



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



## QuiremSpheres®



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 within the liver will result in patient benefit and that the patient has received all available surgical treatments.

#### Patient Tests Before Treatment with QuiremSpheres®

The following tests are recommended to be performed before treatment:

- A hepatic angiogram to establish arterial anatomy of the liver.
- A nuclear medicine break-through scan based on QuiremScout®, Technetium-99m MAA (Macro-Aggregated Albumin) or other surrogate marker to predict the lung dose, any extrahepatic deposition, as well as the intrahepatic distribution between tumour and non-tumour liver tissue. This is performed through the hepatic artery catheter.
- Serologic tests of liver function to determine the extent of liver function damage.

#### 5.2 RADIATION DOSIMETRY

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

### 5.3 CALCULATION OF INDIVIDUAL DOSE

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

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

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

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

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

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

$$A_i[\text{MBq}] = 3781 [\text{MBq/kg}] \times LW_i[\text{kg}]$$

where  $LW_i$  is the weight of the specific segment.

### 5.4 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.

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

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

The Holmium-166 lung absorbed dose can be predicted based on the measured lung shunt ( $L$ ), the amount of Holmium-166 activity ( $A$ ) to be administered and the mass of the lungs ( $M_{lung}$ )

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

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

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

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

Predicted lung dose	Recommendation
>30 Gy	Do not use QuiremSpheres®

### 5.5 PREPARING AND EXECUTING THE IMPLANTATION PROCEDURE

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

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

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

#### Transarterial Implantation

For transarterial implantation of QuiremSpheres® a catheter is inserted either via the femoral or the radial artery under x-ray guidance. This should only be performed by a trained interventional radiologist. Routinely check the catheter tip to ensure it remains in the planned position throughout the 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:

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

## 7. WARNINGS

1. Inadvertent delivery of QuiremSpheres® to the gastrointestinal tract or pancreas will cause acute abdominal pain, acute pancreatitis or peptic ulceration.
2. High levels of 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

### 3.11

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

The results of the measurements are presented in Table 2.

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

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

## APPENDIX II – CORRECTION FOR DECAY

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

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

**Table 3 – Decay factors of QuiremSpheres® microspheres**

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

## APPENDIX III – EXPLANATION OF SYMBOLS ON PACKAGING AND LABELING



Manufacturer



Date of manufacture



Serial Number



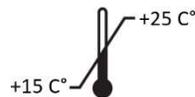
Use by date



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

**QuiremSpheres®**



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) gelagert werden.

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

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

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

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

## 2. VERWENDUNGSZWECK

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

## 3. ANWENDUNGSGEBIETE

QuiremSpheres® sind für die Behandlung inoperabler Lebertumoren bestimmt.

## 4. ZUBEHÖR

Für die Implantation kann das folgende Zubehör verwendet werden:

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

## 5. GEBRAUCHSANWEISUNG

### 5.1 AUSWAHL DER PATIENTEN UND PRÄTHERAPEUTISCHE TESTS

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

#### Patiententests vor einer Behandlung mit QuiremSpheres®

Vor der Behandlung wird die Durchführung folgender Tests empfohlen:

- Ein Leberangiogramm zur Ermittlung der konkreten Anatomie der Leberarterien.
- Nuklearmedizinischer Breakthrough-Scan auf der Basis von QuiremScout®, Technetium-99m MAA (Macro-Aggregated Albumin) oder anderem Surrogatmarker zur Prognostizierung der Lungendosis, etwaiger extrahepatischer Ablagerungen sowie der intrahepatischen Verteilung zwischen Tumor- und normalem Lebergewebe. Dies wird mittels Leberarterienkatheter durchgeführt.
- Serologische Leberfunktionstests zur Bestimmung des Ausmaßes einer Leberfunktionsschädigung.

### 5.2 BESTRAHLUNGSDOSIMETRIE

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

QuiremSpheres®



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

## ✓ 1. APRAŠYMAS

✓ 2.2 ; 3.6  
2.1, 3.1 ✓  
2.3, 3.7 QuiremSpheres® sudaro biologiškai suderinamos poli-L-pieno rūgšties (PLLA) mikrosferos, kurių sudėtyje yra holmio 166. Vidutinis mikrosferų skersmuo – nuo 25 iki 35 mikrometrų. 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.

2.8 QuiremSpheres® tiekiamas kaip pacientui būdinga dozė atskirame uždengtame V flakone. Išsami informacija apie veiksmus atskaitiniu laiku ir galiojimo terminą nurodyta pakuotės etiketėse. Kiekvienas V flakonas tiekiamas švinišėje 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)). ✓ 2.5, 3.3

2.7 ✓ 3.11 **Dėmesio!** Gavę „QuiremSpheres®“, patikrinkite, ar nepažeista pakuotė. Jeigu V flakonas arba pakuotė pažeisti, gaminio nenaudokite. „QuiremSpheres®“ skirta naudoti tik vienam pacientui. Gaminio pakartotinai nesterilizuokite ir jo nenaudokite pasibaigus galiojimo laikui, kuris nurodytas etiketėje.

✓ Prieš naudodami „QuiremSpheres®“ naudodamiesi sukalibruotu šulinėliu- kamera arba dozimetru patikrinkite 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 skirtumą, navikinių ir normalių kepenų audinių gyslingumo santykio ir naviko dydžio.

„QuiremSpheres®“ mikrosferas *in vivo* galima pamatyti atliekant MRT ir (arba) SPECT tyrimus. ✓ 2.4 ; 3.9

## 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

Gydymas „QuiremSpheres®“ gali būti taikomas pacientams, turintiems neoperabilių kepenų navikų. Atrenkant pacientą, kuris bus gydomas „QuiremSpheres®“, turi būti priimtas medicininis sprendimas, kad naviko kontrolė kepenyse bus naudinga pacientui ir kad pacientas gaus 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 naudojant „QuiremScout®“, technecij 99m MAA (makroagreguotasis albuminas) arba kitą surogatinį žymenį plaučių dozei, visam ne kepenyse likusiam kiekiui bei pasiskirstymui kepenyse tarp navikinių ir normalių kepenų audinių prognozuoti. 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 siekiant pasiekti bendrą kepenų dozę  $LD$ , išreikštą 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, tikslinis svoris [kg]. Kepenų tikslinis 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 suleidimais, vienam segmentui reikalingas aktyvumas ( $A_i$ ) turėtų būti apskaičiuojamas pagal tą pačią formulę:

$$A_i[\text{MBq}] = 3781 [\text{MBq/kg}] \times LW_i[\text{kg}]$$

Čia  $LW_i$  yra tam tikro segmento svoris.

### 5.4 PLAUČIŲ DOZĖS PROGNOZAVIMO BŪDAS

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

Norint optimizuoti prognozuojamą technecio 99m-MAA arba „QuiremScout“<sup>®</sup> skenavimo vertę suleidžiant bet kurio surogatinio žymens, kateterio antgalį rekomenduojama laikyti visiškai toje pačioje anatomicinėje vietoje, iš kurios bus suleista „QuiremSpheres“<sup>®</sup>.

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

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

Holmio 166 plaučių absorbuojamą dozę galima prognozuoti pagal išmatuotą plaučių šuntą ( $L$ ), skirtingą 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	Rekomendacija
>30 Gy	Nenaudokite „QuiremSpheres“ <sup>®</sup>

### 5.5 PASIRUOŠIMAS IMPLANTAVIMO PROCEDŪRAI IR JOS VYKDYMAS

Atliekant „QuiremSpheres“<sup>®</sup> suleidimo procedūrą primygtinai rekomenduojama naudoti šiuos priedus:

- QuiremSpheres<sup>®</sup> suleidimo rinkinį (QS-D001)
- QuiremSpheres<sup>®</sup> kliento rinkinį (QS-C001)

Išplėstinį ir iliustruotą pasiruošimo „QuiremSpheres“<sup>®</sup> skyrimo procedūrai ir jos vykdymo aprašymą galima rasti „QuiremSpheres“<sup>®</sup> kliento ir suleidimo rinkinių dokumentacijoje (dokumento numeris MAN-1101-16-01). Prieš naudojant būtina perskaityti ir suprasti visas šias instrukcijas.

#### **Transarterinė implantacija**

Atliekant transarterinę „QuiremSpheres“<sup>®</sup> implantaciją, kateteris įvedamas 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 įvesti į kepenų arterijos šakas, siekiant sumažinti „QuiremSpheres“<sup>®</sup> grįžtamojo srauto į mažąsias arterijas, maitinančias, pavyzdžiui, virškinamąjį traktą, riziką.

Tinkamai nustačius kateterį ir jį prijungus prie „QuiremSpheres“<sup>®</sup> suleidimo rinkinio, „QuiremSpheres“<sup>®</sup> suleidimo procedūra yra tokia:

- Kepenų arterijos kateteris turi būti įvedamas 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 0,65 mm vidinio skersmens kateterį. Naudojamas mažesnio skersmens kateteris gali užsikimšti „QuiremSpheres“<sup>®</sup> suleidimo metu.
- „QuiremSpheres“<sup>®</sup> 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“<sup>®</sup> 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 nesustojsi kraujo tėkmė ir nėra galimo grįžtamojo mikrosferų srauto; tai atliekama suleidžiant kontrastinės medžiagos.

Baigus suleidimo procedūrą, kateterį galima ištraukti.

#### Radiologinis kateterio įvedimas

Radiologas turi būti susipažinęs su dažniais arterijų, kuriomis kraujas patenka į kepenis ir iš kepenų į skrandį, nukrypimais nuo normos. Turi būti dedamos visos pastangos, kad „QuiremSpheres“<sup>®</sup> mikrosferos būtų suleistos į kepenų arteriją taip, kad spinduliuotė veiktų tik tikslinę kepenų sritį. Jeigu navikai apsiriboja viena skiltimi, kateterį galima įvesti selektyviai į skiltinę arteriją, krauju aprūpinančią tą skiltį, apsaugant sveiką skiltį.

Būtina užtikrinti, kad „QuiremSpheres“<sup>®</sup> nepatektų į kitus organus, pavyzdžiui, į kasą, skrandį ar dvylikapirštę žarną. Kad „QuiremSpheres“<sup>®</sup> nepatektų į dvylikapirštę žarną ir skrandį, kateterį reikia įvesti toliau nuo skrandžio–dvylikapirštės žarnos arterijos (SDA) ir bet kurios kitos arterijos, aprūpinančios krauju virškinamąjį traktą. Jei yra galimybė, kad „QuiremSpheres“<sup>®</sup> pateks į SDA, implantaciją reikia nutraukti. Siekiant neleisti „QuiremSpheres“<sup>®</sup> patekti į dvylikapirštę žarną, gali būti pasirinkta galimybė blokuoti SDA naudojant intraluminalinę spiralę ar kitos priemonės.

**Pastaba.** Iš esmės visos „QuiremSpheres“<sup>®</sup> sukeltos komplikacijos yra susijusios su nepageidaujamu „QuiremSpheres“<sup>®</sup> 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 / KT tyrimą.

## 6. KONTRAINDIKACIJOS

„QuiremSpheres“<sup>®</sup> 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 pradžios laikotarpiu buvo taikytas gydymas kapecitabinu arba bus taikomas gydymas kapecitabinu bet kuriuo metu, suleidus „QuiremSpheres“<sup>®</sup>.
- 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“<sup>®</sup> suleidimas į virškinamąjį traktą arba kasą sukels ūminį pilvo skausmą, ūminį pankreatitą arba peptinę opa.
2. Dideli suleistos 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) priežastis.
4. Negrįžtamas „QuiremSpheres“<sup>®</sup> patekimas į tulžies pūslę gali sukelti cholecistitą.
5. Prieš skiriant gydymą „QuiremSpheres“<sup>®</sup>, pacientas turi būti pasveikęs po didžiųjų chirurginių operacijų.

## 8. ATSARGUMO PRIEMONĖS

- Užsakyti, naudoti ar implantuoti „QuiremSpheres“<sup>®</sup> mikrosferas gali tik „QuiremSpheres“<sup>®</sup> mokymų programą išklausęs 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“<sup>®</sup> implantaciją ir, jeigu reikia, po jos galima skirti skrandžio rūgštis blokuojančių vaistinių preparatų.
- Daugeliui pacientų suleidus „QuiremSpheres“<sup>®</sup> gali iš karto pasireikšti pilvo skausmai, todėl gali prireikti nuskausminamųjų.

## 9. NEPAGEIDAUJAMAS POVEIKIS

Dažni nepageidaujami reiškiniai suleidus „QuiremSpheres“<sup>®</sup> 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:

- |                     |   |   |
|---------------------|---|---|
| • <b>TRUKMĘ</b>     | – | Sutrumpinkite poveikio trukmę   |
| • <b>ATSTUMĄ</b>    | – | Kuo labiau padidinkite atstumą tarp spinduliuotės šaltinio ir kūno / kūno galūnių |
| • <b>EKRANAVIMĄ</b> | – | Naudokite atitinkamas apsaugos priemones  |

## I PRIEDAS. POVEIKIO PO IMPLANTACIJOS MATAVIMAS

2.7 3.11

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 $\dot{D}$ ( $\mu\text{Sv/h}$ )	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“<sup>®</sup> 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“<sup>®</sup> 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



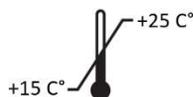
Tinka naudoti iki



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