

QuiremSpheres® Poz. 1. Mikrosferos radioembolizacijai su Holmium-166 (Ho-166);

CE 0344

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

1. APRAŠYMAS

✓ „QuiremSpheres“® sudaro biologiškai suderinamos poli-L-laktinės rūgšties (PLLA) mikrosferos, kurių sudėtyje yra holmio-166. Vidutinis mikrosferų skersmuo – 30 mikrometrų (97 % jų yra nuo 15 iki 60 mikrometrų). Holmis-166 yra didelės energijos beta spinduliuotės izotopas, skirtas terapiniam naudojimui. 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 % spinduliuotės išsiskiria per pirmąsias 4 dienas po implantacijos procedūros. Suplanuotu gydymo momentu kiekvienos mikrosferos aktyvumas yra maždaug 240–375 Bq. „QuiremSpheres“® yra nuolatinis implantas.

✓ „QuiremSpheres“® tiekiamas kaip pacientui būdinga dozė atskirame uždengtame V flakone. Išsami informacija apie kalibravimo datą, kalibravimo veiksmus ir galiojimo terminą nurodyta pakuotės 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“®, patikrinkite, ar nepažeista pakuotė. Jeigu V flakonas arba pakuotė pažeisti, gaminio nenaudokite. „QuiremSpheres“® skirta naudoti tik vienam pacientui. Pakartotinai nesterilizuokite gaminio ir jo nenaudokite pasibaigus galiojimo laikui, kuris nurodytas etiketėje.

✓ Prieš naudodami „QuiremSpheres“® patikrinkite gautų flakonų aktyvumą naudodamiesi sukalibruotu šulinėliu – kamera arba dozimetru.

„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 arba SPECT tyrimus.

2. NAUDOJIMO PASKIRTIS

„QuiremSpheres“® skirtas implantuoti į kepenų navikus, įleidžiant pro kepenų arteriją.

3. NAUDOJIMO INDIKACIJOS

„QuiremSpheres“® skirtas neoperabiliems kepenų navikams gydyti.

✓ 4. PRIEDAI

Priedai, kurie gali būti naudojami implantavimo procedūrai:

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

5. NAUDOJIMO INSTRUKCIJOS

5.1 PACIENTŲ ATRANKA IR IŠTYRIMAS PRIEŠ GYDYMĄ

Gydymas „QuiremSpheres“® gali būti taikomas pacientams su neoperabiliiais kepenų navikais. Atrenkant pacientą, kuris bus gydomas „QuiremSpheres“®, turi būti priimtas medicininis sprendimas, kad naviko kontrolė kepenyse bus naudinga pacientui ir kad pacientas gavo visą galimą chirurginį gydymą.

Prieš gydymą „QuiremSpheres“® atliekami tyrimai

Prieš gydymą turėtų būti atlikti šie tyrimai:

- Kepenų angiograma kepenų arterijų anatomijai nustatyti.
- Branduolinės medicinos protrūkinis skenavimas (intrahepatinis technecio-99m MAA arba kito surogatinio žymens skenavimas) plaučių šuntui nustatyti. Tai atliekama naudojant kepenų arterijos kateterį.
- Kepenų funkcijos serologiniai tyrimai kepenų funkcijos pažeidimų dydžiui nustatyti.

5.2 SPINDULIUOTĖS DOZIMETRIJA

Rekomenduojama vidutinė visoms kepenims skirta dozė yra 60 Gy. Dėl netolygaus „QuiremSpheres“® pasiskirstymo navikiniuose ir normaliuose kepenų audiniuose santykinai didesnė spinduliuotės dozė tenka navikiniams audiniams.

5.3 INDIVIDUALIOS DOZĖS APSKAIČIAVIMAS

Holmio-166 spinduliuotės kiekis (A), išreikštas [MBq], kuris turėtų būti suleistas pacientui, kad būtų pasiekta bendra kepenų dozė LD , išreikšta [Gy], apskaičiuojamas pagal tokią formulę:

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

Čia LW yra kepenų, kurios bus gydomos, svoris [kg]. Kepenų svoris nustatomas pagal KT arba MR vaizdus.

Naudojant rekomenduojamą vidutinę visų kepenų absorbuojamą 60 Gy ($LD = 60$ Gy) dozę, pirmiau nurodytą formulę galima supaprastinti:

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

Jei šį bendrą aktyvumą (A) planuojama pasiekti tolimuosiuose segmentuose atskirais skyrimais, vienam segmentui reikalingas aktyvumas (A_i) turėtų būti apskaičiuojamas pagal šią formulę:

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

Čia W_i yra tam tikro segmento svoris, apskaičiuotas pagal KT arba MR vaizdus, LW ir (A) yra pirmiau minėti kepenų svoris ir bendras reikalingas aktyvumas.

Visų segmentų aktyvumo suma visada turi būti lygi bendram pacientui skiriamam aktyvumui (A).

5.4 PLAUCHIŲ ŠUNTO MATAVIMO BŪDAS

Naudojant technecio-99m MAA (makroagreguotasis albuminas) skenavimą plaučių šuntui įvertinti, reikia atsižvelgti į toliau nurodytus dalykus. Technecio-99m MAA, kurio aktyvumas yra 150 MBq (4 mCi), įleidžiamas per kateterį į kepenų arteriją. Technecio-99m MAA pasiskirstymas įvertinamas SPECT / KT arba planariaja scintigrafija. Toliau pateikta formulė naudojama nustatyti daliai, kuri

pro kepenis patenka į plaučius (plaučių šunto dalis). Be to, reikia įvertinti visą ne kepenyse likusį kiekį ir technecio-99m-MAA pasiskirstymą kepenyse tarp navikinių ir normalių kepenų audinių.

Norint optimizuoti prognozuojamą technecio-99m-MAA skenavimo vertę suleidžiant technecio-99m-MAA, kateterio antgalį rekomenduojama laikyti visiškai toje pačioje anatomicinėje vietoje, iš kurios bus suleista „QuiremSpheres“®.

Dominančios sritys apibrėžiamos ties visu plaučių ir kepenų plotu. Plaučių šuntavimo santykis (L) apskaičiuojamas pagal tokią formulę:

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

Prognozuojamoji holmio-166 plaučių absorbuota dozė

Holmio-166 plaučių absorbuojamą dozę galima prognozuoti / vertinti pagal technecio-99m MAA plaučių šuntą (L), skirtiną holmio-166 aktyvumo (A) kiekį ir plaučių masę ($M_{\text{plaučių}}$)

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

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

Dėl plaučių šunto plaučių dozė neturėtų viršyti 30 Gy per vieną procedūrą.

1 lentelė. **Paciento tinkamumas pagal prognozuojamą vidutinę plaučių absorbuojamą dozę.**

Prognozuojamoji plaučių dozė (pagal Tech-99m-MAA skenavimą)	Rekomendacija
>30 Gy	Nenaudokite „QuiremSpheres“®

5.5 PASIRUOŠIMAS IMPLANTAVIMO PROCEDŪRAI IR JOS VYKDYMAS

Atliekant „QuiremSpheres“® implantavimo procedūrą primygtinai rekomenduojama naudoti šiuos priedus::

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

Išplėstinį ir iliustruotą pasiruošimo „QuiremSpheres“® skyrimo procedūrai ir jos vykdymo aprašymą galima rasti „QuiremSpheres®Customer Kit“ ir „Delivery Set“ dokumentacijoje (dokumento numeris MAN-1101-16-01). 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 implantavimo procedūrą periodiškai tikrinkite, ar kateterio antgalis lieka planuotoje padėtyje. Transarterinį kateterį galima įstumti į kepenų arterijos šakas, siekiant sumažinti „QuiremSpheres“® grįžtamojo srauto į mažąsias arterijas, maitinančias, pavyzdžiui, virškinamąjį traktą, riziką.

Tinkamai nustačius kateterį ir jį prijungus prie „QuiremSpheres“[®] suleidimo komplekto, „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 dvylikapirštę žarną galima perrišti, siekiant išvengti perėjimo iš kepenų į skrandį ir dvylikapirštę žarną.
- Patartina naudoti 0,8 mm vidinio skersmens kateterį. Naudojamas mažesnio skersmens kateteris gali užsikimšti „QuiremSpheres“[®] leidimo metu.
- „QuiremSpheres“[®] suleisti reikia ***lėtai (< 5 ml per minutę)***, 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 reguliariai skalauti fiziologiniu tirpalu (0,9 %), kad neužsikimštų.

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 nesustojusi kraujo tėkmė ir nėra galimo grįžtamojo mikrosferų srauto; tai atliekama suleidžiant kontrastinės medžiagos.

Baigus suleidimo procedūrą, kateterį galima ištraukti.

Radiologinis kateterio įstūmimas

Radiologas turi būti susipažinęs su dažniais arterijų, kuriomis kraujas patenka į kepenis ir iš kepenų į skrandį, nukrypimais nuo normos. Reikia imtis visų priemonių, kad „QuiremSpheres“[®] mikrosferos būtų suleistos į kepenų arteriją taip, kad spinduliuotė veiktų tik tikslinę kepenų sritį. Jeigu navikai apsiriboja viena skiltimi, kateterį galima įstumti selektyviai į skiltinę arteriją, krauju aprūpinančią tą skiltį, apsaugant sveiką skiltį.

Būtina užtikrinti, kad „QuiremSpheres“[®] nepatektų į kitus organus, pavyzdžiui, į kasą, skrandį ar dvylikapirštę žarną. Siekiant išvengti „QuiremSpheres“[®] patekimo į dvylikapirštę žarną ir skrandį, kateterį reikia įstumti toliau nuo skrandžio–dvylikapirštės žarnos arterijos (SDA) ir bet kurios kitos arterijos, aprūpinančios krauju virškinamąjį traktą. Jei yra galimybė, kad „QuiremSpheres“[®] pateks į SDA, implantaciją reikia nutraukti. Siekiant neleisti „QuiremSpheres“[®] patekti į dvylikapirštę žarną, gali būti pasirinkta blokuoti SDA naudojant intraluminalinę spiralę ar kitą priemonę.

Pastaba. Iš esmės visos „QuiremSpheres“[®] sukeltos komplikacijos yra susijusios su nepageidaujamu „QuiremSpheres“[®] patekimu į mažąsias kraujagysles, aprūpinančias krauju kasą, skrandį arba dvylikapirštę 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 tyrimą.

6. KONTRAINDIKACIJOS

„QuiremSpheres“[®] mikrosferos kontraindikuotinos pacientams, kuriems:

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

7. ĮSPĖJIMAI

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

8. ATSARGUMO PRIEMONĖS

- Užsakyti, naudoti ar implantuoti „QuiremSpheres“[®] mikrosferas gali tik „QuiremSpheres“[®] mokymų programą išklaušęs klinikinis darbuotojas.
- Šios priemonės saugumas ir veiksmingumas nėščioms, žindančioms moterims arba vaikams nenustatyti.
- Šis gaminytis 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 iškart po „QuiremSpheres“[®] suleidimo gali pasireikšti pilvo skausmai, todėl gali prireikti nuskausminamųjų.

9. NEPAGEIDAUJAMAS POVEIKIS

Dažni nepageidaujami reiškiniai po „QuiremSpheres“[®] suleidimo 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 kiekio 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 prireikti 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 spinduliuotės pavojų klinikiniam personalui. Būtina laikytis teisės 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 klinikiniam, slaugančiam personalui ir netyčinė dozės ekspozicija pacientui turi būti kiek įmanoma mažesnė, atkreipiant dėmesį į šiuos aspektus:

- **TRUKMĘ** – Sutrumpinkite poveikio trukmę
 - **ATSTUMĄ** – Kuo labiau padidinkite atstumą tarp spinduliuotės šaltinio ir kūno / kūno galūnių
 - **EKRANAVIMAS** – Naudokite atitinkamas apsaugos priemones
- Apsaugos**

I PRIEDAS. POVEIKIO PO IMPLANTACIJOS MATAVIMAS

Dozės greitis matuotas 1,0 m atstumu nuo pacientų pilvo (n=3), jiems implantavus holmį (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} (μSv/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 koeficiento, nurodyto 3 lentelėje.

Dėmesio! Prieš koreguojant skilimą atskaitinis laikas turi būti naudotojo vietos 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



Pagaminimo data



Serijos numeris



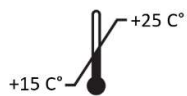
Tinka naudoti iki



Nenaudoti pakartotinai



Žr. naudojimo instrukcijas



Temperatūros ribos



Dėmesio, sudėtyje yra radioaktyviųjų medžiagų



Sterilu. Naudoti aseptiniai apdorojimo būdai

EU CAL UTC

Europos kalibravimo laikas UTC



Šia puse į viršų



Atitinka Europos standartus

