo 3'te gösterilen uygun bozunma faktörü ile çarpın.

Dikkat: Referans zaman, bozunmanın düzelttilmesinden önce kullanıcının yerel saatinde olmalıdır.

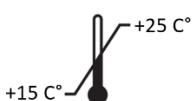
Tablo 3 – QuiremSpheres™ mikrokürelerinin bozunma faktörleri

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



Sıcaklık sınırlaması



Üretim tarihi



Dikkat! Radyoaktif madde içerir



Seri Numarası



Aseptik proses teknikleri ile sterilize edilmiştir



Son kullanma tarihi

EU CAL UTC

Avrupa kalibrasyon zamanı UTC



Tekrar kullanmayın



Bu taraf yukarı gelecektir



Kullanma talimatlarına bakın



Avrupa Standartlarına Uygunluk



Quirem Medical B.V
Zutphenseweg 55
7418 AH Deventer
Holland
www.quirem.com

1. BESKRIVELSE

QuiremSpheres™ består af biokompatibelt poly-L-mælkesyre-mikrosfærer (PLLA), der indeholder Holmium-166. Mikrosfærerne har en gennemsnitsdiameter på 25-35 mikrometer. Holmium-166 er en energirig beta-emitterende isotop til terapeutisk brug. Maksimumenergien for betapartikler er 1,85 MeV (50,0 %) og 1,77 MeV (48,7 %). Maksimumområdet for emitterende partikler i væv er 8,7 mm med et gennemsnit på 2,5 mm. Derudover udsender Holmium-166 primære gammafotoner (81 KeV). Halveringstiden er 26,8 timer, hvilket betyder, at mere end 90 % af strålingen leveres indenfor de første 4 dage efter indgivelsesproceduren. På et planlagt tidspunkt i behandlingen er aktiviteten pr. mikrosfære ca. 200-400 Bq. QuiremSpheres™ er et permanent implantat.

QuiremSpheres™ leveres som en patientspecifik dosis i et enkelt lukket V-hætteglas. Oplysninger om referencetid og udløb er angivet på emballagemærkaterne. Hvert V-hætteglas sendes i en blybeholder, emballeret i en type A-transportkasse. Hætteglasset og indholdet skal opbevares i transportbeholderen ved stuetemperatur 15-25 °C, indtil det skal bruges.

Forsigtig: Undersøg emballagen for skader, når QuiremSpheres™ modtages. Brug ikke produktet, hvis V-hætteglasset eller emballagen er beskadiget. QuiremSpheres™ er kun beregnet til brug på én patient. Produktet må ikke resteriliseres og må ikke anvendes efter udløbsdatoen/tidspunktet, der er angivet på mærkaten.

Før QuiremSpheres™ anvendes, skal du bekræfte aktiviteten for de modtagne hætteglas ved at bruge et kalibreret brøndkammer eller dosimeter.

QuiremSpheres™ indgives i arteria hepatica via et kateter. QuiremSpheres™ fordeles uensartet i leveren. Det skyldes primært forskelle i den hepatiske arteriegnemstrømning til tumoren(e) og ikke-tumorlevervæv, vaskularitetsforholdet mellem tumor- og ikke-tumorlevervæv samt tumorstørrelse.

QuiremSpheres™ mikrosfærer kan visualiseres in-vivo med MR-scanning og/eller SPECT.

2. TILSIGTET BRUG

QuiremSpheres™ er beregnet til implantation i levertumorer ved levering via arteria hepatica.

3. BRUGSANVISNING

QuiremSpheres™ er beregnet til behandling af ikke-resektable levertumorer.

4. TILBEHØR

Tilbehør, der kan anvendes til implantatproceduren omfatter

- QuiremSpheres™-leveringssæt (QS-D001)
- QuiremSpheres™-kundesæt (QS-C001)

5. BRUGERVEJLEDNINGER

5.1 PATIENTVALG OG UNDERSØGELSER FØR BEHANDLING

Patienter med ikke-resektable levertumorer kan tages i betragtning til behandling med QuiremSpheres™. Patientvalg til behandling med QuiremSpheres™ kræver en lægeopfattelse af, at kontrol af tumor(er) i leveren vil føre til fordel for patienten, og at tumoren(erne) er ikke-resektable.

Patientundersøgelser før behandling med QuiremSpheres™

Det anbefales at udføres følgende undersøgelser forud for behandling:

- Hepatisk angiografi for at etablere leverens arterielle anatomi.
- En nuklearmedicinsk gennembrudsscanning baseret på QuiremScout™ eller Technetium-99m MAA (makroaggregeret albumin) for at forudsige lungedosis, eventuel ekstrahepatisk aflejring samt den intrahepatiske fordeling mellem tumor og ikke-tumor levervæv.
- Serologiske test af leverfunktion for at fastlægge omfanget af skade på leverfunktionen.

5.2 STRÅLINGSdosimetri

5.2.1 BEREGNING AF BEHANDLINGSAKTIVITETEN

Mængden af QuiremSpheres™ radioaktivitet A for at levere en absorberet dosis D i [Gy] til et behandlingsvolumen med masse M i [kg] beregnes ved hjælp af følgende formel:

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

5.2.2 ANBEFALINGER TIL DOSEPLANLÆGNING

- På grund af den uensartede fordeling af QuiremSpheres™ til tumor- og ikke-tumorlevervæv, bliver der leveres en proportionel højere strålingsdosis til tumorvævet. Det anbefales at bekræfte dette som en del af udregningen ved hjælp af QuiremScout™ eller Technetium-99-MAA.
- Den anbefalede gennemsnitlige planlagte hel-leverabsorberende dosis er 60 Gy.
- Når kun en lap eller (under)segment af leveren behandles, kan den planlagte gennemsnitlige absorberede dosis til dette behandlingsvolumen overstige 60 Gy. Den gennemsnitlige absorberede dosis til hele leveren skal stadig evalueres, og den anbefalede gennemsnitlige dosis på 60 Gy gælder stadig.
- Massen M [kg] for hele leveren, lappen eller (under)segmentet kan bestemmes ved at gange det respektive volumen V [L], målt på billeddata, med en densitet på 1,06 [kg/L] ved hjælp af følgende formel:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times 1.06 [\text{kg/L}]$$

5.3 TEKNIK TIL FORUDSIGNING AF LUNG DOSERING

Når du bruger en nuklearmedicinsk gennembrudsscanning til at forudsige lungedosis, bør følgende overvejelser tages. Technetium-99m MAA med en aktivitet på 150 MBq (4 mCi) eller QuiremScout™ (aktivitet i henhold til QuiremScout™-brugsanvisningen) injiceres via et kateter i leverarterien. Det anbefales af vurdere fordelingen af enten surrogatmarkør med SPECT/CT eller planscintigrafi. Nedenstående formel anvendes til at bestemme den fraktion, der passerer gennem leveren og ind i lungerne (lungeshunfraktion).

For at optimere prognoseværdien for Technetium-99m-MAA- eller QuiremScout™-scanningen anbefales det, at kateterspidsen under injektion af en af surrogatmarkørerne anbringes nøjagtigt samme anatomiske sted, som QuiremSpheres™ skal indgives.

Procentdelen af lungeshunt L [%] udregnes med følgende formel:

$$L[\%] = \frac{\text{samlet tal for lunge}}{\text{samlet tal for lunge} + \text{tal for lever}} \times 100$$

Hvor tallene henviser til SPECT-CT- eller planscintigrafi-tællinger målt på billeder inden for de tilsvarende interesseområder. Den lungeabsorberede dosis af Holmium-166 kan forudberegettes/estimeres på baggrund af Technetium-99m MAA lungeshunten L [%], mængden af Holmium-166-aktivitet A [MBq], der skal indgives samt lungernes massefylde M_{lung} [kg]

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

Lungeværets massefylde M_{lung} [kg] kan udregnes vha. en patientspecifik lungevævdensitet og lungevolumen baseret på en CT-scanning eller kan estimeres som 1 kg.

5.5 KLARGØRING OG UDFØRELSE AF IMPLANTATIONSPROCEDUREN

Det anbefales kraftigt at bruge følgende tilbehør til QuiremSpheres™ indgivelsesproceduren:

- QuiremSpheres™-leveringssæt (QS-D001)
- QuiremSpheres™-kundesæt (QS-C001)

Der henvises til brugsanvisningen til QuiremSpheres™-kundesættet (dokumentnummer MAN-1101-16-01) og leveringssættet (dokumentnummer LS-1109-001) for at få en omfattende og illustreret beskrivelse af klargøring og udførelse af QuiremSpheres™-indgivelsesproceduren. Disse anvisninger skal læses og forstås i deres helhed forud for anvendelse.

Transarteriel implantation

Til transarteriel implantation af QuiremSpheres™ indføres et kateter enten via arteria femoralis eller arteria radialis under røntgenvejledning. Det må kun udføres af en uddannet interventionsradiolog.

Undersøg periodisk kateterspidsen for at sikre, at den stadig sidder i den planlagte position i løbet af hele indgivelsesproceduren. Det transarterielle kateter kan indføres i grene af arteria hepatica for at reducere risikoen for reflux af QuiremSpheres™ til de mindre arterier, der fx forsyner tarmen.

Når kateteret er korrekt anbragt og er forbundet til QuiremSpheres™-leveringssættet, foregår proceduren til levering af QuiremSpheres™ således:

- Kateteret i arteria hepatica skal anbringes i den arterielle forsyning til leveren, således at målområdet i leveren perfunderes tilstrækkeligt.
- Mindre arterier, der går fra arteria hepatica communis (og somme tider fra højre eller venstre arteria hepatica) til maven og duodenum kan sammenrulles for at undgå ekstrahepatisk aflejring i maven og duodenum.
- Det tilrådes at anvende et kateter med en indvendig diameter på mindst 0,65 mm. Hvis der anvendes et kateter med en mindre diameter, kan der forekomme okklusion under levering af QuiremSpheres™.

- Levering af QuiremSpheres™ skal ske **langsamt (< 5 ml pr. minut)** vha. saltvand (0,9 %) i arteria hepatica for at undgå, at mikrosfærerne strømmer tilbage i arteria hepatica og sættes sig i pancreas, mave og/eller andre organer.
I løbet af leveringsproceduren skal kateteret skyldes med saltvand (0,9 %) regelmæssigt for at undgå blokering.

Forsigtig: QuiremSpheres™ skal levering langsomt med en hastighed på ikke mere end 5 ml i minuttet. Hurtig levering kan forårsage refluks tilbage langs arteria hepatica og til andre organer.

Forsigtig: I løbet af indgivelsen skal blodgennemstrømningens stase samt eventuel refluks af mikrosfærer undersøges periodisk ved indgivelse af kontrastmiddel for at forhindre utilsigted levering af mikrosfærerne.

Når indgivelsesproceduren er udført, kan katetret fjernes.

Radiologisk placering af katetret

Radiologen skal være bekendt med hyppige arterielle abnormiteter i blodforsyningen til leveren og fra leveren til tarmen. Der skal gøres ethvert forsøg på at leve

QuiremSpheres™-mikrosfærerne ind i arteria hepatica på en sådan måde, at stråling alene administreres til målområdet i leveren. Hvis tumorerne er begrænset til en lap, kan kateteret indsættes selektivt i lappens arterie, der forsyner mållappen, hvorved den sunde lap spares.

Det er vigtigt, at QuiremSpheres™ ikke leveres til andre organer, især i pancreas, mave eller duodenum. For at forhindre levering af QuiremSpheres™ til duodenum og maven, skal kateteret placeres langt distalt fra den gastro-duodenale arterie (GDA) og enhver anden arterie, der leverer blod til tarmen. Hvis der er nogen mulighed for, at QuiremSpheres™ går ned i GDA, må implantationen ikke fortsætte. Det kan være at foretrakke at blokere GDA med en intraluminal spiral eller anden metode for at forhindre QuiremSpheres™ i at strømme til duodenum.

Bemærk: Næsten alle komplikationer fra QuiremSpheres™, stammer fra den utilsigtede levering af QuiremSpheres™ til små blodkar, der går til pancreas, mave eller duodenum eller utilsigted levering til selve leveren (dvs. høj absorberet dosis i leveren).

Det anbefales at udføre en SPECT/CT-scanning af øvre abdomen efter behandling for at gennemgå den intrahepatiske fordeling og ekstrahepatiske aflejring af de indgivne mikrosfærer.

6. KONTRAINDIKATIONER

QuiremSpheres™ mikrosfærer er kontraindiceret hos patienter, der:

- har en forventet lungedosis, der overstiger 30 Gy i en enkelt behandling
- tidligere har modtaget udvendig strålebehandling af leveren
- har ascites eller klinisk leversvigt
- har utilstrækkelig leverfunktion
- har signifikant unormale syntetiske og ekskretoriske leverfunktionstest (LFT'er)
- har et forhåndsvurderet angiografi, der viser anormal vaskulær anatomi, der ville føre til signifikant refluks af hepatisk arterieblod i mave, pancreas eller tarm
- er blevet behandlet med capecitabin indenfor to måneder forud for behandling, eller som vil blive behandlet med capecitabin på et tidspunkt efter behandling med QuiremSpheres™
- har vena portae trombose
- har utilstrækkelig nyrefunktion
- ukorrigeret ekstrahepatisk aflejring. Aktivitetsaflejring i den seglformede ligamentstruktur, hepatiske lymfeknuder og galdeblære er acceptabelt.

7. ADVARSLER

1. Utilsigted levering af QuiremSpheres™ til mavetarmkanalen eller pancreas vil forårsage akutte mavesmerter, akut pankreatit eller peptisk ulcus.
2. Høje niveauer af indgivet stråling og/eller overdreven shunting til lungerne (> 30 Gy i en enkelt session) kan føre til strålepneumonit.
3. Overdreven stråling til det normale leverparenkymet kan resultere i radioemboliseringsinduceret leversygdom (REILD).
4. Utilsigted levering af QuiremSpheres™ til galdeblæren kan føre til kolezystit.
5. Patienten skal restituere fra alle større kirurgiske operationer, inden vedkommende behandles med QuiremSpheres™.

8. FORHOLDSREGLER

- Det er kun klinisk personale, der er blevet undervist i QuiremSpheres™ -træningsprogrammet, der må bestille, håndtere og/eller implantere QuiremSpheres™-mikrosfærer.
- Sikkerheden og effektiviteten af denne anordning er ikke fastlagt i forbindelse med graviditet, ammende kvinder eller børn.
- Dette produkt er radioaktivt. Lokale bestemmelser skal overholdes ved håndtering af denne enhed.
- Nogle patienter kan udvikle gastrit efter behandlingen. Mavesyreblokerende lægemidler kan anvendes dagen før implantation af QuiremSpheres™ og fortsættes efter behov for at reducere gastriske komplikationer.
- Patienter kan opleve mavesmerter umiddelbart efter indgivelse af QuiremSpheres™, og smertestillende midler kan være påkrævet.

9. UØNSKEDE HÆNDELSER

De almindelige bivirkninger efter at have modtaget QuiremSpheres™ er træthed, kvalme og opkastning, mavesmerter, feber, mild til moderat abnormitet af leverfunktionstest.

Mulige alvorlige uønskede hændelser pga. høj stråling

1. **Akut pankreatit** ---- forårsager øjeblikkelig alvorlige mavesmerter. Bekræft med SPECT-billeddannelse af maven og test for serumamylase.
2. **Akut gastrit** ---- forårsager mavesmerter. Bekræft ved hjælp af standardmetoder til diagnosticering af ventrikululcus.
3. **Akut kolecystit** ---- forårsager signifikante øvre mavesmerter og kan kræve kolecystektomi som løsning. Bekræft med passende billedeundersøgelser.
4. **Strålehepatitis** ---- forårsager uforklarlig progressiv forringelse af leverfunktionen. Bekræft ved transkutan kernebiopsi i leveren.
5. **Strålepneumonit** ---- forårsager overdreven tør hoste. Bekræft ved hjælp af røntgen- eller HR-lunge-CT-bevis for pneumonit.

10. STRÅLINGSSIKKERHED

Klargøring og indgivelsesproceduren skal anses for at være en potentiel alvorlig strålefare for det kliniske personale. Lovbestemte og lokale strålehåndteringsretningslinjer skal følges i forbindelse med opsætning, indgivelse af mikrosfærer, affaldshåndtering og pleje efter implantation.

Reglerne for strålebeskyttelse (ALARA-principperne) skal hele tiden tages i betragtning. Kort sagt betyder det, at dosiseksponering for klinikpersonalet, plejepersonalet og utilsigtet dosiseksponering af patienten skal være 'så lav, som det rimeligt set er muligt' ud fra følgende aspekter:

- **TID** – Minimér eksponeringstiden
- **AFSTAND** – Øg afstanden mellem strålekilde og kroppen/kropsdelene så meget som muligt
- **BESKYTTELSE** – Tag relevante forholdsregler for beskyttelse

APPENDIKS I – MÅLING AF EKSPONERING EFTER IMPLANTATION

Dosishastigheder blev målt ved 1,0 m afstand fra abdomen hos patienter (n= 3), der er implanteret med en Holmium-166 mikrosfæreraktivitet i forbindelse med en anbefalet gennemsnitlig hel-leverabsorberet dosis på 60 Gy.

Måleresultaterne vises i tabel 2.

Tabel 2 – Dosishastigheder på 1,0 m afstand fra behandlede patienter ved t= 0, 6, 24 og 48 timer efter behandling.

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

APPENDIKS I - BERIGTIGELSE AF NEDBRYDNING

Den fysiske halveringstid af Holmium-166 er 26,8 timer. Den faktiske aktivitet af QuiremSpheres™ på ethvert tidspunkt efter referencetidspunktet beregnes ved at gange den kalibrerede aktivitet med den relevante nedbrydningsfaktor vist i tabel 3.

Forsigtig: Referencetidspunktet skal være i brugerens lokale tid før berigtelse af nedbrydning.

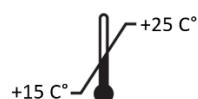
Tabel 3 – Nedbrydningsfaktorer for QuiremSpheres™-mikrosfærer

Timer	Nedbrydningsfaktor	Timer	Nedbrydningsfaktor
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

APPENDIKS III – SYMBOLFORKLARING FOR EMBALLAGE OG MÆRKATER



Producent



Temperaturbegrænsning



Produktionsdato



Forsigtig, indeholder radioaktivt materiale



Serienummer



Steril ved brug af aseptiske behandlingsteknikker



Anvendes inden dato

EU CAL UTC

Europæisk kalibreringstid UTC



Må ikke genbruges



Denne side op



Læs brugsanvisningen



Europæisk overensstemmelse



Quirem Medical B.V
Zutphenseweg 55
7418 AH Deventer
Nizozemska
www.quirem.com

1. OPIS

QuiremSpheres™ sastoji se od biokompatibilnih mikrosfera poli-L-mlijeko kiseline (PLLA) koje sadrže Holmij-166. Mikrosfere imaju srednji polumjer od 25-35 mikrometara. Holmij-166 je visokoenergetski izotop koji emitira beta zračenja za terapijsku upotrebu. Maksimalna energija beta čestica je 1,85 MeV (50,0%) i 1,77 MeV (48,7%). Maksimalni raspon emitirnih beta čestica u tkivu je 8,7 mm, uz srednju vrijednost od 2,5 mm. Osim toga, Holmij-166 emitira primarne gama fotone (81 KeV). Vrijeme poluraspada je 26,8 sati, a to znači da se više od 90% radijacije isporučuje unutar prva 4 dana nakon postupka primjene. U planiranom trenutku liječenje aktivnost po mikrosferi iznosi 200-400 Bq. QuiremSpheres™ je trajni implantat.

QuiremSpheres™ isporučuje se kao doza specifična za pacijenta u jednoj V-bočici s čepom. Pojedinosti o aktivnosti u referentno vrijeme i informacije o isteku navedeni su na naljepnicama na pakiranju. Svaka V-bočica dolazi u olovnom spremniku, pakirana u transportnu kutiju tipa A. Bočica i njen sadržaj do trenutka upotrebe trebaju se čuvati unutar transportnog spremnika na sobnoj temperaturi (15-25°C, 59-77°F).

Oprez: Nakon što primite proizvod QuiremSpheres™, provjerite je li pakiranje oštećeno. Nemojte koristiti proizvod ako su V-bočica ili pakiranje oštećeni. QuiremSpheres™ namijenjen je za upotrebu samo na jednom pacijentu. Nemojte ponovno sterilizirati proizvod i nemojte upotrebljavati proizvod nakon datuma i vremena isteka, koji su navedeni na naljepnici.

Prije upotrebe proizvoda QuiremSpheres™ provjerite primljene boćice uz pomoć kalibrirane komora izvora ili dozimetra.

QuiremSpheres™ primjenjuje se u jetrenu arteriju putem katetera. QuiremSpheres™ distribuirat će se neujednačno u jetri. To je prvenstveno zbog razlika u toku unutar jetrene arterije zbog tumorskog i netumorskog tkiva jetre, udjela vaskularnosti između tumorskog i netumorskog tkiva jetre te veličine tumora.

Mikrosfere QuiremSpheres™ mogu se vizualizirati in-vivo uz pomoć MRI-ja i/ili SPECT-a.

2. NAMJENA

QuiremSpheres™ namijenjen je za implantaciju u tumor na jetri isporukom putem jetrene arterije.

3. INDIKACIJE ZA PRIMJENU

QuiremSpheres™ indiciran je za liječenje neresektabilnih tumora jetre.

4. PRIBOR

Dodatna oprema koja se može koristiti za postupak implantacije uključuje sljedeće

- Komplet za isporuku QuiremSpheres™ (QS-D001)
- Komplet za korisnike QuiremSpheres™ (QS-C001)

5. UPUTE ZA UPORABU

5.1 ODABIR PACIJENTA I ISPITIVANJA PRIJE LIJEĆENJA

Pacijenti s neresektabilnim tumorima jetre mogu se uzeti u razmatranje za liječenje proizvodom QuiremSpheres™. Odabir pacijenta za liječenje proizvodom QuiremSpheres™ zahtijeva medicinsko mišljenje prema kojem će kontrola tumora u jetri ići u korist pacijenta i da su tumore nije moguće operirati.

Testiranja pacijenta prije liječenja proizvodom QuiremSpheres™

Prije provođenja liječenja preporučuje se da se obave sljedeći testovi:

- Angiogram jetre kako bi se utvrdila arterijska anatomija jetre.
- Probojno skeniranje u okviru nuklearne medicine na temelju proizvoda QuiremScout™ ili Technetium-99m MAA (makroagregirani albumin) kako bi se predvidjela doza pluća, bilo kakvo ekstrahepatičko taloženje te intrahepatička distribucija između tumorskog i netumorskog tkiva jetre.
- Serološki testovi funkcije jetre kako bi se utvrdio opseg oštećenja funkcije jetre.

5.2 DOZIMETRIJA RADIJACIJE

5.2.1 IZRAČUN AKTIVNOSTI LIJEČENJA

Količina radioaktivnosti proizvoda QuiremSpheres™ A za isporuku apsorbirane doze D u [Gy] za volumen za liječenje mase M u [kg] izračunava se pomoću sljedeće formule:

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

5.2.2 PREPORUKE ZA PLANIRANJE DOZE

- Zbog neujednačene distribucije proizvoda QuiremSpheres™ u tumorsko i netumorsko tkivo jetre, proporcionalno veća doza radijacije isporučit će se u tumorsko tkivo. Preporučuje se da se to potvrdi kao dio obrade pomoći proizvoda QuiremScout™ ili Tehnecija-99-MAA.
- Preporučena planirana prosječna apsorbirana doza kod cijele jetre je 60 Gy.
- Kada se liječi samo jedan režanj ili (pod)segment jetre, planirana prosječna apsorbirana doza za volumen liječenja može premašiti 60 Gy. Prosječna apsorbirana doza za cijelu jetru i dalje bi se trebala procijeniti te se i dalje preporučuje prosječna doza od 60 Gy.
- Masa M [kg] cijele jetre, režnja ili (pod)segmenta može se odrediti množenjem odgovarajućeg volumena V [L], kako je izmjereno na temelju podatkovne slike, s gustoćom od 1,06 [kg/L] pomoći sljedeće formule:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times 1.06 [\text{kg}/\text{L}]$$

5.3 TEHNIKA ZA PREDVIĐANJE DOZE PLUĆA

Prilikom probognog skeniranja u okviru nuklearne medicine da predviđanje doze pluća potrebno je uzeti u obzir sljedeće.

Tehnecij-99m MAA s aktivnosti od 150 MBq (4 mCi) ili QuiremScout™ (aktivnost prema Uputama za uporabu za QuiremScout™) ubrizgava se putem katetera u jetrenu arteriju. Preporučuje da se distribucija surogatnog markera procijeni putem SPECT-a/CT-a ili planarnom scintigrafijom. Formula u nastavku koristi se za određivanje frakcije koja prolazi kroz jetru u pluća (funkcija plućnog mimotoka).

Kako bi se optimizirala prediktivna vrijednost Tehnecija-99m-MAA ili QuiremScout™ skena, preporučuje se da se vrh katetera tijekom ubrizgavanja surogatnog markera postavi na točno isti anatomski položaj na kojem će se primjeniti proizvod QuiremSpheres™.

Postotak plućnog mimotoka L [%] izračunava se uz pomoć sljedeće formule:

$$L[\%] = \frac{\text{broj ukupnih plućnih krila}}{\text{broj ukupnih plućnih krila} + \text{broj režnjeva jetre}} \times 100$$

Gdje se brojevi odnose na broje SPECT-CT-a ili planarne scintigrafije izmjerene na slikama unutar odgovarajućih područja od interesa.

Doza Holmija-166 apsorbiranog u plućima može se predvidjeti na temelju izmjerenoj plućnog mimotoka L [%] količine Holmija-166 aktivnosti A [MBq] koji će se primjeniti i mase pluća M_{lung} [kg]

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

Masa plućnog tkiva M_{lung} [kg] može se izračunati uz pomoć gustoće plućnog tkiva određenog pacijenta i volumena pluća na temelju CT skena, ili se može procijeniti na 1 kg.

5.5 PRIPREMA I IZVOĐENJE POSTUPKA IMPLANTACIJE

Preporučuje se upotreba sljedećeg pribora za postupak primjene proizvoda QuiremSpheres™ :

- Komplet za isporuku QuiremSpheres™ (QS-D001)
- Komplet za korisnike QuiremSpheres™ (QS-C001)

Za prošireni i ilustrirani opis pripreme i izvršavanja postupka primjene proizvoda QuiremSpheres™ čitatelja se upućuje na Upute za uporabu za komplet za korisnike QuiremSpheres™ (broj dokumenta MAN-1101-16-01) i komplet za isporuku (broj dokumenta LS-1109-001). Ove se cijele upute trebaju pročitati s razumijevanjem prije korištenja proizvoda.

Transarterijska implantacija

Za transarterijsku implantaciju proizvoda QuiremSpheres™ kateter se umeće putem bedrene ili palčane arterije pod vodstvom rendgenskog zračenja. To bi trebao provoditi samo obučeni interventni radiolog.

Redovito provjeravajte vrh katetera kako biste osigurali da se nalazi u planiranom položaju tijekom postupka primjene. Transarterijski kateter može se umetnuti u ogranke jetrene arterije kako bi se smanjila opasnost od refluksa proizvoda QuiremSpheres™ u manje arterije koje opskrbljuju primjerice crijeva.

Nakon što se kateter ispravno postavi i priključi na komplet za isporuku QuiremSpheres™, postupak primjene proizvoda QuiremSpheres™ je sljedeći:

- Kateter u jetrenoj arteriji trebao bi se postaviti u arterijsku opskrbu jetre kako bi se ciljano područje jetre adekvatno perfuziralo.
- Male arterije koje prolaze kroz zajedničku jetrenu arteriju (i ponekad čak iz desne ili lijeve jetrene arterije) u želudac ili dvanaesnik mogu se namotati kako bi se izbjeglo ekstrahepatičko taloženje u želucu ili dvanaesniku.
- Preporučuje se upotreba katetera unutarnjeg promjera od barem 0,65 mm. Ako se koristi kateter manjeg promjera, može doći do začepljenja tijekom isporuke proizvoda QuiremSpheres™.
- Isporuka proizvoda QuiremSpheres™ mora se provesti **polako (< 5 ml po minuti)** uz pomoć fiziološke otopine (0,9%) u jetrenu arteriju kako bi se spriječio refluks mikrosfera natrag u jetrenu arteriju i smještanje unutar gušterače, želuca i/ili drugih organa. Tijekom postupka isporuke kateter bi se trebao ispirati fiziološkom otopinom (0,9%) u redovitim intervalima kako bi se spriječilo začepljenje.

Oprez: QuiremSpheres™ mora se isporučiti polako pri stopi ne većoj od 5 ml po minuti. Brza isporuka može uzrokovati refluks natrag u jetrenu arteriju i druge organe.

Oprez: Tijekom primjene povremeno treba provjeravati je li došlo do zastoja krvi i potencijalnog refluksa mikrosfera primjenog kontrastnog sredstva kako bi se spriječila nehotična isporuka mikrosfera.

Nakon dovršetka postupka primjene kateter se može ukloniti.

Radioološki položaj katetera

Radiolog mora biti upoznat s čestim arterijskim abnormalnostima u dovodu krvi do jetre i iz jetre u crijeva. Trebalо bi se pokušati da se isporuka mikrosfera QuiremSpheres™ u jetrene arterije obavi na takav način da se radijacija primjeni samo na ciljanom području jetre. Ako se tumori nalaze samo u jednom režnju, kateter se može umetnuti selektivno u lobarnu arteriju koja oprema samo ciljani režanj, tako da se poštedi zdravi režanj.

Ključno je da se proizvod QuiremSpheres™ ne isporučuje u druge organe, posebno gušteraču, želudac ili dvanaesnik. Kako bi se spriječila isporuka proizvoda QuiremSpheres™ u dvanaesnik ili želudac, kateter se mora postaviti distalno prema gastroduodenalnoj arteriji (GDA) i ostalih arterija koje krvlju opremaju crijeva. Ako postoji mogućnost da mikrosfere QuiremSpheres™ prođu u GDA, ne smije se nastaviti s implantacijom. Možda bi bilo poželjno blokirati GDA intraluminalnom zavojnicom ili drugom metodom kako bi se spriječio protok proizvoda QuiremSpheres™ u dvanaesnik.

Napomena: Gotovo sve komplikacije primjene proizvoda QuiremSpheres™ dolaze uslijed nehotične primjene proizvoda QuiremSpheres™ u male krvne žile koje vode u gušteraču, želudac ili dvanaesnik, ili uslijed nehotične isporuke u samu jetru (tj. visoka apsorbirana doza u netumorsko tkivo jetre).

Preporučuje se provesti SPECT/CT sken gornjeg dijela abdomena nakon liječenja kako bi se pregledala intrahepatička distribucija i ekstrahepatičko taloženje primjenjenih mikrosfera.

6. KONTRAINDIKACIJE

Mikrosfere QuiremSpheres™ kontraindicirane su u pacijenata kod kojih vrijedi sljedeće:

- predviđena doza za pluća premašuje 30 Gy tijekom jednog tretmana;
- imali su prethodnu terapiju jetre putem zračenja vanjskim snopom;
- ascites ili imaju kliničko zatajenje jetre;
- neadekvatna funkcija jetre;
- značajno abnormalni sintetski i ekskrecijski testovi funkcije jetre (LFTs);
- angiogram prije liječenja pokazuje abnormalnu vaskularnu anatomiju koja bi rezultirala značajnim refluksom jetrene arterijske krvi u želudac, gušteraču ili crijeva;
- liječenje kapecitabinom unutar dva mjeseca prije liječenja ili koji će se liječiti kapecitabinom u bilo kojem trenutku nakon liječenja proizvodom QuiremSpheres™;
- potpuna tromboza glavne portalne vene;
- neadekvatna funkcija bubrega;
- nepravilno ekstrahepatičko taloženje. Prihvaćeno je taloženje aktivnosti u falciformnom ligamentu, portalnim limfnim čvorovima i žučnom mjehuru.

7. UPOZORENJA

1. Nehotična isporuka proizvoda QuiremSpheres™ u gastrointestinalni trakt ili gušteraču uzrokovat će akutnu abdominalnu bol, akutni pankreatitis ili peptički ulkus .
2. Visoke razine primjenjene radijacije i/ili prekomjerni mimotok prema plućima (> 30 Gy tijekom jedne sesije) može dovesti do radijacijskog pneumonitisa.
3. Prekomjerno zračenje normalnog jetrenog parenhima može dovesti do radioembolizacijom izazvane bolesti jetre (REILD).
4. Nehotična dostava proizvoda QuiremSpheres™ u žučni mjehur može dovesti do kolecistitisa.
5. Prije liječenja proizvodom QuiremSpheres™ pacijent se mora oporaviti od bilo kakvog težeg kirurškog zahvata.

8. MJERE OPREZA

- Samo kliničko osoblje koje je obučeno u okviru QuiremSpheres™ programa obuke može naručiti, rukovati i/ili implantirati mikrosfere QuiremSpheres™.
- Sigurnost i učinkovitost ovog proizvoda kod trudnica, dojila ili djece nije ustanovljena.
- Ovaj proizvod je radioaktivni. Potrebno je pratiti lokalne propise prilikom rukovanja ovim uređajem.
- Neki pacijenti nakon tretmana mogu razviti gastritis. Lijekovi koji blokiraju želučanu kiselinu mogu se upotrijebiti dan prije primjene proizvoda QuiremSpheres™ i nastaviti koristiti po potrebi kako bi se smanjile želučane komplikacije.
- Pacijenti mogu iskusiti bol u trbušu odmah nakon primjene proizvoda QuiremSpheres™ i bit će potrebno ublažiti tu bol.

9. NUSPOJAVE

Uobičajene nuspojave nakon primjene proizvoda QuiremSpheres™ su umor, mučnina i povraćanje, bol u trbušu, vrućica, blaga do umjerena abnormalnost funkcije jetre.

Potencijalni ozbiljni štetni događaji zbog jakog zračenja

1. **Akutni pankreatitis** ---- uzrokuje trenutne jake bolove u trbušu. Provjerite putem SPECT snimanja abdomena ili testom na serumsku amilazu.
2. **Akutni gastritis** ---- uzrokuje bolove u trbušu. Provjerite standardnim metodom za dijagnozu želučanog ulkusa.
3. **Akutni kolecistitis** ---- uzrokuje značajne bolove u gornjem dijelu trbuha i može zahtijevati kolecistektomiju kako bi se riješio. Potvrdite odgovarajućim ispitivanjima snimanjem.
4. **Radiacijski hepatitis** ---- uzrokuje neobjasnjivo progresivno pogoršanje funkcije jetre. Potvrdite transkutanom biopsijom jezgre jetre.
5. **Radiacijski pneumonitis** ---- uzrokuje pretjerani suhi kašalj. Potvrdite rendgenskim snimanjem ili HR plućnim CT-om dokaz da se radi o pneumonitisu.

10. SIGURNOST OD ZRAČENJA

Postupak pripreme i primjene mora se smatrati kao potencijalno ozbiljna opasnost od radioaktivnosti za kliničko osoblje. Potrebno je pridržavati se regulatornih i lokalnih smjernica o rukovanju zračenjem u vezi s postavljanjem, primjenom mikrosfera, zbrinjavanjem otpada i njegovom nakon implantacije.

U svakom se trenutku trebaju uzimati u obzir principi o radijacijskoj higijeni (ALARA). Ukratko, to znači da bi izloženost dozi kliničkog osoblja, medicinskog osoblja i nemamjerna izloženost pacijenata trebala biti „najkraća što je to moguće postići“ uzimajući u obzir sljedeće aspekte:

- **VRIJEME** – minimizirajte vrijeme izloženosti
- **UDALJENOST** – povećajte udaljenost između izbora radijacije i tijela / ekstremiteta tijela što je moguće više
- **ZAŠTITA** – poduzmite odgovarajuće mjere zaštite

DODATAK I – MJERENJE IZLOŽENOSTI NAKON IMPLANTACIJE

Stope doze izmjerene su na 1,0 m udaljenosti od abdomena pacijenata (n=3) kojima su implantirane aktivne Holmij-166 mikrosfere, povezane s preporučenom prosječnom apsorbiranoj dozom kod cijele jetre od 60 Gy.

Rezultati mjerenja predstavljeni su u Tablici 2.

Tablica 2 – Stope doze pri 1,0 m udaljenost od liječenih pacijenata pri t = 0, 6, 24 i 48h nakon liječenja.

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

DODATAK II – ISPRAVAK ZA RASPAD

Fizičko vrijeme poluraspada Holmija-166 jest 26,8 sati. Za izračun aktivnosti proizvoda QuiremSpheres™ u bilo kojem trenutku nakon referentnog vremena pomnožite referentnu aktivnost s odgovarajućim faktorom poluraspada koji je prikazan u Tablici 3.

Oprez: Referentno vrijeme mora biti izraženo u lokalnom vremenu korisnika prije ispravljanja raspada.

Tablica 3 – Faktori raspada za mikrosfere QuiremSpheres™

Sati	Faktor raspada	Sati	Faktor raspada
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. dan)	0,289
7	0,834	72 (3. dan)	0,155
8	0,813	96 (4. dan)	0,083

DODATAK III – OBJAŠNJENJE SIMBOLA NA PAKIRANJU I NALJEPNICAMA



Proizvođač



Datum proizvodnje



Serijski broj



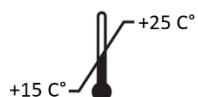
Upotrijebiti do datuma



Nemojte ponovno upotrebljavati



Provjerite Upute za uporabu



Ograničenje temperature



Oprez, sadrži radioaktivni materijal



Sterilizirano pomoću aseptičke tehnike obrade

EU CAL UTC



Europsko vrijeme kalibracije UTC



Ova strana gore

Europska sukladnost



Quirem Medical B.V
Zutphenseweg 55
7418 AH Deventer
The Netherlands (Нидерланды)
www.quirem.com

1. ОПИСАНИЕ

QuiremSpheres™ состоит из биосовместимых микросфер из поли-L-молочной кислоты (PLLA), содержащих гольмий-166. Микросфера имеют средний диаметр 25-35 микрометров. Гольмий-166 является высокоэнергетическим бета-излучающим изотопом для применения в терапевтических целях. Максимальная энергия бета-частиц составляет 1,85 МэВ (50,0%) и 1,77 МэВ (48,7%). Максимальный диапазон испускаемых бета-частиц в ткани составляет 8,7 мм со средним значением 2,5 мм. Кроме того, гольмий-166 излучает первичные гамма-фотоны (81 КэВ). Период полураспада составляет 26,8 часа; это означает, что более 90% излучения подается в течение первых 4 дней после процедуры введения. В планируемый момент лечения активность на микросферу составляет 200-400 Бк. QuiremSpheres™ – это постоянный имплантат.

QuiremSpheres™ поставляется в виде персонализированной дозы для пациента в одном закрытом флаконе V-Vial. Подробная информация об активности в контрольное время и информация об истечении срока годности указаны на этикетках упаковки. Каждый флакон V-Vial поставляется в свинцовом контейнере, упакованном в транспортную коробку типа А. Флакон и его содержимое следует хранить в транспортном контейнере при комнатной температуре (15-25°C, 59-77°F) до использования.

Предостережение. При получении продукта QuiremSpheres™ проверьте упаковку на наличие повреждений. Не используйте продукт, если флакон V-Vial или упаковка повреждены. Продукт QuiremSpheres™ предназначен для использования только у одного пациента. Не стерилизуйте его повторно и не используйте по истечении даты/времени годности, указанного на этикетке.

Перед использованием продукта QuiremSpheres™ проверьте активность полученных флаконов с помощью калиброванной камеры или дозиметра.

QuiremSpheres™ вводится в печеночную артерию через катетер. QuiremSpheres™ будет распределяться в печени неравномерно. Это в первую очередь связано с различиями кровотока в печеночных артериях к опухолевым и неопухолевым тканям печени, соотношением васкуляризации между опухолевыми и неопухолевыми тканями печени, а также размером опухоли.

Микросфера QuiremSpheres™ можно визуализировать in-vivo с помощью МРТ и/или ОФЭКТ.

2. НАЗНАЧЕНИЕ

Продукт QuiremSpheres™ предназначен для имплантации в опухоли печени путем введения через печеночную артерию.

3. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Продукт QuiremSpheres™ показан к применению для лечения неоперабельных опухолей печени.

4. ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

Принадлежности, которые могут быть использованы для процедуры имплантации, включают

- Комплект для введения QuiremSpheres™ (QS-D001)
- Пользовательский комплект QuiremSpheres™ (QS-C001)

5. ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

5.1 ОТБОР ПАЦИЕНТОВ И ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ТЕСТЫ ПЕРЕД ТЕРАПИЕЙ

Пациенты с неоперабельными опухолями печени могут рассматриваться для лечения с применением продукта QuiremSpheres™. Отбор пациентов для лечения с применением продукта QuiremSpheres™ требует медицинского заключения о том, что контроль опухоли(-ей) в печени приведет к пользе для пациента, и что опухоль(-и) является неоперабельной.

Тесты пациентов перед терапией с применением продукта QuiremSpheres™

Перед лечением рекомендуется провести следующие тесты:

- Ангиограмма печени для определения анатомии артерий печени.
- Сквозное радиоизотопное сканирование на основе QuiremScout™ или технеция-99m МАА (макроагрегированный альбумин) для прогнозирования дозы в легких, любого внепеченочного осаждения, а также внутрипеченочного распределения между опухолевой и неопухолевой тканями печени.
- Серологические тесты для проверки функции печени с целью определения степени нарушения функции печени.

5.2 РАДИАЦИОННАЯ ДОЗИМЕТРИЯ

5.2.1 РАСЧЕТ АКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Количество радиоактивного излучения QuiremSpheres™ A для доставки поглощенной дозы D в [Гр] в подвергаемый терапии объем с массой M в [кг] рассчитывают по следующей формуле:

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

5.2.2 РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЛАНИРОВАНИЮ ДОЗЫ

- Из-за неравномерного распределения продукта QuiremSpheres™ в опухолевой и неопухолевой тканях печени пропорционально более высокая доза облучения будет доставлена в опухолевую ткань. Рекомендуется подтвердить это в рамках обследования с использованием продукта QuiremScout™ или технеция-99-МАА.
- Рекомендуемая средняя запланированная поглощенная доза для всей печени составляет 60 Гр.
- Когда обрабатывают только одну долю или (суб)сегмент печени, запланированная средняя поглощенная доза для этого подвергаемого лечению объема может превышать 60 Гр. Средняя поглощенная доза для всей печени все еще подлежит оцениванию, и все еще применяется рекомендуемая средняя доза 60 Гр.
- Масса M [кг] всей печени, доли или (под)сегмента может быть определена путем умножения соответствующего объема V [L], измеренного по данным визуализации, на плотность 1,06 [кг/л] по следующей формуле:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times 1.06 [\text{kg/L}]$$

5.3 МЕТОДИКА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ДОЗЫ ДЛЯ ЛЕГКИХ

При использовании сквозного радиоизотопного сканирования для прогнозирования дозы в легких следует принимать во внимание нижеследующие соображения. Технеций-99m МАА с активностью 150 МБк (4 мКи) или QuiremScout™ (активность в соответствии с инструкцией по применению QuiremScout™) вводится через катетер в печеночную артерию. Распределение каждого из суррогатных маркеров рекомендуется оценивать с помощью ОФЭКТ/КТ или планарной сцинтиграфии. Приведенная ниже формула используется для определения фракции, которая проходит через печень в легкие (фракция шунта легких).

Чтобы оптимизировать прогностическую ценность сканирования технеция-99m-МАА или продукта QuiremScout™, наконечник катетера во время инъекции какого-либо из суррогатных маркеров рекомендуется поместить в точно такое же анатомическое положение, из которого будет вводиться продукт QuiremSpheres™.

Процент шунтирования легких L [%] рассчитывается по следующей формуле:

$$L[\%] = \frac{\text{общее количество в легких}}{\text{общее количество в легких} + \text{количество в печени}} \times 100$$

Где количества относятся к количествам согласно ОФЭКТ-КТ или планарной сцинтиграфии, измеренным на изображениях в соответствующих изучаемых областях.

Поглощенную дозу гольмия-166 в легких можно спрогнозировать на основании измеренного шунта легких L [%], значения активности A гольмия-166 [МБк], подлежащего введению, и массы легких M_{lung} [кг]

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

Масса легочной ткани M_{lung} [кг] может быть рассчитана с использованием индивидуальной плотности легочной ткани пациента и объема легких на основании КТ, или может быть оценена как 1 кг.

5.5 ПОДГОТОВКА И ВЫПОЛНЕНИЕ ПРОЦЕДУРЫ ИМПЛАНТАЦИИ

Настоятельно рекомендуется использовать для процедуры введения QuiremSpheres™ следующие принадлежности:

- Комплект для введения QuiremSpheres™ (QS-D001)
- Пользовательский комплект QuiremSpheres™ (QS-C001)

Расширенное и иллюстрированное описание подготовки и выполнения процедуры введения продукта QuiremSpheres™ см. в инструкции по применению пользовательского комплекта QuiremSpheres™ (номер документа MAN-1101-16-01) и комплекта для введения (номер документа LS-1109-001). Перед использованием продукта следует полностью прочитать и понять эти инструкции.

Трансартериальная имплантация

Для трансартериальной имплантации продукта QuiremSpheres™ катетер вводят через бедренную или лучевую артерию под рентгеновским контролем. Эту процедуру должен выполнять только прошедший обучение интервенционный рентгенолог.

Регулярно проверяйте наконечник катетера, чтобы убедиться, что он остается в запланированном положении на протяжении всей процедуры введения. Трансартериальный катетер может быть введен в ветви печеночной артерии, чтобы снизить риск обратного тока продукта QuiremSpheres™ в небольшие артерии, питающие, например, кишечник.

После того, как катетер был правильно установлен и подключен к комплекту для введения QuiremSpheres™, процедура введения продукта QuiremSpheres™ будет выглядеть следующим образом:

- Катетер печеночной артерии следует разместить в артерии, снабжающей кровью печень, чтобы требуемая область печени была надлежащим образом перфузирована.
- Малые артерии, которые проходят от общей печеночной артерии (а иногда даже от правой или левой печеночных артерий) до желудка и двенадцатиперстной кишки, могут быть блокированы спиралью во избежание внепеченочного осаждения в желудке и двенадцатиперстной кишке.
- Рекомендуется использовать катетер с внутренним диаметром не менее 0,65 мм. Если используется катетер меньшего диаметра, во время введения QuiremSpheres™ может произойти окклюзия.
- Введение QuiremSpheres™ должно производиться в печеночную артерию **медленно (< 5 мл в минуту)** и с использованием физиологического раствора (0,9%), чтобы предотвратить обратный ток микросфер в печеночную артерию и попадание внутрь поджелудочной железы, желудка и/или других органов. Во время процедуры введения катетер следует регулярно промывать физиологическим раствором (0,9%), чтобы предотвратить закупорку.

Предостережение. QuiremSpheres™ следует вводить медленно, со скоростью не более 5 мл в минуту. Быстрое введение может вызвать обратный ток продукта в печеночную артерию и в другие органы.

Предостережение. Во время введения следует периодически проверять стаз кровотока и потенциальный обратный ток микросфер путем введения контрастного вещества, чтобы предотвратить непреднамеренное введение микросфер.

После завершения процедуры введения катетер можно извлечь.

Размещение катетера под радиологическим контролем

Врач-рентгенолог должен быть ознакомлен с часто встречающимися артериальными аномалиями кровоснабжения печени и области от печени до кишечника. Следует приложить все усилия для введения микросфер QuiremSpheres™ в печеночные артерии таким образом, чтобы излучение попадало только в целевую область в печени. Если опухоли ограничены одной долей, катетер можно выборочно ввести в долевую артерию, питающую целевую долю, тем самым щадя здоровую долю.

Важно, чтобы продукт QuiremSpheres™ не вводился в другие органы, в частности поджелудочную железу, желудок или двенадцатиперстную кишку. Для предотвращения ввода продукта QuiremSpheres™ в двенадцатиперстную кишку и желудок катетер следует разместить значительно дистально к желудочно-дуоденальной артерии (ЖДА) и любой другой артерии, которая питающей кровью кишечник. Если существует какая-либо возможность прохождения QuiremSpheres™ через ЖДА, имплантация не должна продолжаться. Возможно, будет предпочтительно блокировать ЖДА внутрипросветной спиралью или другими способами, чтобы предотвратить попадание QuiremSpheres™ в двенадцатиперстную кишку.

Примечание. Практически все осложнения от продукта QuiremSpheres™ возникают в результате непреднамеренного введения QuiremSpheres™ в мелкие кровеносные сосуды, ведущие к поджелудочной железе, желудку или двенадцатиперстной кишке, или непреднамеренного введения в саму печень (а именно высокая доза, поглощенная неопухоловой тканью печени).

Рекомендуется провести ОФЭКТ/КТ верхней части брюшной полости после лечения для проверки внутрипеченочного распределения и внепеченочного осаждения введенных микросфер.

6. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Микросфера QuiremSpheres™ противопоказаны к применению у пациентов, у которых:

- прогнозируемая доза в легких превышает 30 Гр за один сеанс терапии;
- ранее была проведена наружная лучевая терапия печени;
- имеется асцит или клиническая печеночная недостаточность;
- недостаточная функция печени;
- значительно отклоняющиеся от нормы синтетические и экскреторные функциональные тесты печени (ФТП);
- первичная ангиограмма, демонстрирующая аномальную сосудистую анатомию, которая может привести к значительному обратному току крови из печеночной артерии в желудок, поджелудочную железу или кишечник;
- проводилось лечение капецитабином в течение двух месяцев до начала терапии или будет проводиться лечение капецитабином в любое время после терапии продуктом QuiremSpheres™;
- полный тромбоз главной портальной вены;
- недостаточная функция почек;
- некорректируемое внепеченочное осаждение. Приемлемым является осаждение активного продукта в серповидной связке печени, портальных лимфатических узлах и желчном пузыре.

7. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

1. Непреднамеренное введение продукта QuiremSpheres™ в желудочно-кишечный тракт или поджелудочную железу приведет к острой боли в животе, острому панкреатиту или пептической язве.
2. Высокий уровень вводимой радиации и/или избыточное шунтирование легких (> 30 Гр за один сеанс) может привести к лучевому пневмониту.
3. Чрезмерное облучение нормальной паренхимы печени может привести к заболеванию печени, вызванному радиоэмболизацией (REILD).
4. Непреднамеренное введение продукта QuiremSpheres™ в желчный пузырь может привести к холециститу.
5. Перед лечением продуктом QuiremSpheres™ пациент должен восстановиться от любых серьезных хирургических вмешательств.

8. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Только клинический персонал, прошедший обучение в рамках программы обучения QuiremSpheres™, может заказывать продукт QuiremSpheres™, обращаться с ним или имплантировать микросферы QuiremSpheres™.
- Безопасность и эффективность данного устройства у беременных женщин, кормящих матерей или детей не установлены.
- Этот продукт радиоактивен. При обращении с данным устройством необходимо соблюдать местные нормативные требования.
- У некоторых пациентов после лечения может развиться гастрит. Препараты, блокирующие желудочную кислоту, можно использовать за день до имплантации QuiremSpheres™ и продолжать применение по мере необходимости для сокращения желудочных осложнений.
- Пациенты могут испытывать боль в животе сразу после введения QuiremSpheres™, и может потребоваться облегчить боль.

9. НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Частыми неблагоприятными явлениями после приема продукта QuiremSpheres™ являются усталость, тошнота и рвота, боль в животе, лихорадка, легкие и умеренные отклонения от нормы результатов тестов функции печени.

Потенциальные серьезные неблагоприятные явления, связанные с интенсивной радиацией

1. **Острый панкреатит** – вызывает внезапную сильную боль в животе. Выполните проверку с помощью ОФЭКТ-визуализации брюшной полости и теста на сывороточную амилазу.
2. **Острый гастрит** – вызывает боль в животе. Выполните проверку с помощью стандартных методов диагностики язв желудка.
3. **Острый холецистит** – вызывает сильную боль в верхней части живота и может потребовать холецистэктомии для разрешения. Выполните проверку с помощью соответствующих визуализационных исследований.
4. **Лучевой гепатит** – вызывает необъяснимое прогрессирующее ухудшение функции печени. Выполните проверку с помощью чрескожной толстоигольной биопсии печени.
5. **Лучевой пневмонит** – вызывает избыточный непродуктивный кашель. Выполните проверку на наличие пневмонита с помощью рентгенографии или КТ легких с высоким разрешением.

10. РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Процедура подготовки и введения должна рассматриваться как потенциально серьезная радиационная опасность для клинического персонала. Следует соблюдать нормативные и местные рекомендации по обращению с радиационными материалами, касающиеся подготовки, введения микросфер, утилизации отходов и ухода после имплантации.

Следует всегда принимать во внимание принципы радиационной гигиены (ALARA). Вкратце это означает, что доза облучения для клинического персонала, медсестринского персонала и непреднамеренная доза облучения для пациента должны быть «настолько низкими, насколько это разумно достижимо», учитывая следующие аспекты:

- **ВРЕМЯ** – Минимизируйте время воздействия
- **РАССТОЯНИЕ** – Увеличьте расстояние между источником излучения и конечностями тела/телом в максимально возможной степени
- **ЭКРАНИРОВАНИЕ** – Примите соответствующие меры для экранирования

ПРИЛОЖЕНИЕ I – ИЗМЕРЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ

Значения мощности дозы измеряли на расстоянии 1,0 м от брюшной полости пациентов (n=3) с имплантированными микросферами гольмия-166 с активностью, связанной с рекомендуемой средней поглощенной дозой для всей печени 60 Гр.

Результаты измерений представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Значения мощности дозы на расстоянии 1,0 м от пациентов, получавших терапию, через t = 0, 6, 24 и 48 часов после терапии.

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II – ПОПРАВКА НА РАСПАД

Физический период полураспада гольмия-166 составляет 26,8 часа. Для расчета активности продукта QuiremSpheres™ в любой момент времени после контрольного умножают контрольную активность на соответствующий коэффициент распада, указанный в таблице 3.

Предостережение. Контрольное время должно быть указано по местному времени пользователя перед коррекцией на распад.

Таблица 3 – Коэффициенты распада для микросфер QuiremSpheres™

Часов	Коэффициент распада	Часов	Коэффициент распада
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 день)	0,289
7	0,834	72 (3 день)	0,155
8	0,813	96 (4 день)	0,083

ПРИЛОЖЕНИЕ III – УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ НА УПАКОВКЕ И ЭТИКЕТКАХ



Производитель



Дата изготовления



Серийный номер



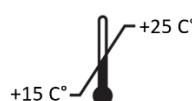
Срок годности



Не использовать повторно



Обратитесь к инструкции по применению



Температурное ограничение



Осторожно, содержит радиоактивное вещество



Стерилизовано с использованием методов асептической обработки

EU CAL UTC



Европейское время калибровки в формате UTC

Этой стороной вверх



Европейское соответствие