

# QuiremSpheres™

## Holmium-166 Microspheres

**REF** QS-V001

<b>EN</b> - Instructions for use	3
<b>CZ</b> - Návod k použití	9
<b>DA</b> - Brugervejledning	15
<b>DE</b> - Gebrauchsanweisung	22
<b>ES</b> - Instrucciones de uso	29
<b>FI</b> - Käyttöohjeet	36
<b>FR</b> - Mode d'emploi	42
<b>HR</b> - Upute za uporabu	49
<b>HU</b> - Használati utasítás	55
<b>IT</b> - Istruzioni per l'uso	62
<b>KA</b> - გამოყენების ინსტრუქცია	69
<b>LT</b> - Naudojimo instrukcijos	77
<b>NL</b> - Gebruiksaanwijzing	83
<b>NO</b> - Bruksanvisning	90
<b>PL</b> - Instrukcja użytkowania	96
<b>PT</b> - Instruções de utilização	103
<b>RO</b> - Instrucțiuni de utilizare	110
<b>RU</b> - Инструкция по применению	117
<b>SK</b> - Návod na použitie	124
<b>SL</b> - Navodila za uporabo	131
<b>SR</b> - Uputstvo za upotrebu	137
<b>SV</b> - Bruksanvisning	144
<b>TR</b> - Kullanım talimatları	150

LC-80043 [09]





## 1. DEVICE DESCRIPTION

QuiremSpheres™ consists of poly-L-lactic acid (PLLA) microspheres that contain holmium-166 in a 2 mL suspension buffer. The microspheres have a mean diameter of 25-35 micrometres. 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 with an energy of 81 KeV (6.7%). The half-life of holmium-166 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 administered into the hepatic artery via a micro-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™ can be visualised in-vivo with MRI and/or SPECT.

## 2. INTENDED PURPOSE

QuiremSpheres™ is intended for implantation into hepatic tumours by delivery via the hepatic artery for the treatment of patients with unresectable liver tumours.

## 3. INTENDED USER

The intended user of QuiremSpheres™ includes nuclear medicine and interventional radiology professionals.

Only intended users and other clinical personnel who have completed the QuiremSpheres™ training programme are authorized to order, handle and/or implant QuiremSpheres™ Holmium-166 Microspheres.

## 4. INDICATIONS FOR USE

QuiremSpheres™ is indicated for the treatment of patients with unresectable liver tumours.

## 5. CLINICAL BENEFIT

Based on the available clinical data of QuiremSpheres™, the following benefits are identified:

- Disease control of unresectable liver tumours, resulting in progression-free and overall survival in line with state-of-the-art (patient benefit).
- Well-tolerated treatment in the intended patient population (patient benefit).
- A treatment with limited duration of side-effects (patient benefit).
- Symptomatic relief in patients with symptoms stemming from the tumour (patient benefit).
- Post-treatment verification through SPECT and MRI (user benefit).

## 6. SUMMARY OF SAFETY AND CLINICAL PERFORMANCE

For the summary of safety and clinical performance (SSCP), please visit <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> (BASIC UDI-DI: 8719266QS-V001ZV).

## 7. CONTRAINDICATIONS

QuiremSpheres™ is contraindicated in:

- patients who have a predicted lung dose exceeding 30 Gy in a single treatment.
- patients who have significantly abnormal synthetic and excretory liver function tests (LFTs).
- patients who have had previous external beam radiation therapy to the liver.
- patients who have complete main portal vein thrombosis.
- patients who have uncorrectable extrahepatic deposition of a surrogate marker. Deposition of activity in the falciform ligament, portal lymph nodes and gallbladder is accepted.
- patients who have inadequate kidney function.
- patients who are pregnant.
- children (<18 years).

## 8. ADVERSE EVENTS

Based on the finished clinical studies, the following adverse event profile for QuiremSpheres™ was established:

- Grade 1, 2 events that were observed after SIRT with QuiremSpheres™ in >10% of patients are: nausea, abdominal pain, fatigue, back pain, vomiting, edema limbs, paroxysmal atrial tachycardia, dyspnea, allergic (contrast) reaction, ascites, fever, dizziness.
- Grade 3, 4, 5 events that were observed after SIRT with QuiremSpheres™ in >1-10% of the patients are: hepatic failure, nausea, fatigue, ascites, upper gastrointestinal hemorrhage, thoracic pain, esophageal varices hemorrhage and gastric ulceration. Grade 3,4,5 events observed in >10% of patients are: abdominal pain.

- Grade 1, 2 laboratory events that were observed after SIRT with QuiremSpheres™ in >10% of patients are: y-glutamyl transferase increase, lymphocytopenia, aspartate aminotransferase increase, alkaline phosphatase increase, hyperglycaemia, total bilirubin increase, alanine aminotransferase increase, hyponatremia, anaemia / hemoglobin, thrombocytopenia, albumin decrease, lactate dehydrogenase increase, leucopenia, ammonia increase, INR increased, creatinine increase, hypokalaemia, erythrocytes, prolonged APTT.
- Grade 3, 4 laboratory events that were observed after SIRT with QuiremSpheres™ in >1-10% of the patients are: aspartate aminotransferase increase, alkaline phosphatase increase, hyperglycaemia, total bilirubin increase, alanine aminotransferase increase, hyponatraemia, anaemia / hemoglobin, thrombocytopenia, albumin decrease, lactate dehydrogenase increase.
- Grade 3, 4 laboratory events that were observed after SIRT with QuiremSpheres™ in >10% of the patients are: y-glutamyl transferase increase, lymphocytopenia.

#### Potential Serious Adverse Events Due to High Radiation:

- **Acute pancreatitis** ---- causes immediate severe abdominal pain. Verify by SPECT imaging of the abdomen and test for serum amylase.
- **Acute gastritis** ---- causes abdominal pain. Verify by standard methods to diagnose gastric ulceration.
- **Acute cholecystitis** ---- causes significant upper abdominal pain and may require cholecystectomy for resolution. Verify by appropriate imaging studies.
- **Other ulceration of the gastrointestinal (GI) tract** ---- causes abdominal pain. Verify by standard methods to diagnose ulceration.
- **Radiation hepatitis (REILD)** ---- causes unexplained progressive deterioration of liver function. Verify by transcutaneous core biopsy of the liver.
- **Radiation pneumonitis** ---- causes excessive non-productive cough. Verify by x-ray or HR pulmonary CT evidence of pneumonitis.

#### 9. WARNINGS

No warnings were identified.

#### 10. PRECAUTIONS

The following precautions are drawn attention to:

- Excessive radiation to the normal liver parenchyma may result in radioembolisation-induced liver disease (REILD), also known as radiation hepatitis.
- This product is radioactive. Local regulations must be followed when handling this device.

#### 11. CHEMICAL COMPOSITION

The microspheres contain poly (L-lactic acid), acetylacetone and holmium chloride. The aqueous suspension buffer contains sodium dihydrogen phosphate, di-sodium hydrogen phosphate, poloxamer 188 and water for injection.

#### 12. PREPARATION

##### 12.1. PATIENT SELECTION AND PRE-TREATMENT TESTS

Only patients with unresectable liver tumours may be considered for treatment with QuiremSpheres™. Patient selection for treatment with QuiremSpheres™ requires a medical opinion that treatment of tumour(s) within the liver will result in patient benefit and that the tumour(s) are unresectable.

It is recommended that the following patient tests are performed before treatment:

- A hepatic angiogram to establish arterial anatomy of the liver.
- Serologic tests of liver function to determine the extent of liver function damage.
- A kidney function test to determine the extent of kidney function.
- A nuclear medicine scan of an administered surrogate marker to predict the lung dose, intrahepatic dose and any extrahepatic deposition from the QuiremSpheres™ treatment.
  - As a surrogate marker, QuiremScout™ Holmium-166 microspheres or Technetium-99m MAA can be injected via a catheter into the hepatic artery.
  - To optimise the predictive value for this test, 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.
  - Do not place the catheter tip too close to a bifurcation or the arterial wall as this may introduce vortices that limit the predictive value of the surrogate marker.

*! Note ! The patient must recover from any major surgical operations before being treated with QuiremSpheres™.*

*! Note ! The potential effect of systemic-anti cancer agents on liver vascularisation and/or a potential radio-sensitising effect has not been evaluated in combination with QuiremSpheres™.*

*! Note ! Safety and effectiveness of this device in nursing mothers has not been established.*

## 12.2. DOSE PLANNING

As a general principle, the amount of QuiremSpheres™ radioactivity  $A$  [MBq] to achieve a radiation absorbed dose  $D$  [Gy] in a tissue with mass  $M$  [kg] is determined by the following formula:

$$A[\text{MBq}] = D[\text{Gy}] \times M[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}] \quad [1]$$

where  $M$  [kg] is determined by the volume  $V$  [L] and the density  $\rho$  [kg/L] of the tissue in the following way:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times \rho [\text{kg/L}] \quad [2]$$

The density  $\rho$  [kg/L] that can be used for determining  $M$  [kg] of liver tissue (both normal and tumorous) is 1.06 kg/L.

The radioactivity to be administered for a patient treatment can be calculated based on the liver volume to be treated (Section 5.2.2.) or based on a dose simulation using a surrogate marker (Section 5.2.3.).

### 12.2.1. RECOMMENDATIONS FOR DOSE PLANNING

The following applies for dose planning:

- 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 radiation 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 absorbed dose of 60 Gy still applies.

**! Precaution !** *Excessive radiation to the normal liver parenchyma may result in radioembolisation-induced liver disease (REILD), also known as radiation hepatitis.*

**! Note !** *Excessive shunting to the lungs may lead to radiation pneumonitis.*

**! Note !** *Inadvertent delivery of QuiremSpheres™ to the gallbladder, gastrointestinal tract or pancreas may cause acute gastritis, ulceration of the GI tract, acute pancreatitis or acute cholecystitis.*

### 12.2.2. ACTIVITY CALCULATION BASED ON LIVER VOLUME

This method uses solely the liver volume in which QuiremSpheres™ will be injected as input for calculating the required activity needed to achieve a certain dose on the liver tissue according to formula [1] and [2]. The volume  $V$  is measured based on medical imaging data and is used to determine the mass  $M$  of liver tissue.

Due to non-uniform distribution of QuiremSpheres™ to the tumour and non-tumour liver tissue, it can be expected that a proportionally higher radiation absorbed dose will be delivered to the tumour tissue. Nevertheless, it is recommended that the intrahepatic distribution is studied as part of the work-up using a surrogate marker.

### 12.2.3. ACTIVITY CALCULATION BASED ON DOSE SIMULATION USING A SURROGATE MARKER

This method uses a surrogate marker to simulate the expected radiation absorbed dose for a given treatment activity in tumour tissue and normal liver tissue. As a surrogate marker QuiremScout™ Holmium-166 Microspheres or Technetium-99m MAA can be used. The distribution of either surrogate marker is assessed by SPECT(-CT) imaging based on which the fraction  $F$  of the total activity in a volume of interest (VOI) is determined according to:

$$F = \frac{\text{Counts}_{\text{VOI}}}{\text{Counts}_{\text{Total Volume}}} \quad [3]$$

Where *counts* refer to SPECT counts measured within the corresponding volumes and *Total Volume* refers to the total liver volume to which QuiremSpheres™ activity is planned to be delivered. If a lung shunt is detected, the *Total Volume* also includes the lung volume. The activity required to achieve an absorbed dose  $D$  [Gy] in a VOI is subsequently calculated based on formula [4] in the following way:

$$A = \frac{D_{\text{VOI}}[\text{Gy}] \times M_{\text{VOI}}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]}{F} \quad [4]$$

With  $M_{\text{VOI}}$  calculated according to formula [2]. The volume  $V$  is measured based on medical imaging data and is used to determine the mass  $M$  of tissue in the VOI for both normal liver tissue and tumour tissue.

## 12.3. LUNG DOSE PREDICTION USING A SURROGATE MARKER

A surrogate marker can be used to simulate the expected radiation absorbed dose in the lungs for a given treatment activity. As a surrogate marker QuiremScout™ Holmium-166 Microspheres or Technetium-99m MAA can be used. The distribution of either surrogate marker can be assessed by SPECT(-CT) imaging or planar scintigraphy based on which the percentage of lung shunting  $L$  [%] is calculated using the following formula:

$$L [\%] = \frac{\text{counts of total lung}}{\text{counts of total lung} + \text{counts of liver}} \times 100 \quad [5]$$

Where *counts* refer to SPECT-CT or planar scintigraphy counts measured on images within the corresponding regions of interest. The radiation absorbed dose to the lung 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  $M_{\text{lung}}$  [kg] using the following formula:

$$D_{\text{lung}} [\text{Gy}] = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{\text{lung}}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]} \quad [6]$$

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.

### 13. INSTRUCTIONS FOR USE

#### 13.1. PRESENTATION AND STORAGE

Preparation can either be performed in a hospital facility for handling radioactive materials (e.g. a nuclear medicine laboratory) or in a hospital facility (e.g. an angiography room) approved for the QuiremSpheres™ and/or QuiremScout™ administration procedure.

***! Precaution ! The product is radioactive. Local regulations must be followed when handling this device.***

QuiremSpheres™ microspheres are supplied in suspension with a patient-specific activity in up to three capped V-vials. Details of the calibration date, activity at calibration and expiry information are indicated on the package labels. QuiremSpheres™ is supplied sterile and is intended for single-patient, single-use. 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.

***! Note !*** Upon receiving QuiremSpheres™, check for damage of the packaging. Do not use the product in case the V-vial or package is damaged.

***! Note !*** QuiremSpheres™ is for single patient use only.

***! Note !*** Do not use the product after the expiry date and time, as indicated on the product label.

***! Note !*** Before using QuiremSpheres™, verify the activity of the received vial(s) by using a dose calibrator calibrated for measuring holmium-166.

#### 13.2. INTERACTING DEVICES & ACCESSOIRES

Use the QuiremSpheres™ Delivery Set (QS-D001) for the transfer of QuiremSpheres™ from the patient V-vial to the patient catheter.

Use the QuiremSpheres™ Customer Kit (QS-C001) as means for protecting against unintended radiation during the QuiremSpheres™ administration procedure.

It is advised to use a micro-catheter with an inner diameter of at least 0.65 mm. If a catheter of smaller inner diameter is used, a lower flow rate is expected during the administration process. A lower flow rate:

- will lead to a faster rise in the fluid level in the V-vial, which takes longer to normalise. Therefore, allow sufficient time between administration cycles to allow the fluid level in the V-vial to normalise.
- may lead to an increased retention of microspheres in the QuiremSpheres™ Delivery Set and micro-catheter.

***! Note !*** Failure to allow sufficient time between administration cycles to normalise the fluid level in the V-vial may result in excessive pressure in the V-vial, ultimately leading to septal leakage and loss of pressure.

#### 13.3. RADIOLOGICAL PLACEMENT OF CATHETER

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.

Using standard techniques, position the microcatheter into the hepatic artery (common, right, left or one of the other branches to the liver). The interventional radiologist must be familiar with the frequent arterial variations in the blood supply to the liver and from the liver to the surrounding organs. Every attempt should be made to deliver the 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 or (sub)segment of the liver, the catheter can be inserted selectively into the artery supplying the target lobe or (sub)segment, thereby sparing healthy liver tissue.

#### 13.4. ADMINISTRATION OF QUIREMSPHERES™

Administration of QuiremSpheres™ shall be performed in a hospital facility (e.g. an angiography room) approved for the QuiremSpheres™ Holmium-166 microspheres administration procedure.

For an extended and illustrated description of the preparation and execution of the QuiremSpheres™ administration procedure, please refer to the Manual Administration Procedure (LC-80072) and the instructions for use of the QuiremSpheres™ Delivery Set (LC-80076). These instructions should be read and understood in their entirety prior to use.

The following recommendations apply for the administration of QuiremSpheres™

- Delivery of QuiremSpheres™ into the hepatic artery must be performed slowly (0.1 ml per push per second) using saline (0.9% NaCl). Rapid delivery may cause reflux.
- During the delivery procedure, the catheter should be flushed with saline (0.9% NaCl) at regular intervals to prevent blockage.
- Routinely check the catheter tip to ensure it remains in the planned position throughout the administration procedure.
- Check on stasis of blood flow and potential microspheres reflux by intermittent administration of contrast agent to prevent inadvertent delivery of microspheres.

### 13.5. DISPOSAL OF RADIOACTIVE WASTE

The QuiremSpheres™ V-vial, QuiremSpheres™ Delivery Set, (micro-)catheters and other single-use disposables will contain small residual quantities of microspheres and require monitoring for radioactivity. These items are to be disposed of according to local procedures. This may involve storage to decay prior to disposal through the usual facility waste system. All gowns and surgical gear must be monitored at the end of each procedure. Contaminated items should be bagged, labelled and returned to the medical physics department or other designated area for decay until safe for laundering or disposal.

### 13.6. POST-TREATMENT TESTS

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

### 14. MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI) SAFETY

Non-clinical testing has demonstrated that the Holmium-166 Microspheres of QuiremSpheres™ are MR Conditional. A patient with this device may be safely scanned under the conditions shown in Table 1. Failure to follow these conditions may result in harm to the patient. Additional MRI Safety information may be requested via [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com).

**Table 1 – MR scanning conditions**



**MR Conditional**

Parameter	Condition of use / Information
Static Magnetic Field Strength (B <sub>0</sub> )	1.5 T, 3 T
Static Magnetic Field (B <sub>0</sub> ) Orientation	Horizontal, Cylindrical Bore
Maximum Spatial Field Gradient (SFG)	9 T/m (900 gauss/cm)
RF Polarization	Circular Polarized (CP)
RF Transmit Coil	Any Transmit RF coil may be used.
RF Receive Coil	Any Receive RF coil may be used.
MR System (RF) Operating Modes or Constraints	Normal Operating Mode
Maximum Whole-Body SAR	2 W/kg (Normal Operating Mode)
Maximum Head SAR	3.2 W/kg (Normal Operating Mode)
B1 <sup>+</sup> <sub>rms</sub>	No maximum B1 <sup>+</sup> <sub>rms</sub>
Scan Duration	2 W/kg whole-body average SAR for 60 minutes of continuous RF (a sequence or back-to-back series/scan without breaks) followed by a cooling period of 15 minutes.
MR Image Artifact	The presence of this implant may produce image artifacts. Some manipulation of scan parameters may be needed to compensate for the artifacts.

### 15. REPORTING INCIDENTS

If an incident related to QuiremSpheres™ occurs, report this incident to Quirem Medical B.V.: [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com).

If a *serious* incident related to QuiremSpheres™ occurs, report this incident to Quirem Medical B.V and the Competent Authority of the Member State in which the user or patient is established.

### 16. 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 adhered to in terms of set-up, microsphere administration, waste disposal and post-implantation care.

Radiation hygiene principles should be taken into consideration at all times. 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' (ALARA) by considering the following aspects:

- **TIME** – Minimise 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

Avoiding contact with urine and bile of patients having undergone SIRT (in collection bags and wound dressings) can minimise the risk of radiation exposure for individuals, particularly during the first 24 hours following implantation.

In case of (suspected) radioactive contamination of staff, equipment or treatment room:

- Determine the extent of the radioactive contamination by measuring the gamma photon emission of holmium-166 with an appropriate hand-held radiation detector.
- Follow applicable local guidelines on cleaning or quarantining the contaminated surface(s).

## 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 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 1.0 m distance from treated patients at t = 0, 6, 24 and 48 h after treatment.**

	t = 0 h	t = 6 h	t = 24 h	t = 48 h
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.

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

**Table 3 – Decay factors of QuiremSpheres™**

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

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

	Manufacturer		Temperature limitation		Use before date
	Date of manufacture		Caution, contains radioactive material		This side up
	Serial Number		Product reference code		Keep away from sunlight
	Sterile barrier indication		Sterile using aseptic processing techniques		Keep dry
	Medical Device indication		Unique Device Identifier		Do not use if the package has been damaged or opened
	European Conformity		European time of calibration UTC		Stacking limit is three boxes
	Only for single patient use		Peel-off labels on both sides		Fragile content
	Consult instructions for use		MR Conditional		





## 1. POPIS VÝROBKU

Prostředek QuiremSpheres™ se skládá z mikrokuliček kyseliny poly-L-mléčné (PLLA), které obsahují holmium 166 v 2ml pufru pro suspenzi. Mikrokuličky mají střední průměr 25–35 mikrometrů. Holmium 166 je izotop vyzařující záření beta o vysoké energii, používaný pro léčebné účely. Maximální energie částic beta je 1,85 MeV (50,0 %) a 1,77 MeV (48,7 %). Maximální vzdálenost, kterou urazí vyzařené částice beta ve tkáni, je 8,7 mm při střední hodnotě 2,5 mm. Kromě toho holmium 166 emituje primární gama fotony s energií 81 keV (6,7 %). Poločas rozpadu holmia 166 je 26,8 hodiny, což znamená, že více než 90 % záření je vydáno během prvních 4 dnů po podání. Radioaktivita mikrokuliček v okamžiku plánované léčby je přibližně 200–400 Bq. Prostředek QuiremSpheres™ je trvalý implantát.

Prostředek QuiremSpheres™ se zavádí pomocí katétru do jaterní tepny. Rozložení prostředku QuiremSpheres™ v játrech není rovnoměrné. Příčinou jsou především rozdíly v přítoku krve jaterní tepnou k nádorové a nenádorové jaterní tkáni, poměr vaskularizace mezi nádorovou a nenádorovou jaterní tkání a velikost nádoru. QuiremSpheres™ lze vizualizovat in vivo pomocí postupů MRI a/nebo SPECT.

## 2. ZAMÝŠLENÝ ÚČEL

Prostředek QuiremSpheres™ je určen k implantaci do jaterních nádorů po zavedení skrze jaterní tepnu k léčbě pacientů s jaterními nádory, u kterých nelze provést resekci.

## 3. URČENÝ UŽIVATEL

Určeným uživatelem prostředku QuiremSpheres™ jsou odborní radiologové pracující v oboru nukleární medicíny a intervenční radiologie.

Objednávat, manipulovat a/nebo zavádět mikrokuličky holmia 166 QuiremSpheres™ jsou oprávněni pouze určení uživatelé a další klinický personál, který absolvoval školicí program QuiremSpheres™.

## 4. INDIKACE K POUŽITÍ

Prostředek QuiremSpheres™ je indikován k léčbě pacientů s nádory jater, u kterých nelze provést resekci.

## 5. KLINICKÝ PŘÍNOS

Na základě dostupných klinických údajů o prostředku QuiremSpheres™ jsou identifikovány následující přínosy:

- Kontrola onemocnění u nádorů jater, u kterých nelze provést resekci, což vede k zabránění progresi a celkovému přežití v souladu s nejmodernějšími metodami (přínos pro pacienta).
- Dobře snášená léčba v zamýšlené populaci pacientů (přínos pro pacienta).
- Léčba s omezenou dobou trvání nežádoucích účinků (přínos pro pacienta).
- Symptomatická úleva u pacientů s příznaky vyplývajícími z nádoru (přínos pro pacienta).
- Ověření po léčbě pomocí postupů SPECT a MRI (přínos pro uživatele).

## 6. SOUHRN ÚDAJŮ O BEZPEČNOSTI A KLINICKÉ FUNKCI

Souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci (SSCP) naleznete na webu <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> (ZÁKLADNÍ UDI-DI: 8719266QS-V001ZV).

## 7. KONTRAINDIKACE

Prostředek QuiremSpheres™ je kontraindikován v následujících případech:

- pacienti, u nichž předpokládaná dávka v plicích přesahuje 30 Gy v jedné léčbě;
- pacienti mající významně abnormální testy syntetické a sekreční jaterní funkce (jaterní testy, JT);
- pacienti, kteří již dříve podstoupili radioterapii jater vnějším zdrojem záření;
- pacienti, kteří mají kompletní trombózu hlavní jaterní žíly;
- pacienti, kteří mají nekorigovatelnou mimojaterní depozici náhradního markeru. Aktivita ukládání v srpovitém vazvu (ligamentum falciforme), portálních lymfatických uzlinách a žlučniku je přijatelná;
- pacienti s nedostatečnou funkcí ledvin;
- pacientky, které jsou těhotné;
- děti (< 18 let).

## 8. NEŽÁDOUCÍ PŘÍHODY

Na základě dokončených klinických studií byl stanoven následující profil nežádoucích účinků prostředku QuiremSpheres™:

- Účinky stupně 1, 2, které byly pozorovány po SIRT s prostředkem QuiremSpheres™ u > 10 % pacientů, jsou následující: nauzea, bolest břicha, únava, bolest zad, zvracení, edém končetin, paroxysmální síňová tachykardie, dušnost, alergická reakce (na kontrastní látku), ascites, horečka, závratě.
- Účinky stupně 3, 4, 5, které byly pozorovány po SIRT s prostředkem QuiremSpheres™ u > 1–10 % pacientů, jsou následující: selhání jater, nauzea, únava, ascites, krvácení do horní části gastrointestinálního traktu, bolest hrudníku, krvácení do jícnových varixů a žaludeční ulcerace. Účinky stupně 3, 4, 5 pozorované u > 10 % pacientů jsou následující: bolest břicha.

- Laboratorní účinky stupně 1, 2, které byly pozorovány po SIRT s prostředkem QuiremSpheres™ u > 10 % pacientů, jsou následující: zvýšení  $\gamma$ -glutamyltransferázy, lymfocytopenie, zvýšení aspartát aminotransferázy, zvýšení alkalické fosfatázy, hyperglykémie, zvýšení celkového bilirubinu, zvýšení alanin aminotransferázy, hyponatrémie, anémie / hemoglobin, trombocytopenie, snížení albuminu, zvýšení laktátu dehydrogenázy, leukopenie, zvýšení amoniaku, zvýšení INR, zvýšení kreatininu, hypokalemie, erytrocyty, prodloužená APTT.
- Laboratorní účinky stupně 3, 4, které byly pozorovány po SIRT s prostředkem QuiremSpheres™ u 1–10 % pacientů, jsou následující: zvýšení aspartát aminotransferázy, zvýšení alkalické fosfatázy, hyperglykémie, zvýšení celkového bilirubinu, zvýšení alanin aminotransferázy, hyponatrémie, anémie / hemoglobin, trombocytopenie, snížení albuminu, zvýšení laktátu dehydrogenázy.
- Laboratorní účinky stupně 3, 4, které byly pozorovány po SIRT s prostředkem QuiremSpheres™ u > 10 % pacientů, jsou následující: zvýšení  $\gamma$ -glutamyltransferázy, lymfocytopenie.

#### Potenciální závažné nežádoucí příhody vyvolané vysokou radiací:

- **Akutní pankreatitida** – způsobuje akutní silnou bolest břicha. Diagnóza se ověřuje vyšetřením břicha pomocí SPECT a stanovením amylázy v séru.
- **Akutní gastritida** – způsobuje bolest břicha. Diagnóza se ověřuje standardními metodami diagnostiky žaludečních vředů.
- **Akutní cholecystitida** – způsobuje výraznou bolest horní části břicha a k jejímu řešení může být nutná cholecystektomie. Diagnóza se ověřuje zobrazovacím vyšetřením.
- **Jiné ulcerace gastrointestinálního (GI) traktu** – způsobuje bolesti břicha. Diagnóza se ověřuje standardními metodami diagnostiky vředů.
- **Radiační hepatitida (REILD)** – způsobuje nevysvětlené progresivní zhoršení funkce jater. Diagnóza se ověřuje transkutánní jádrovou biopsií jaterní tkáně.
- **Radiační pneumonitida** – způsobuje výrazný suchý kašel. Diagnóza se ověřuje průkazem známek pneumonitidy na rentgenovém snímku nebo CT s vysokým rozlišením.

#### 9. VAROVÁNÍ

Nebyla zjištěna žádná varování.

#### 10. BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ

Pozornost je věnována následujícím opatřením:

- Nadměrné ozáření normálního jaterního parenchymu může vést k radioembolizací indukovanému onemocnění jater (REILD), také známému jako radiační hepatitida.
- Tento výrobek je radioaktivní. Při manipulaci s tímto výrobkem se musí dodržovat místní předpisy.

#### 11. CHEMICKÉ SLOŽENÍ

Mikrokuličky obsahují poly(kyselinu L-mléčnou), acetylaceton a chlorid holmitý. Pufr pro vodnou suspenzi obsahuje dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, poloxamer 188 a vodu pro injekční podání.

#### 12. PŘÍPRAVA

##### 12.1. VÝBĚR PACIENTŮ A VYŠETŘENÍ PŘED LÉČBOU

Léčbu prostředkem QuiremSpheres™ lze zvážit u pacientů s neresekovatelnými nádory jater. Výběr pacienta pro léčbu prostředkem QuiremSpheres™ vyžaduje lékařský posudek, že léčba nádorů v játrech bude přínosem pro pacienta a že nelze provést resekci nádorů.

Před zahájením léčby se doporučuje provést následující vyšetření pacienta:

- Jaterní angiogram za účelem zjištění arteriální anatomie jater.
- Serologické testy funkce jater za účelem stanovení rozsahu postižení jater.
- Test funkce ledvin k určení rozsahu funkce ledvin.
- Sken podaného náhradního markeru metodou nukleární medicíny k předpovědi dávky v plicích, intrahepatální dávky a jakékoliv mimojaterní depozice z léčby prostředkem QuiremSpheres™.
  - Jako náhradní marker mohou být mikrokuličky holmia 166 QuiremScout™ nebo technicia 99m MAA vstříknuty katétre do jaterní tepny.
  - Pro optimalizaci prediktivní hodnoty pro tento test se doporučuje umístit špičku katétru během injekce kteréhokoliv náhradního markeru do přesně stejné anatomické polohy, ze které bude prostředek QuiremSpheres™ podáván.
  - Neumisťujte hrot katétru příliš blízko k rozvětvení nebo arteriální stěně, protože to může způsobit víry, které omezují prediktivní hodnotu náhradního markeru.

*! Poznámka!* Před léčbou prostředkem QuiremSpheres™ se pacient musí zotavit z jakýchkoli větších chirurgických zákroků.

*! Poznámka!* V kombinaci s prostředkem QuiremSpheres™ nebyl hodnocen potenciální účinek systémově antinádorových látek na vaskularizaci jater a/nebo potenciální radiosenzibilizující účinek.

*! Poznámka!* Bezpečnost a účinnost tohoto výrobku u kojících matek nebyla stanovena.

##### 12.2. PLÁNOVÁNÍ DÁVKY

Obecně platí, že množství radioaktivity QuiremSpheres™ A [MBq] k dosažení dávky absorbované zářením D [Gy] v tkáni s hmotností M [kg] je určeno následujícím vzorcem:

$$A[\text{MBq}] = D[\text{Gy}] \times M[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}] \quad [1]$$

kde  $M$  [kg] se stanoví objemem  $V$  [L] a hustotou  $\rho$  [kg/L] tkáně takto:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times \rho [\text{kg/L}] \quad [2]$$

Hustota  $\rho$  [kg/l], kterou lze použít pro stanovení  $M$  [kg] jaterní tkáně (normální i nádorové), je 1,06 kg/l.

Radioaktivitu, která má být podána pro léčbu pacienta, lze vypočítat na základě objemu jater, který má být léčen (bod 5.2.2), nebo na základě simulace dávky pomocí náhradního markeru (bod 5.2.3).

### 12.2.1. DOPORUČENÍ PRO PLÁNOVÁNÍ DÁVKY

Pro plánování dávky platí následující:

- Doporučená průměrná plánovaná dávka absorbovaná celými játry je 60 Gy.
- Pokud je léčen pouze jeden lalok nebo (sub)segment jater, plánovaná průměrná dávka absorbovaná zářením na tento objem léčby může překročit 60 Gy. Nadále by měla být hodnocena průměrná absorbovaná dávka pro celá játra a nadále by měla být aplikována doporučená průměrná absorbovaná dávka 60 Gy.

**! Upozornění!** *Nadměrné ozáření normálního jaterního parenchymu může vést k radioembolizací indukovanému onemocnění jater (REILD), také známému jako radiační hepatitida.*

**! Poznámka!** *Nadměrný plicní zkrat může vést k radiační pneumonitidě.*

**! Poznámka!** *Neúmyslné podání prostředku QuiremSpheres™ do žlučníku, gastrointestinálního traktu nebo slinivky břišní může způsobit akutní gastritidu, ulceraci gastrointestinálního traktu, akutní pankreatitidu nebo akutní cholecystitidu.*

### 12.2.2. VÝPOČET AKTIVITY NA ZÁKLADĚ OBJEMU JATER

Tato metoda používá pouze objem jater, do kterého bude prostředek QuiremSpheres™ injikován, jako vstup pro výpočet požadované aktivity potřebné k dosažení určité dávky pro jaterní tkáň podle vzorců [1] a [2]. Objem  $V$  se měří na základě lékařských zobrazovacích údajů a používá se k určení hmotnosti  $M$  jaterní tkáně.

Vzhledem k nerovnoměrné distribuci prostředku QuiremSpheres™ v nádorové a nenádorové jaterní tkáni se očekává, že bude úměrně vyšší dávka radiace distribuována v nádorové tkáni. Přesto se doporučuje, aby byla intrahepatální distribuce prostudována jako součást práce s použitím náhradního markeru.

### 12.2.3. VÝPOČET AKTIVITY ZALOŽENÝ NA SIMULACI DÁVKY S POUŽITÍM NÁHRADNÍHO MARKERU

Tato metoda používá náhradní marker k simulaci očekávané absorbované dávky záření pro danou léčebnou aktivitu v nádorové tkáni a normální jaterní tkáni. Jako náhradní marker lze použít mikrokuličky holmia 166 QuiremScout™ nebo technecia 99m MAA. Distribuce kteréhokoli náhradního markeru je hodnocena pomocí zobrazování SPECT(-CT), na jehož základě je stanoven podíl  $F$  celkové aktivity v zájmovém objemu ( $VOI$ ) podle:

$$F = \frac{\text{Counts}_{VOI}}{\text{Counts}_{\text{Total Volume}}} \quad [3]$$

Kde *počty* se vztahují k počtům SPECT naměřeným v rámci odpovídajících objemů a *celkový objem* se vztahuje k celkovému objemu jater, do kterého má být aktivita prostředku QuiremSpheres™ dodána. Pokud je detekován plicní zkrat, *celkový objem* zahrnuje také objem plic. Aktivita potřebná k dosažení absorbované dávky  $D$  [Gy] v zájmovém objemu se následně vypočítá na základě vzorce [4] následujícím způsobem:

$$A = \frac{D_{VOI}[\text{Gy}] \times M_{VOI}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]}{F} \quad [4]$$

S  $M_{VOI}$  vypočteným podle vzorce [2]. Objem  $V$  se měří na základě lékařských zobrazovacích údajů a používá se k určení hmotnosti  $M$  tkáně v zájmovém objemu, a to jak pro normální jaterní tkáň, tak pro nádorovou tkáň.

### 12.3. PREDIKCE DÁVKY DO PLIC POMOCÍ NÁHRADNÍHO MARKERU

Náhradní marker může být použit k simulaci očekávané dávky záření absorbované plicemi pro danou léčebnou aktivitu. Jako náhradní marker lze použít mikrokuličky holmia 166 QuiremScout™ nebo technecia 99m MAA. Distribuci kteréhokoli náhradního markeru lze posoudit pomocí zobrazování SPECT(-CT) nebo planární scintigrafie, na jejímž základě se vypočítá procento plicního zkratu  $L$  [%] pomocí následujícího vzorce:

$$L [\%] = \frac{\text{counts of total lung}}{\text{counts of total lung} + \text{counts of liver}} \times 100 \quad [5]$$

Kde *počty* se vztahují k počtům SPECT-CT nebo planární scintigrafie naměřeným na snímcích v příslušných oblastech zájmu. Dávku absorbovanou zářením do plic lze předpovědět na základě naměřeného plicního zkratu  $L$  [%], množství aktivity holmia 166  $A$  [MBq], které má být podáno, a hmotnosti plic  $M_{lung}$  [kg] podle následujícího vzorce:

$$D_{lung} [\text{Gy}] = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{lung}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]} \quad [6]$$

Hmotnost plic  $M_{lung}$  [kg] lze vypočítat z hustoty plicní tkáně, která je specifická pro daného pacienta, a objemu plic, který je založen na vyšetření pomocí CT, nebo ji lze odhadnout jako 1 kg.

## 13. NÁVOD K POUŽITÍ

### 13.1. BALENÍ A UCHOVÁVÁNÍ

Přípravu lze provádět buď v nemocničním zařízení pro práci s radioaktivními materiály (např. v laboratoři nukleární medicíny), nebo v nemocničním zařízení (např. v místnosti pro angiografii) schváleném pro pracovní postupy s výrobkem QuiremSpheres™ a/nebo QuiremScout™.

**! Upozornění!** Tento výrobek je radioaktivní. Při manipulaci s tímto výrobkem se musí dodržovat místní předpisy.

Mikrokuličky QuiremSpheres™ se dodávají v suspenzi s aktivitou specifickou pro pacienta až ve třech uzavřených injekčních lahvičkách. Podrobnosti o datu kalibrace, aktivitě v době kalibrace a informace o době použitelnosti jsou uvedeny na štítcích balení. Prostředek QuiremSpheres™ se dodává sterilní a je určen pro jednoho pacienta na jedno použití. Každá injekční lahvička se dodává v olověné schránce zabalené v přepravní krabici typu A. Injekční lahvičku a její obsah je nutno uchovávat v přepravní schránce při pokojové teplotě (15–25 °C, 59–77 °F) až do použití.

**! Poznámka!** Po obdržení prostředku QuiremSpheres™ zkontrolujte, zda nedošlo k poškození obalu. Nepoužívejte výrobek, pokud jsou injekční lahvička nebo obal poškozené.

**! Poznámka!** Prostředek QuiremSpheres™ je určen k použití pouze u jednoho pacienta.

**! Poznámka!** Nepoužívejte výrobek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku výrobku.

**! Poznámka!** Před použitím prostředku QuiremSpheres™ ověřte aktivitu přijaté injekční lahvičky/lahviček pomocí kalibrátoru dávky kalibrovaného pro měření holmia 166.

### 13.2. INTERAGUJÍCÍ PROSTŘEDKY A PŘÍSLUŠENSTVÍ

Pro přenos prostředku QuiremSpheres™ z pacientské injekční lahvičky do pacientského katétru použijte zaváděcí sadu QuiremSpheres™ (QS-D001).

Použijte zákaznickou sadu QuiremSpheres™ (QS-C001) jako prostředek ochrany proti nezamýšlenému ozáření během postupu podávání prostředku QuiremSpheres™.

Doporučuje se použít mikrokatétr o vnitřním průměru nejméně 0,65 mm. Pokud se použije katétr s menším vnitřním průměrem, očekává se během procesu aplikace nižší průtok. Nižší průtok:

- Povede k rychlejšímu zvýšení hladiny tekutiny v injekční lahvičce, jejíž normalizace trvá déle. Proto vyčkejte dostatečně dlouho mezi aplikačními cykly, aby se hladina tekutiny v injekční lahvičce normalizovala.
- Může vést ke zvýšenému zadržování mikrokuliček v zaváděcí sadě QuiremSpheres™ a mikrokatétru.

**! Poznámka!** Neposkytnutí dostatečného času mezi cykly aplikace k normalizaci hladiny tekutiny v injekční lahvičce může vést k nadměrnému tlaku v injekční lahvičce, což v konečném důsledku vede k úniku septa a ztrátě tlaku.

### 13.3. ZAVEDENÍ KATÉTRU POD RENTGENOLOGICKOU KONTROLOU

Při transarteriální implantaci mikrokuliček QuiremSpheres™ se pod rentgenovým naváděním zavede katétr buď do femorální, nebo do radiální tepny. Tento zákrok smí provádět pouze školený intervenční radiolog.

Pomocí standardních postupů zaveďte mikrokatétr do jaterní tepny (společné, pravé, levé nebo některé z jaterních větví). Intervenční radiolog musí být obeznámen s častými arteriálními změnami v přívodu krve do jater a z jater do okolních orgánů. Je nutné vyvinout maximální úsilí, aby byly mikrokuličky podány výhradně do jaterních tepen takovým způsobem, aby radiace zasáhla pouze cílovou oblast v játrech. Pokud jsou nádory omezeny na jeden lalok nebo (sub)segment jater, může být katétr zaveden selektivně do tepny zásobující cílový lalok nebo (sub)segment, čímž se ušetří zdravá jaterní tkáň.

### 13.4. PODÁVÁNÍ PROSTŘEDKU QUIREMSPHERES™

Podávání prostředku QuiremSpheres™ se provádí v nemocničním zařízení (například v angiografické místnosti) schváleném pro postup podávání mikrokuliček holmia 166 QuiremSpheres™.

Rozšířený a ilustrovaný popis přípravy a provedení postupu podávání prostředku QuiremSpheres™ naleznete v manuálním postupu podávání (LC-80072) a v návodu k použití zaváděcí sady QuiremSpheres™ (LC-80076). Tyto pokyny je nutno před použitím v úplnosti pečlivě prostudovat a pochopit.

Následující doporučení platí pro podávání prostředku QuiremSpheres™

- Podání prostředku QuiremSpheres™ do jaterní tepny musí být provedeno pomalu (0,1 ml za sekundu) pomocí fyziologického roztoku (0,9 % NaCl). Rychlé podání může způsobit reflux.
- Během aplikace je nutné pravidelně proplachovat katétr fyziologickým roztokem (0,9 % NaCl), aby se neucpal.
- Během celého podávání stále kontrolujte, zda hrot katétru zůstává v zamýšlené poloze.
- Ověřte případnou stázi průtoku krve a potenciální reflux mikrokuliček přerušovaným podáváním kontrastní látky, aby se zabránilo neúmyslnému dodání mikrokuliček.

### 13.5. LIKVIDACE RADIOAKTIVNÍHO ODPADU

Injekční lahvička QuiremSpheres™, zaváděcí sada QuiremSpheres™, (mikro)katétry a jiné materiály na jedno použití obsahují zbytková množství mikrokuliček a vyžadují sledování radioaktivity. Tento materiál se má likvidovat podle místních předpisů. To může zahrnovat skladování do doby rozpadu před likvidací prostřednictvím obvyklého systému zpracování odpadu. Veškeré oděvy a lékařské vybavení se po dokončení každé procedury musí monitorovat. Kontaminovaný materiál se musí uložit do pytle, označit a vrátit na oddělení lékařské fyziky nebo jiné vyhrazené místo, než dojde k rozpadu a praní nebo bude likvidace bezpečná.

### 13.6. TESTY PO OŠETŘENÍ

Po ošetření se doporučuje provést vyšetření horní části břicha pomocí SPECT/CT a zkontrolovat intrahepatickou distribuci a mimojaterní depozici podaných mikrokuliček.

### 14. BEZPEČNOST ZOBRAZOVÁNÍ MAGNETICKOU REZONANCÍ (MR)

Neklinické testování prokázalo, že mikrokuličky QuiremSpheres™ obsahující holmium-166 jsou podmíněně použitelné v prostředí MR. Pacienta s tímto prostředkem lze bezpečně skenovat za podmínek uvedených v tabulce 1. Nedodržení těchto podmínek by mohlo pacientovi způsobit újmu. Další informace o bezpečnosti MRI si můžete vyžádat prostřednictvím [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com).

Tabulka 1 - Podmínky skenování MR



#### Podmíněně použitelné v prostředí MR

Parametr	Podmínky použití / informace
Intenzita statického magnetického pole ( $B_0$ )	1,5 T, 3 T
Orientace statického magnetického pole ( $B_0$ )	Horizontální, válcový otvor
Maximální prostorový gradient pole (SFG)	9 T/m (900 gauss/cm)
RF polarizace	Kruhová polarizace (CP)
Vysílací RF cívka	Lze použít libovolnou vysílací RF cívku.
Přijímací RF cívka	Lze použít libovolnou přijímací RF cívku.
Provozní režimy nebo omezení systému MR (RF)	Normální provozní režim
Maximální SAR celého těla	2 W/kg (normální provozní režim)
Maximální SAR hlavy	3,2 W/kg (normální provozní režim)
$B1^+_{rms}$	Žádné maximum $B1^+_{rms}$
Doba trvání skenování	Průměrná SAR celého těla 2 W/kg po dobu 60 minut nepřetržitého působení RF (sekvence nebo série / skenování bez přestávek), po níž následuje 15minutové ochlazování.
Artefakty obrazu MR	Přítomnost tohoto implantátu může způsobit obrazové artefakty. Ke kompenzaci artefaktů může být nutná určitá manipulace s parametry skenování.

### 15. HLÁŠENÍ INCIDENTŮ

Pokud dojde k incidentu v souvislosti s prostředkem QuiremSpheres™, nahláste tento incident společnosti [Quirem Medical B.V.: info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com). Pokud dojde k *závažnému* incidentu souvisejícímu s prostředkem QuiremSpheres™, nahláste tento incident společnosti Quirem Medical B.V. a příslušnému odpovědnému orgánu členského státu, ve kterém uživatel nebo pacient sídlí.

### 16. RADIAČNÍ BEZPEČNOST

Postup přípravy a podávání musí být považován za potenciální závažné radiační riziko pro zdravotnické pracovníky. Při přípravě a podávání mikrokuliček, likvidaci odpadu a péči o pacienta po implantaci je nutno dodržovat pokyny stanovené v předpisech a místní zásady zacházení s radioaktivními materiály.

Vždy je třeba brát v úvahu zásady radiační hygieny. To ve stručnosti znamená, že expoziční dávka u klinického personálu, ošetřujícího personálu a nezamýšlená expoziční dávka u pacienta musí být 'co nejnižší rozumně dosažitelné' (ALARA) při zvážení následujících aspektů:

- **ČAS** – Minimalizujte čas expozice.
- **VZDÁLENOST** – Zvyšte co nejvíce vzdálenost mezi zdrojem radiace a svým tělem/končetinami.
- **ODSTÍNĚNÍ** – Přijměte odpovídající opatření k odstínění.

Zabránění kontaktu s močí a žlučí pacientů, kteří podstoupili SIRT (ve sběrných vacích a obvazech na rány) může minimalizovat riziko ozáření u jednotlivců, zejména během prvních 24 hodin po implantaci.

Při (podezření na) radioaktivní kontaminaci personálu, zařízení nebo místnosti, kde se provádí léčba:

- Určete rozsah radioaktivní kontaminace změřením emise fotonů gama záření holmia 166 vhodným ručním detektorem radioaktivity.
- Dodržujte platné místní pokyny ohledně čištění nebo karantény kontaminovaných povrchů.

## DODATEK I – MĚŘENÍ EXPOZICE PO IMPLANTACI

Hodnoty dávek byly měřeny ve vzdálenosti 1,0 m od břicha pacientů (n = 3), kterým byly implantovány mikrokuličky aktivního holmia 166, při dodržení doporučené průměrné dávky absorbované celými játry 60 Gy.

Výsledky měření uvádí tabulka 2.

**Tabulka 2 – Hodnoty dávkového příkonu ve vzdálenosti 1,0 m od léčených pacientů v čase t = 0, 6, 24 a 48 h po ošetření.**

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

## DODATEK II – KOREKCE ROZPADU























Fyzikální poločas rozpadu holmia 166 je 26,8 hodiny. Pro výpočet aktivity prostředku QuiremSpheres™ ve kterémkoli okamžiku po referenčním času vynásobte referenční aktivitu odpovídajícím faktorem rozpadu (je uveden v tabulce 3).

Před korekcí aktivity se zřetelem k rozpadu je nutno převést referenční čas na místní čas uživatele.

**Tabulka 3 – Faktory rozpadu prostředku QuiremSpheres™**

Hodiny	Faktor rozpadu	Hodiny	Faktor 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 (2. den)	0,289
7	0,834	72 (3. den)	0,155
8	0,813	96 (4. den)	0,083

## DODATEK III – VYSVĚTLENÍ SYMBOLŮ NA BALENÍ A OZNAČENÍ

	Výrobce		Omezení teploty		Použit do data
	Datum výroby		Upozornění, obsahuje radioaktivní materiál		Touto stranou nahoru
	Výrobní číslo		Referenční kód výrobku		Chraňte před slunečním světlem
	Označení sterilní bariéry		Sterilní vzhledem k použití aseptických postupů zpracování		Uchovávejte v suchu
	Označení zdravotnického prostředku		Jedinečný identifikátor výrobku		Nepoužívejte, pokud byl obal poškozen nebo otevřen
	Shoda s legislativou Evropské unie	EU CAL UTC	Čas kalibrace pro Evropskou unii (UTC)		Limit stohování je tři krabice
	Pouze k použití u jednoho pacienta		Odlupovací štítky na obou stranách		Křehký obsah
	Viz návod k použití		Podmíněně použitelné v prostředí MR		



## 1. BESKRIVELSE AF ENHEDEN

QuiremSpheres™ består af poly-L-mælkesyre (PLLA) mikrosfærer, der indeholder holmium-166 i en 2 ml suspensionsbuffer. Mikrosfærene 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 betapartikler i væv er 8,7 mm med et gennemsnit på 2,5 mm. Derudover udsender holmium-166 primære gammafotoner med en energi på 81 KeV (6,7 %). Halveringstiden for holmium-166 er 26,8 timer, hvilket betyder, at mere end 90 % af strålingen leveres inden for 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™ indgives i arteria hepatica via et mikrokater. QuiremSpheres™ fordeles uensartet i leveren. Det skyldes primært forskelle i den hepatiske arteriegenestremning til tumoren(-erne) og ikke-tumorlevæv, vaskularitetsforholdet mellem tumor- og ikke-tumorlevæv samt tumorstørrelse. QuiremSpheres™ kan visualiseres in vivo med MR og/eller SPECT.

## 2. TILSIGTET FORMÅL

QuiremSpheres™ er beregnet til implantation i levertumorer ved indgivelse via leverarterien til behandling af patienter med ikke-operable levertumorer.

## 3. TILSIGTET BRUGER

Den tilsigtede bruger af QuiremSpheres™ omfatter fagfolk inden for nuklearmedicin og interventionsradiologi.

Kun tilsigtede brugere og andet klinisk personale, der har gennemført QuiremSpheres™ træningsprogrammet, er autoriseret til at bestille, håndtere og/eller implantere QuiremSpheres™ Holmium-166 mikrosfærer.

## 4. BRUGSANVISNING

QuiremSpheres™ er indiceret til behandling af patienter med ikke-operable levertumorer.

## 5. KLINISK FORDEL

Baseret på de tilgængelige kliniske data fra QuiremSpheres™ er der identificeret følgende fordele:

- Sygdomskontrol af ikke-operable levertumorer, hvilket resulterer i progressionsfri og samlet overlevelse i overensstemmelse med state-of-the-art (patientfordel).
- Veltolereret behandling i den påtænkte patientpopulation (patientfordel).
- En behandling med begrænset varighed af bivirkninger (patientfordel).
- Symptomatisk lindring hos patienter med symptomer, der stammer fra tumoren (patientfordel).
- Efterbehandlingsverifikation via SPECT og MRI (brugerfordel).

## 6. OVERSIGT OVER SIKKERHED OG KLINISK EFFEKT

For et resumé af sikkerhed og klinisk effekt (SSCP) henvises der til <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> (BASIC UDI-DI: 8719266QS-V001ZV).

## 7. KONTRAIKATIONER

QuiremSpheres™ er kontraindiceret for:

- patienter, der har en forventet lungedosis, der overstiger 30 Gy i en enkelt behandling.
- patienter, der har signifikant abnorme syntetiske og ekskretoriske leverfunktionstest (LFT'er).
- patienter, der tidligere har modtaget udvendig strålebehandling af leveren.
- patienter, der har fuldstændig trombose i hovedportalvene.
- patienter, der har ukorrigerbar ekstrahepatisk aflejring af en surrogatmarkør. Aktivitetsaflejring i den seglformede ligamentstruktur, hepatiske lymfeknuder og galdeblære er acceptable.
- patienter med utilstrækkelig nyrefunktion.
- patienter, der er gravide.
- børn (<18 år).

## 8. BIVIRKNINGER

Baseret på de afsluttede kliniske undersøgelser er der etableret følgende bivirkningsprofil for QuiremSpheres™:

- Grad 1, 2-hændelser, der blev observeret efter SIRT med QuiremSpheres™ hos >10 % af patienterne, er: kvalme, mavesmerter, træthed, rygsmerter, opkastning, ødem i lemmer, paroxysmal atriel takykardi, dyspnø, allergisk (kontrast)reaktion, ascites, feber, svimmelhed.
- Grad 3, 4, 5-hændelser, der blev observeret efter SIRT med QuiremSpheres™ hos >1-10 % af patienterne, er: leversvigt, kvalme, træthed, ascites, øvre gastrointestinale blødninger, thoraxmerter, esophageale varicer blødninger og gastrisk ulceration. Grad 3,4,5-hændelser observeret hos >10 % af patienterne er: mavesmerter.

- Grad 1, 2 laboratoriehændelser, der blev observeret efter SIRT med QuiremSpheres™ hos >10 % af patienterne, er: y-glutamyltransferasesstigning, lymfocytopeni, stigning i aspartataminotransferase, stigning i alkalisk fosfatase, hyperglykæmi, stigning i total bilirubin, stigning i alaninaminotransferase, anæmi/hæmoglobin, trombocytopeni, fald i albumin, stigning i laktatdehydrogenase, leukopeni, stigning i ammoniak, stigning i INR, stigning i kreatinin, hypokalæmi, erythrocytter, forlænget APTT.
- Grad 3, 4-laboratoriehændelser, der blev observeret efter SIRT med QuiremSpheres™ hos >1-10 % af patienterne, er: stigning i aspartataminotransferase, stigning i alkalisk fosfatase, hyperglykæmi, stigning i total bilirubin, stigning i alaninaminotransferase, hyponatriæmi, anæmi/hæmoglobin, albumin fald, lactat dehydrogenase stigning.
- Grad 3, 4-laboratoriehændelser, der blev observeret efter SIRT med QuiremSpheres™ hos >10 % af patienterne, er: y-glutamyltransferasesstigning, lymfocytopeni.

#### Mulige alvorlige bivirkninger pga. høj stråling:

- **Akut pankreatit** ---- forårsager øjeblikkelig alvorlige mavesmerter. Bekræft ved hjælp af SPECT-billeddannelse af maven og test for serumamylase.
- **Akut gastrit** ---- forårsager mavesmerter. Bekræft ved hjælp af standardmetoder til diagnosticering af mavesår.
- **Akut kolecystit** ---- forårsager signifikante øvre mavesmerter og kan kræve kolecystektomi som løsning. Bekræft med egnede billedundersøgelser.
- **Anden sår dannelse i mave-tarmkanalen** ---- forårsager mavesmerter. Bekræft ved hjælp af standardmetoder til diagnosticering af sårdannelser.
- **Strålehepatitis (REILD)** ---- forårsager uforklarlig progressiv forringelse af leverfunktionen. Bekræft ved transkutan kernebiopsi i leveren.
- **Strålepneumonitis** ---- forårsager overdreven tør hoste. Bekræft ved hjælp af røntgen- eller HR-lunge-CT-evidens for pneumonitis.

#### 9. ADVARSLER

Ingen advarsler blev identificeret.

#### 10. FORHOLDSREGLER

Der gøres opmærksom på følgende forholdsregler:

- Overdreven stråling til det normale leverparenkym kan resultere i radioemboliseringsinduceret leversygdom (REILD), også kendt som strålingshepatitis.
- Dette produkt er radioaktivt. Lokale bestemmelser skal overholdes ved håndtering af denne enhed.

#### 11. KEMISK SAMMENSÆTNING

Mikrosfærene indeholder poly (L-mælkesyre), acetylacetone og holmiumchlorid. Den vandholdige suspensionsbuffer indeholder natriumdihydrogenfosfat, dinatriumhydrogenfosfat, poloxamer 188 og vand til injektion.

#### 12. KLARGØRING

##### 12.1. PATIENTVALG OG UNDERSØGELSER FØR BEHANDLING

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

Det anbefales, at følgende patienttest udføres før behandling:

- Hepatisk angiografi for at etablere leverens arterielle anatomi.
- Serologiske test af leverfunktion for at fastlægge omfanget af skade på leverfunktionen.
- En nyrefunktionstest til at bestemme nyrefunktionens omfang.
- En nuklearmedicinsk scanning af et indgivet surrogatmarkør til at forudsige lungedosis, intrahepatisk dosis og enhver ekstrahepatisk aflejring fra QuiremSpheres™ behandlingen.
  - Som en surrogatmarkør kan QuiremScout™ Holmium-166 mikrosfærer eller Technetium-99m MAA injiceres i leverarterien via et kateter.
  - For at optimere den forudsigelige værdi for denne test anbefales det, at kateterspidsen under injektionen af hver af surrogatmarkørerne placeres i nøjagtig samme anatomiske position, hvorfra QuiremSpheres™ vil blive indgivet.
  - Placer ikke kateterspidsen for tæt på en bifurkation eller arterievæggen, da dette kan introducere hvirvler, der begrænser surrogatmarkørens forventelige værdi.

*! Bemærk!* Patienten skal restituere fra alle større kirurgiske operationer, inden vedkommende behandles med QuiremSpheres™.

*! Bemærk!* Den potentielle effekt af systemiske anticancermidler på levervaskularisering og/eller en potentiel radiosensibiliserende effekt er ikke blevet evalueret i kombination med QuiremSpheres™.

*! Bemærk!* Sikkerheden og effektiviteten af denne enhed hos ammende mødre er ikke blevet fastslået.



## 12.2. DOSISPLANLÆGNING

Som et generelt princip bestemmes mængden af QuiremSpheres™ radioaktivitet  $A$  [MBq] for at opnå en strålingsabsorberet dosis  $D$  [Gy] i et væv med masse  $M$  [kg] med følgende formel:

$$A[\text{MBq}] = D[\text{Gy}] \times M[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}] \quad [1]$$

hvor  $M$  [kg] bestemmes af volumen  $V$  [l] og densiteten  $\rho$  [kg/l] af vævet på følgende måde:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times \rho [\text{kg/L}] \quad [2]$$

Densiteten  $\rho$  [kg/l], der kan bruges til at bestemme  $M$  [kg] af levervæv (både normalt og tumorøst), er 1,06 kg/l.

Den radioaktivitet, der skal indgives til en patientbehandling, kan beregnes ud fra det levervolumen, der skal behandles (afsnit 5.2.2.) eller baseret på en dosissimulering ved hjælp af en surrogatmarkør (afsnit 5.2.3.).

### 12.2.1. ANBEFALINGER TIL DOSISPLANLÆGNING

Følgende gælder for dosisplanlægning:

- Den anbefalede gennemsnitlige planlagte hel-leverabsorberende dosis er 60 Gy.
- Når kun én leverlap eller et (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.

**! Forsigtig!** *Overdreven stråling til det normale leverparenkym kan resultere i radioemboliseringsinduceret leversygdom (REILD), også kendt som strålingshepatitis.*

**! Bemærk!** *Overdreven shunting til lungerne kan føre til strålingspneumonitis.*

**! Bemærk!** *Utilsigtet tilførsel af QuiremSpheres™ til galdeblæren, mave-tarmkanalen eller bugspytkirtlen kan forårsage akut gastritis, ulceration i mave-tarmkanalen, akut pancreatitis eller akut kolecystitis.*

### 12.2.2. AKTIVITETSBEREGNING BASERET PÅ LEVERVOLUMEN

Denne metode bruger udelukkende det levervolumen, som QuiremSpheres™ vil blive injiceret i, som input til at beregne den nødvendige aktivitet, der er nødvendig for at opnå en bestemt dosis på levervævet i henhold til formel [1] og [2]. Volumen  $V$  måles baseret på medicinsk billeddannelsesdata og bruges til at bestemme massen  $M$  af levervæv.

På grund af den uensartede fordeling af QuiremSpheres™ til tumor- og ikke-tumorlevervæv kan det forventes, at der tilføres en proportionelt højere strålingsdosis til tumorvævet. Ikke desto mindre anbefales det, at den intrahepatiske fordeling undersøges med en surrogatmarkør som en del af work-up-proceduren.

### 12.2.3. AKTIVITETSBEREGNING MED EN SURROGATMARKØR BASERET PÅ DOSISSIMULERING

Denne metode bruger en surrogatmarkør til at simulere den forventede strålingsabsorberede dosis for en given behandlingsaktivitet i tumorvæv og normalt levervæv. Som surrogatmarkør kan QuiremScout™ Holmium-166 mikrosfærer eller Technetium-99m MAA bruges. Fordelingen af hver surrogatmarkør vurderes ved SPECT(-CT) billeddannelse, ud fra hvilken fraktionen  $F$  af den samlede aktivitet i et volumen af interesse ( $VOI$ ) bestemmes i henhold til:

$$F = \frac{\text{Counts}_{VOI}}{\text{Counts}_{\text{Total Volume}}} \quad [3]$$

Hvor *tællinger* refererer til SPECT-tal målt inden for de tilsvarende volumener, og *samlet volumen* refererer til det totale levervolumen, hvor der er planlagt, at QuiremSpheres™ aktivitet tilføres til. Hvis der detekteres en lungeshunt, inkluderer *samlet volumen* også lungevolumenet. Den aktivitet, der kræves for at opnå en absorberet dosis  $D$  [Gy] i en  $VOI$ , beregnes efterfølgende ud fra formel [4] på følgende måde:

$$A = \frac{D_{VOI}[\text{Gy}] \times M_{VOI}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]}{F} \quad [4]$$

Med  $M_{VOI}$  beregnet i henhold til formel [2]. Volumen  $V$  måles baseret på medicinsk billeddannelsesdata og bruges til at bestemme massen  $M$  af væv i  $VOI$  for både normalt levervæv og tumorvæv.

## 12.3. FORUDSIGELSE AF LUNGEDOSIS MED EN SURROGATMARKØR

En surrogatmarkør kan bruges til at simulere den forventede strålingsabsorberede dosis i lungerne for en given behandlingsaktivitet. Som surrogatmarkør kan QuiremScout™ Holmium-166 mikrosfærer eller Technetium-99m MAA bruges. Fordelingen af en af surrogatmarkørerne kan vurderes ved SPECT(-CT) billeddannelse eller planar scintigrafi, hvoraf procentdelen af lungeshunting  $L$  [%] beregnes ved hjælp af følgende formel:

$$L [\%] = \frac{\text{counts of total lung}}{\text{counts of total lung} + \text{counts of liver}} \times 100 \quad [5]$$

Hvor *tællinger* henviser til SPECT-CT- eller planscintigrafi-tællinger målt på billeder inden for de tilsvarende interesseområder.

Den strålingsabsorberede dosis til lungerne kan forudsiges baseret på den målte lungeshunt  $L$  [%], mængden af holmium-166 aktivitet  $A$  [MBq], der skal indgives, og lungevævet  $M_{lunge}$  [kg] ved hjælp af følgende formel:

$$D_{lunge} \text{ [Gy]} = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{lunge}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/l}]} \quad [6]$$

Lungevævet  $M_{lunge}$  [kg] kan udregnes vha. en patientspecifik lungevævsdensitet og lungevolumen baseret på en CT-scanning, eller den kan estimeres som 1 kg.

### 13. BRUGERVEJLEDNING

#### 13.1. PRÆSENTATION OG OPBEVARING

Klargøringen kan enten foretages på en hospitalsfacilitet til håndtering af radioaktive materialer (f.eks. et nukleært medicinsk laboratorium) eller på en hospitalsfacilitet (f.eks. en angiografi-stue), der er godkendt til QuiremSpheres™ og/eller QuiremScout™ indgivelsesprocedurer.

**! Forsigtig!** Dette produkt er radioaktivt. Lokale bestemmelser skal overholdes ved håndtering af denne enhed.

QuiremSpheres™ mikrosfærer leveres i suspension med en patientspecifik aktivitet i op til tre V-hætteglas med låg. Oplysninger om kalibreringsdato, aktivitet og udløb er angivet på emballagemærkaterne. QuiremSpheres™ leveres sterilt og er beregnet til engangsbrug på en enkelt patient. Hvert V-hætteglas leveres i en blybeholder, emballeret i en transportkasse af type A. Hætteglasset og indholdet skal opbevares i transportbeholderen ved stuetemperatur (15-25 °C), indtil det skal bruges.

- ! Bemærk!** Undersøg emballagen for skader, når QuiremSpheres™ modtages. Brug ikke produktet, hvis V-hætteglasset eller emballagen er beskadiget.
- ! Bemærk!** QuiremSpheres™ er kun beregnet til brug på én patient.
- ! Bemærk!** Brug ikke produktet efter udløbsdatoen og -tidspunktet, som er angivet på produktetiketten.
- ! Bemærk!** Før du bruger QuiremSpheres™, skal du verificere aktiviteten af det/de modtagne hætteglas ved at bruge en dosiskalibrator, der er kalibreret til måling af holmium-166.

#### 13.2. INTERAGERENDE ENHEDER OG TILBEHØR

Brug QuiremSpheres™ Delivery Set (QS-D001) til overførsel af QuiremSpheres™ fra patientens V-hætteglas til patientkateteret.

Brug QuiremSpheres™ Customer Kit (QS-C001) som et middel til at beskytte mod utilsigtet stråling under QuiremSpheres™ indgivelsesproceduren.

Det tilrådes at anvende et mikrokateter med en indvendig diameter på mindst 0,65 mm. Hvis der anvendes et kateter med mindre indvendig diameter, forventes en lavere strømningshastighed under indgivelsesprocessen. En lavere flowhastighed:

- vil føre til en hurtigere stigning af væskniveauet i V-hætteglasset, hvilket tager længere tid at normalisere. Giv derfor tilstrækkelig tid mellem indgivelsescyklusserne, så væskniveauet i V-hætteglasset kan normaliseres.
- kan føre til øget tilbageholdelse af mikrosfærer i QuiremSpheres™ Delivery Set og mikrokateteret.

**! Bemærk!** Hvis der ikke gives tilstrækkelig tid mellem indgivelsescyklusserne til at normalisere væskniveauet i V-hætteglasset, kan det resultere i for højt tryk i V-hætteglasset, hvilket i sidste ende kan føre til septallækage og tryktab.

#### 13.3. RADIOLOGISK PLACERING AF KATETRET

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.

Ved hjælp af standard teknik anbringes et mikrokateter i arteria hepatica (communis, højre, venstre eller en af de andre grene til leveren). Interventionsradiologen skal være bekendt med de hyppige arterielle variationer i blodforsyningen til leveren og fra leveren til de omgivende organer. Der skal gøres ethvert forsøg på at levere mikrosfærene ind i arteria hepatica på en sådan måde, at stråling alene indgives til målområdet i leveren. Hvis tumorerne er begrænset til én lap eller (sub)segment af leveren, kan kateteret indsættes selektivt i arterien, der forsyner målappen eller (sub)segmentet, og derved skåne sundt levervæv.

#### 13.4. INDGIVELSE AF QUIREMSPHERES™

Indgivelse af QuiremSpheres™ skal udføres på en hospitalsfacilitet (f.eks. i en angiografistue), der er godkendt til indgivelsesprocedure med QuiremSpheres™ Holmium-166 mikrosfærer.

For en udvidet og illustreret beskrivelse af klarføringen og udførelsen af QuiremSpheres™ indgivelsesproceduren henvises til den manuelle indgivelsesprocedure (LC-80072) og instruktionerne til brug af QuiremSpheres™ Delivery Set (LC-80076). Disse anvisninger skal læses og forstås i deres helhed forud for anvendelsen.

Følgende anbefalinger gælder for indgivelse af QuiremSpheres™

- Indgivelse af QuiremSpheres™ til leverarterien skal udføres langsomt (0,1 ml pr. tryk pr. sekund) med saltvand (0,9 % NaCl). Hurtig indgivelse kan forårsage reflux.
- I løbet af indgivelsesproceduren skal katetret skylles med saltvand (0,9 % NaCl) regelmæssigt for at undgå blokering.
- Undersøg periodisk kateterspidsen for at sikre, at den stadig sidder i den planlagte position i løbet af hele indgivelsesproceduren.
- Kontroller for stase af blodgennemstrømningen og potentiel reflux af mikrosfærer ved intermitterende indgivelse af kontrastmiddel for at forhindre utilsigtet indgivelse af mikrosfærer.

### 13.5. BORTSKAFFELSE AF RADIOAKTIVT AFFALD

QuiremSpheres™ V-hætteglasset, QuiremSpheres™ Delivery Set, (mikro-)katetre og andre engangsenheder indeholder små rester af mikrosfærer og skal overvåges for radioaktivitet. Disse enheder skal bortskaffes i henhold til de lokale procedurer. Dette kan involvere lagring til henfald inden bortskaffelse via det almindelige affaldssystem på faciliteten. Alle kitler og alt operationsudstyr skal overvåges efter hver procedure. Kontaminerede dele skal pakkes i poser, mærkes og returneres til den lægevidenskabelige afdeling eller et andet udpeget område til henfald, indtil det er sikkert at vaske eller bortskaffe dem.

### 13.6. EFTERBEHANDLINGSTEST

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

### 14. SIKKERHED FOR MAGNETISK RESONANS-SCANNING (MR)

Ikke-kliniske tests har vist, at Holmium-166 mikrosfærer af QuiremSpheres™ er MR-betingede. En patient med denne enhed kan scannes sikkert under betingelserne, der er vist i tabel 1. Manglende overholdelse af disse betingelser kan medføre skade på patienten. Yderligere MR-sikkerhedsoplysninger kan rekvireres via [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com).

Tabel 1 – MR-scanningsbetingelser



MR-betinget

Parameter	Betingelse for brug/information
Manglende magnetisk feltstyrke ( $B_0$ )	1,5 T, 3 T
Retning for statisk magnetisk felt ( $B_0$ )	Vandret, cylindrisk kerne
Maksimal rumlig gradient (SFG)	9 T/m (900 gauss/cm)
RF-polarisering	Cirkulær polariseret (CP)
RF-sendespole	Alle RF-sendespoler kan bruges.
RF-modtagespole	Alle RF-modtagespoler kan bruges.
Driftstilstande eller begrænsninger for MR-system (RF)	Normal driftstilstand
Maksimal SAR for hele kroppen	2 W/kg (normal driftstilstand)
Maksimal SAR for hoved	3,2 W/kg (normal driftstilstand)
$B1^+_{rms}$	Ingen maksimal $B1^+_{rms}$
Scanningsvarighed	2 W/kg gennemsnitlig helkrops SAR for 60 minutters kontinuerlig RF (en sekvens eller serier/scanninger efter hinanden uden pauser) efterfulgt af en afkølingsperiode på 15 minutter.
MR-billedartefakter	Tilstedeværelsen af dette implantat kan medføre billedartefakter. Det kan være nødvendigt at ændre nogle scanningsparametre for at kompensere for artefakterne.

### 15. RAPPORTERING AF HÆNDELSER

Hvis en hændelse i forbindelse med QuiremSpheres™ opstår, skal hændelsen rapporteres til Quirem Medical B.V.: [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com). Hvis en alvorlig hændelse i forbindelse med QuiremSpheres™ opstår, skal denne hændelse rapporteres til Quirem Medical BV og den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor brugeren eller patienten er etableret.

### 16. STRÅLINGSSIKKERHED

Klargørings- og indgivelsesproceduren skal anses for at udgøre en potentiel alvorlig strålefare for det kliniske personale. Lovbestemte og lokale retningslinjer for strålehåndtering skal følges i forbindelse med opsætning, indgivelse af mikrosfærer, affaldshåndtering og pleje efter implantation.

Strålingshygiejneprincipper bør til enhver tid tages i betragtning. Kort sagt betyder det, at dosiseksponering for klinikpersonalet, plejepersonalet og utilsigtet dosiseksponering af patienten skal holdes 'så lav, som det er rimeligt muligt' ud fra følgende aspekter:

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

Ved at undgå kontakt med urin og galde fra patienter, der har gennemgået SIRT (i opsamlingsposer og sårforbindinger) kan risikoen for strålingseksponering minimeres for individer, især i løbet af de første 24 timer efter implantation.

I tilfælde af (mistanke om) radioaktiv kontaminering af personale, udstyr eller behandlingslokale:

- Fastlæg omfanget af den radioaktive kontaminering ved at måle gammafotonemission for holmium-166 med en velegnet håndholdt stråledetektor.
- Følg gældende lokale retningslinjer for rengøring eller isolering af kontaminerede overflader.

## 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 mikrosfæreaktivitet i forbindelse med en anbefalet gennemsnitlig hel-leverabsorberet dosis på 60 Gy.

Måleresultaterne vises i tabel 2.

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

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

## APPENDIKS II - KORREKTION FOR NEDBRYDNING
























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

Referencetidspunktet skal være i brugerens lokale tid før korrektion for nedbrydning.

**Tabel 3 – Nedbrydningsfaktorer for QuiremSpheres™**

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 PÅ EMBALLAGE OG MÆRKATER

	Producent		Temperaturbegrænsning		Forfaldsdato
	Produktionsdato		Forsigtig, indeholder radioaktivt materiale		Denne side op
	Serienummer		Produktreferencekode		Skal holdes væk fra sollys
	Angivelse af steril barriere		Steril ved brug af aseptiske behandlingsteknikker		Skal opbevares tørt
	Indikation for medicinsk udstyr		Unik enhedsidentifikation		Må ikke bruges, hvis pakken er blevet beskadiget eller åbnet
	Europæisk overensstemmelse		Europæisk kalibreringstid UTC		Stablegrænsen er tre kasser
	Kun til brug for en enkelt patient		Peel-off etiketter på begge sider		Skrøbeligt indhold
	Læs brugsanvisningen		MR-betinget		



## 1. PRODUKTBESCHREIBUNG

QuiremSpheres™ besteht aus Poly-L-Milchsäure(PLLA-)Mikrosphären, die Holmium-166 in einem Suspensionspuffer von 2 ml enthalten. Die Mikrosphären weisen einen mittleren Durchmesser von 25–35 Mikrometern auf. Holmium-166 ist ein hochenergetische 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 mit einer Energie von 81 KeV (6,7 %) emittiert. Die Halbwertszeit von Holmium-166 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 über einen Mikrokatheter 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 Tumorgroße zurückzuführen. QuiremSpheres™ Mikrosphären können in vivo mittels MRT und/oder SPECT visualisiert werden.

## 2. VERWENDUNGSZWECK

QuiremSpheres™ sind zur Implantation in Lebertumoren durch Verabreichung über die Leberarterie zur Behandlung von Patienten mit inoperablen Lebertumoren bestimmt.

## 3. ANWENDERZIELGRUPPE

Zur Anwenderzielgruppe von QuiremSpheres™ gehören Fachärzte der Nuklearmedizin und der interventionellen Radiologie.

Nur Anwender und anderes medizinisches Fachpersonal, die das QuiremSpheres™-Ausbildungsprogramm abgeschlossen haben, dürfen QuiremSpheres™ Holmium-166 Mikrosphären bestellen, handhaben und/oder implantieren.

## 4. ANWENDUNGSGEBIETE

QuiremSpheres™ sind für die Behandlung von Patienten mit inoperablen Lebertumoren bestimmt.

## 5. KLINISCHER NUTZEN

Ausgehend von den verfügbaren klinischen Daten zu QuiremSpheres™ wurde folgender Nutzen festgestellt:

- Krankheitskontrolle bei inoperablen Lebertumoren, was zu einem progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben führt und im Einklang mit dem aktuellen Stand der Technik (Patientennutzen) steht.
- Gut verträgliche Behandlung in der vorgesehenen Patientenpopulation (Patientennutzen).
- Eine Behandlung mit begrenzter Dauer der Nebenwirkungen (Patientennutzen).
- Symptomatische Linderung bei Patienten mit Tumorsymptomen (Patientennutzen).
- Verifikation mittels SPECT und MRT nach der Behandlung (Anwendernutzen).

## 6. KURZBERICHT ÜBER SICHERHEIT UND KLINISCHE LEISTUNG

Den Kurzbericht über Sicherheit und klinische Leistung (SSCP) finden Sie unter <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> (BASIC UDI-DI: 8719266QS-V001ZV).

## 7. KONTRAINDIKATIONEN

QuiremSpheres™ ist kontraindiziert bei:

- Patienten mit vorhergesagter Lungendosis von mehr als 30 Gy bei einer Einzelbehandlung.
- Patienten mit signifikant anomalen Werten synthesebezogener und exkretorischer Leberfunktionstests (LFT).
- Patienten mit vorhergegangener externer Strahlentherapie der Leber.
- Patienten mit einer kompletten Pfortaderthrombose.
- Patienten mit nicht korrigierbarer extrahepatischer Ablagerung eines Surrogatmarkers. Eine Aktivitätsablagerung im Ligamentum falciforme, den Portallymphknoten und der Gallenblase ist akzeptabel.
- Patienten mit unzureichender Nierenfunktion.
- schwangeren Patientinnen.
- Kindern (< 18 Jahre).

## 8. NEBENWIRKUNGEN

Basierend auf den abgeschlossenen klinischen Studien wurde für QuiremSpheres™ das folgende Profil für unerwünschte Ereignisse festgelegt:

- Ereignisse des Grads 1 und 2, die nach einer SIRT mit QuiremSpheres™ bei > 10 % der Patienten beobachtet wurden, sind: Übelkeit, Bauchschmerzen, Ermüdung, Rückenschmerzen, Erbrechen, Ödeme, paroxysmale atriale Tachykardie, Dyspnoe, allergische Reaktion (auf Kontrastmittel), Aszites, Fieber, Schwindel.

- Ereignisse des Grads 3, 4, 5, die nach einer SIRT mit QuiremSpheres™ bei > 1–10 % der Patienten beobachtet wurden, sind: Leberinsuffizienz, Übelkeit, Ermüdung, Aszites, Blutungen im oberen Magen-Darm-Trakt, Thoraxschmerzen, Ösophagusvarizen und Magengeschwüre. Ereignisse des Grads 3, 4, 5 bei > 10 % der Patienten sind: Bauchschmerzen.
- Laborwerte des Grads 1, 2, die nach einer SIRT mit QuiremSpheres™ bei > 10 % der Patienten beobachtet wurden, sind: ein Anstieg der Y-Glutamyltransferase, Lymphozytopenie, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte alkalische Phosphatase, Hyperglykämie, erhöhtes Gesamt-Bilirubin, erhöhte Alaninaminotransferase, Hyponatriämie, Anämie/Hämoglobin, Thrombozytopenie, Abnahme des Albumins, erhöhte Laktatdehydrogenase, Leukopenie, erhöhter Ammoniakspiegel, erhöhter INR-Wert, erhöhtes Kreatinin, Hypokaliämie, Erythrozyten, verlängerte APTT.
- Laborwerte des Grads 3, 4, die nach einer SIRT mit QuiremSpheres™ bei > 1–10 % der Patienten beobachtet wurden, sind: eine Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase, erhöhte alkalische Phosphatase, Hyperglykämie, erhöhtes Gesamt-Bilirubin, erhöhte Alaninaminotransferase, Hyponatriämie, Anämie/Hämoglobin, Thrombozytopenie, Abnahme des Albumins, erhöhte Laktatdehydrogenase.
- Laborwerte des Grads 3, 4, die nach einer SIRT mit QuiremSpheres™ bei > 10 % der Patienten beobachtet wurden, sind: ein Anstieg der Y-Glutamyltransferase, Lymphozytopenie.

#### Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen aufgrund hoher Strahlung

- **Akute Pankreatitis** ---- verursacht unmittelbar einsetzende starke Bauchschmerzen. Durch SPECT-Bildgebung des Abdomens verifizieren und Amylase im Serum testen.
- **Akute Gastritis** ---- verursacht Bauchschmerzen. Durch Standardmethoden für die Diagnose von Magengeschwüren verifizieren.
- **Akute Cholezystitis** ---- verursacht erhebliche Oberbauchschmerzen und erfordert u. U. eine Cholezystektomie als Gegenmaßnahme. Durch geeignete bildgebende Untersuchungen verifizieren.
- **Andere Ulzerationen des Magen-Darm-Trakts** --- verursacht Bauchschmerzen. Durch Standardmethoden für die Diagnose von Geschwüren verifizieren.
- **Strahlenhepatitis (REILD)** ---- verursacht eine unerklärliche progressive Verschlechterung der Leberfunktion. Durch transkutane Stanzbiopsie der Leber verifizieren.
- **Strahlenpneumonitis** ---- verursacht starken trockenen Husten. Strahlenpneumonitis mittels Röntgen oder HRCT der Lunge verifizieren.

#### 9. WARNHINWEISE

Es wurden keine Warnhinweise festgestellt.

#### 10. VORSICHTSMASSNAHMEN

Folgende Vorsichtsmaßnahmen sind zu beachten:

- Eine zu hohe Strahlenbelastung des normalen Leberparenchyms kann zu einer REILD (Radioembolization-Induced Liver Disease), auch als Strahlenhepatitis bekannt, führen.
- Dieses Produkt ist radioaktiv. Beim Umgang mit diesem Produkt sind die vor Ort geltenden Bestimmungen einzuhalten.

#### 11. CHEMISCHE ZUSAMMENSETZUNG

Die Mikrosphären enthalten Poly-(L-Milchsäure), Acetylaceton und Holmiumchlorid. Der wässrige Suspensionspuffer enthält Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Poloxamer 188 und Wasser für Injektionszwecke.

#### 12. VORBEREITUNG

##### 12.1. AUSWAHL DER PATIENTEN UND PRÄTHERAPEUTISCHE TESTS

Für die Behandlung mit QuiremSpheres™ kommen nur Patienten mit inoperablen Lebertumoren in Frage. Die Entscheidung, einen Patienten mit QuiremSpheres™ zu behandeln, erfordert eine medizinische Indikationsstellung, die darlegt, dass eine Tumorbehandlung in der Leber für den Patienten von Vorteil ist und dass der/die Tumor(e) inoperabel ist/sind.

Vor der Behandlung wird die Durchführung folgender Patiententests empfohlen:

- Ein Leberangiogramm zur Ermittlung der konkreten Anatomie der Leberarterien.
- Serologische Leberfunktionstests zur Bestimmung des Ausmaßes einer Leberfunktionsschädigung.
- Ein Nierenfunktionstest, um das Ausmaß der Nierenfunktion zu bestimmen.
- Ein nuklearmedizinischer Scan eines verabreichten Surrogatmarkers, um die Lungendosis, die intrahepatische Dosis und etwaige extrahepatische Ablagerung aus der Behandlung mit QuiremSpheres™ vorherzusagen.
  - Als Surrogatmarker können QuiremScout™ Holmium-166 Mikrosphären oder Technetium-99m MAA über einen Katheter in die Leberarterie injiziert werden.
  - Um den Vorhersagewert für diesen Test zu optimieren, wird empfohlen, die Katheterspitze während der Injektion der Surrogatmarker an genau derselben anatomischen Position zu platzieren, an der QuiremSpheres™ verabreicht wird.
  - Die Katheterspitze nicht zu nahe an einer Bifurkation oder Arterienwand platzieren, da dadurch Wirbel entstehen können, die den Vorhersagewert des Surrogatmarkers begrenzen.

*! Hinweis!* Vor der Therapie mit QuiremSpheres™ muss sich der Patient von etwaigen größeren Operationen erholt haben.

*! Hinweis!* Die potenzielle Wirkung systemischer Wirkstoffe gegen Krebs auf die Leberarterialisierung und/oder eine mögliche strahlensensibilisierende Wirkung wurden in Kombination mit QuiremSpheres™ nicht untersucht.

*! Hinweis!* Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Produkts bei stillenden Müttern wurden nicht untersucht.

## 12.2. DOSISPLANUNG

Generell wird die Menge der QuiremSpheres™ Radioaktivität  $A$  [MBq] zum Erreichen eines Strahlenenergiedosiswerts  $D$  [Gy] in einem Gewebe mit Masse  $M$  [kg] anhand der folgenden Formel bestimmt:

$$A[\text{MBq}] = D[\text{Gy}] \times M[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}] \quad [1]$$

wobei  $M$  [kg] durch das Volumen  $V$  [L] und die Dichte des Gewebes  $\rho$  [kg/l] auf folgende Weise bestimmt wird:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times \rho [\text{kg/L}] \quad [2]$$

Die Dichte [kg/L], die zur Bestimmung von  $M$  [kg] des Lebergewebes (sowohl normal als auch tumorös) verwendet werden kann, beträgt 1,06 kg/l.

Die für einen Patienten zu verabreichende Radioaktivität kann anhand des zu behandelnden Leber Volumens (Abschnitt 5.2.2.) oder ausgehend von einer Dosisimulation mithilfe eines Surrogatmarkers (Abschnitt 5.2.3.) berechnet werden.

### 12.2.1. EMPFEHLUNGEN FÜR DIE DOSISPLANUNG

Für die Dosisplanung gilt Folgendes:

- Die empfohlene mittlere Ganzleberenergiedosis beträgt 60 Gy.
- Wenn nur ein Lappen oder (Unter-)Segment der Leber behandelt wird, kann die geplante mittlere Strahlenenergiedosis für dieses Behandlungsvolumen 60 Gy übersteigen. Die mittlere Energiedosis für die gesamte Leber sollte noch beurteilt werden und die empfohlene mittlere Energiedosis von 60 Gy gilt noch.

**! Vorsicht!** *Eine zu hohe Strahlenbelastung des normalen Leberparenchyms kann zu einer REILD (Radioembolization-Induced Liver Disease), auch als Strahlenhepatitis bekannt, führen.*

**! Hinweis!** *Ein überhöhter Leber-Lungen-Shunt kann zu einer Strahlenpneumonitis führen.*

**! Hinweis!** *Eine versehentliche Verabreichung von QuiremSpheres™ an die Gallenblase, den Magen-Darm-Trakt oder die Bauchspeicheldrüse kann zu akuter Gastritis, Ulzerationen des Magen-Darm-Trakts, akuter Pankreatitis oder akuter Cholezystitis führen.*

### 12.2.2. BERECHNUNG DER AKTIVITÄT BASIEREND AUF DEM LEBERVOLUMEN

Bei dieser Methode wird ausschließlich das Lebervolumen einbezogen, in das QuiremSpheres™ injiziert wird, um die erforderliche Aktivität zur Erzielung einer bestimmten Dosis auf dem Lebergewebe nach Formel [1] und [2] zu berechnen. Das Volumen  $V$  wird anhand medizinischer Bildgebungsdaten gemessen und zur Bestimmung der Masse  $M$  des Lebergewebes verwendet.

Aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung der QuiremSpheres™ in Tumorgewebe und normalem Lebergewebe kann mit einer proportional höheren Strahlenenergiedosis im Tumorgewebe gerechnet werden. Dennoch wird empfohlen, die intrahepatische Verteilung im Rahmen der Evaluierung mit Hilfe eines Surrogatmarkers zu untersuchen.

### 12.2.3. BERECHNUNG DER AKTIVITÄT BASIEREND AUF DER DOSISSIMULATION MIT EINEM SURROGATMARKER

Bei dieser Methode wird ein Surrogatmarker verwendet, um den erwarteten Strahlenenergiedosiswert für eine bestimmte Behandlungsaktivität im Tumorgewebe und im normalen Lebergewebe zu simulieren. Als Surrogatmarker eignen sich QuiremScout™ Holmium-166 Mikrosphären oder Technetium-99m MAA. Die Verteilung der beiden Surrogatmarker wird mittels SPECT-(CT-)Bildgebung bewertet, auf deren Grundlage der Anteil  $F$  der Gesamtaktivität in einem Volume of Interest (VOI) wie folgt bestimmt wird:

$$F = \frac{\text{Counts}_{\text{VOI}}}{\text{Counts}_{\text{Total Volume}}} \quad [3]$$

Wobei sich *Anzahl* auf SPECT Counts bezieht, die innerhalb der entsprechenden Volumina gemessen werden, und *Gesamtvolumen* auf das Gesamtlebervolumen, in das QuiremSpheres™ verabreicht werden soll. Wenn ein Lungenshunt erkannt wird, umfasst das *Gesamtvolumen* auch das Lungenvolumen. Die Aktivität, die erforderlich ist, um eine Energiedosis  $D$  [Gy] in einem VOI zu erreichen, wird anschließend auf Grundlage der Formel [4] wie folgt berechnet:

$$A = \frac{D_{\text{VOI}}[\text{Gy}] \times M_{\text{VOI}}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]}{F} \quad [4]$$

Wobei  $M_{\text{VOI}}$  nach Formel [2] berechnet wird. Das Volumen  $V$  wird anhand medizinischer Bildgebungsdaten gemessen und zur Bestimmung der Masse  $M$  des Gewebes im VOI sowohl für das normale Lebergewebe als auch für das Tumorgewebe verwendet.

### 12.3. VORHERSAGE DER LUNGENDOSIS MIT EINEM SURROGATMARKER

Ein Surrogatmarker kann verwendet werden, um den erwarteten Strahlenenergiedosiswert in der Lunge für eine bestimmte Behandlungsaktivität zu simulieren. Als Surrogatmarker eignen sich QuiremScout™ Holmium-166 Mikrosphären oder Technetium-99m MAA. Die Verteilung des jeweiligen Surrogatmarkers kann mittels SPECT-(CT-)Bildgebung oder planarer Szintigraphie bewertet werden, auf deren Grundlage der prozentuale Leber-Lungen-Shunt  $L$  [%] anhand der folgenden Formel berechnet wird:

$$L [\%] = \frac{\text{counts of total lung}}{\text{counts of total lung} + \text{counts of liver}} \times 100 \quad [5]$$

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



Die von der Lunge aufgenommene Strahlenenergiedosis kann ausgehend vom gemessenen Lungen-Shunt  $L$  [%], der Menge der verabreichenden Holmium-166-Aktivität  $A$  [MBq] und der Lungenmasse  $M_{lung}$  [kg] anhand der folgenden Formel prognostiziert werden:

$$D_{lung} \text{ [Gy]} = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{lung}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/l}]} \quad [6]$$

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

### 13. GEBRAUCHSANWEISUNG

#### 13.1. PRÄSENTATION UND LAGERUNG

Die Vorbereitung kann entweder in einer medizinischen Einrichtung ausgeführt werden, die zum Umgang mit radioaktiven Stoffen befugt ist (z. B. ein nuklearmedizinisches Labor) oder für die Verabreichung von QuiremSpheres™ oder QuiremScout™ zugelassen ist (z. B. eine Angio-Suite).

***! Vorsicht!*** **Das Produkt ist radioaktiv. Beim Umgang mit diesem Produkt sind die vor Ort geltenden Bestimmungen einzuhalten.**

QuiremSpheres™ Mikrosphären werden in einem Suspensionspuffer mit einer patientenspezifischen Aktivität in bis zu drei verschlossenen V-Violen geliefert. Angaben zum Kalibrierungsdatum, zur Aktivität zum Kalibrierungszeitpunkt und zum Verfall befinden sich auf den Packungsetiketten. QuiremSpheres™ werden steril geliefert und sind nur für den einmaligen Gebrauch am Patienten bestimmt. 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.

- ! Hinweis!*** Überprüfen Sie bei Erhalt von QuiremSpheres™ die Verpackung auf etwaige Beschädigungen. Das Produkt bei einer Beschädigung der V-Viole oder der Verpackung nicht verwenden.
- ! Hinweis!*** QuiremSpheres™ sind nur den einmaligen Gebrauch am Patienten bestimmt.
- ! Hinweis!*** Das Produkt nach dem auf dem Produktetikett angegebenen Verfalldatum und Zeitpunkt nicht mehr verwenden.
- ! Hinweis!*** Überprüfen Sie vor der Verwendung von QuiremSpheres™ die Aktivität der erhaltenen Viole mit einem für die Messung von Holmium-166 kalibrierten Dosismesssystem.

#### 13.2. ZUGEHÖRIGE GERÄTSCHAFTEN UND ZUBEHÖR

Verwenden Sie das QuiremSpheres™ Delivery Set (QS-D001) für den Transfer der QuiremSpheres™ von der patientenspezifischen V-Viole zum Patientenkatheter.

Verwenden Sie das QuiremSpheres™ Customer Kit (QS-C001) zum Schutz vor unbeabsichtigter Strahlung während der Verabreichung von QuiremSpheres™.

Es wird empfohlen, einen Mikrokatheter mit einem Innendurchmesser von mindestens 0,65 mm zu verwenden. Wenn ein Katheter mit einem kleineren Innendurchmesser verwendet wird, ist während der Verabreichung eine niedrigere Durchflussrate zu erwarten. Eine niedrigere Durchflussrate:

- führt zu einem schnelleren Anstieg des Flüssigkeitspegels in der V-Viole, wodurch die Normalisierung länger dauert. Lassen Sie daher ausreichend Zeit zwischen den Verabreichungszyklen, damit sich der Flüssigkeitspegel in der V-Viole normalisieren kann.
- kann zu einer erhöhten Einlagerung der Mikrosphären im QuiremSpheres™ Delivery Set und dem Mikrokatheter führen.

***! Hinweis!*** Wenn zwischen den Verabreichungszyklen zur Normalisierung des Flüssigkeitspegels in der V-Viole nicht ausreichend Zeit vergangen ist, kann dies zu einem übermäßigen Druck in der V-Viole führen, was letztendlich zu einer Septumleckage und Druckverlust führt.

#### 13.3. RADIOLOGISCHE PLATZIERUNG DES KATHETERS

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

Positionieren Sie den Mikrokatheter mittels Standardverfahren in der Leberarterie (A. hepatica communis, A. hepatica dextra und sinistra oder in einem der anderen zur Leber verlaufenden Äste). Der Radiologe muss mit den häufigsten Gefäßanomalien bei der arteriellen Blutversorgung der Leber und von der Leber zu den umliegenden Organen vertraut sein. Es sollte jede Anstrengung unternommen werden, um die Mikrosphären so in den Leberarterien freizusetzen, dass die Strahlung nur an das Zielareal in der Leber verabreicht wird. Sind die Tumore auf einen Leberlappen oder (Unter-)Segment der Leber begrenzt, kann der Katheter selektiv in die Arterie eingeführt werden, die diesen Leberlappen oder das (Unter-)Segment der Leber versorgt, sodass gesundes Lebergewebe ausgespart wird.

#### 13.4. VERABREICHUNG VON QUIREMSPHERES™

Die Verabreichung von QuiremSpheres™ muss in einer Krankenseinrichtung ausgeführt werden, die für eine Behandlung mit QuiremSpheres™ Holmium-166 Mikrosphären zugelassen ist (z. B. eine Angio-Suite).

Eine ausführliche und bebilderte Beschreibung der Vorbereitung und Durchführung des QuiremSpheres™ Verabreichungsverfahrens finden Sie im Handbuch zur Verabreichung (LC-80072) und in der Gebrauchsanweisung des QuiremSpheres™ Delivery Set (LC-80076). Diese Gebrauchsanweisungen müssen vor dem Gebrauch vollständig durchgelesen werden und verstanden worden sein.

Es gelten die folgenden Empfehlungen für die Verabreichung von QuiremSpheres™

- Die Verabreichung von QuiremSpheres™ in die Leberarterie muss langsam (0,1 ml pro Druck pro Sekunde) mit Kochsalzlösung (0,9 % NaCl) erfolgen. Eine zu schnelle Verabreichung kann zu Rückfluss führen.
- Während der Verabreichung sollte der Katheter in regelmäßigen Abständen mit Kochsalzlösung (0,9 % NaCl) gespült werden, um Verstopfungen zu vermeiden.
- Überprüfen Sie die Katheterspitze regelmäßig, um sicherzustellen, dass sie während des gesamten Verabreichungsvorgangs in der vorgesehenen Position verbleibt.
- Kontrollieren Sie von Zeit zu Zeit auf Blutstase und Rückfluss der Mikrosphären durch die Gabe eines Kontrastmittels, um eine versehentliche falsche Verabreichung der Mikrosphären zu verhindern.

### 13.5. ENTSORGUNG VON RADIOAKTIVEM ABFALL

Die QuiremSpheres™ V-Viole, das QuiremSpheres™ Delivery Set, die (Mikro)Katheter und andere zum Einmalgebrauch bestimmte Verbrauchsmaterialien enthalten geringe Restmengen an Mikrosphären und müssen auf Radioaktivität überwacht werden. Diese Artikel sind gemäß den vor Ort geltenden Vorschriften zu entsorgen. Dies kann auch eine Lagerung zum Abklingen der Radioaktivität einschließen, bevor die Entsorgung über die übliche Abfallentsorgung erfolgen kann. Nach Abschluss einer Behandlung sind sämtliche verwendeten Kleidungsstücke und chirurgischen Instrumente zu kontrollieren. Kontaminierte Gegenstände müssen verpackt, gekennzeichnet und in die nuklearmedizinische Abteilung oder einen anderen speziell für die Lagerung zum Abklingen der Radioaktivität vorgesehenen Bereich gebracht werden, bis sie gewaschen bzw. entsorgt werden können.

### 13.6. TESTS NACH DER BEHANDLUNG

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.

### 14. MRT-(MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE-)SICHERHEIT

Nichtklinische Tests haben ergeben, dass die Holmium-166 Mikrosphären von QuiremSpheres™ bedingt MR-sicher sind. Ein Patient mit diesem Produkt kann unter den in Tabelle 1 aufgeführten Bedingungen sicher gescannt werden. Die Nichteinhaltung dieser Bedingungen kann zu Verletzungen beim Patienten führen. Zusätzliche Informationen zur MRT-Sicherheit können unter [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com) angefordert werden.

Tabelle 1 – MRT-Untersuchungsbedingungen



#### Bedingt MR-sicher

Parameter	Nutzungsbedingungen/Informationen
Stärke des statischen Magnetfelds (B <sub>0</sub> )	1,5 T, 3 T
Ausrichtung des statischen Magnetfelds (B <sub>0</sub> ).	Horizontal, zylindrische Bohrung
Maximaler räumlicher Feldgradient (SFG)	9 T/m (900 Gauss/cm)
HF-Anregung	Zirkular polarisiert (ZP)
HF-Sendespule	Es kann jede beliebige HF-Sendespule verwendet werden.
HF-Empfangsspule	Es kann jede beliebige HF-Empfangsspule verwendet werden.
Betriebsmodi (HF) und Einschränkungen des MR-Systems	Normaler Betriebsmodus
Maximale Ganzkörper-SAR	2 W/kg (normaler Betriebsmodus)
Maximale Kopf-SAR	3,2 W/kg (normaler Betriebsmodus)
B1 <sup>+</sup> <sub>rms</sub>	Kein maximales B1 <sup>+</sup> <sub>rms</sub>
Scandauer	2 W/kg durchschnittliche Ganzkörper-SAR für 60 Minuten kontinuierliche HF (eine Sequenz oder aufeinanderfolgende(r) Serie/Scan ohne Pausen), gefolgt von einer Abkühlphase von 15 Minuten.
MR-Bildartefakte	Das Vorhandensein dieses Implantats kann zu Bildartefakten führen. Um die Artefakte zu kompensieren, ist möglicherweise eine gewisse Manipulation der Scanparameter erforderlich.

### 15. MELDUNG VON VORKOMMNISSEN

Vorkommnisse im Zusammenhang mit QuiremSpheres™ melden Sie bitte Quirem Medical BV: [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com).

Wenn ein *schwerwiegendes* Vorkommnis im Zusammenhang mit QuiremSpheres™ auftritt, melden Sie dieses bitte Quirem Medical B.V und der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem der Anwender oder Patient ansässig ist.

## 16. 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 Abfallentsorgung und der Patientenversorgung nach der Implantation sind die behördlichen und vor Ort geltenden Richtlinien zum Strahlenschutz zu befolgen.

Grundlegende Prinzipien des Strahlenschutzes sind stets zu berücksichtigen. 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“ (ALARA) sein sollten:

- **ZEIT** – Strahlenexpositionszeit so kurz wie möglich halten
- **ABSTAND** – Abstand zwischen Strahlungsquelle und Ihrem Körper/Ihren Extremitäten so groß wie möglich halten
- **ABSCHIRMUNG** – Geeignete Abschirmmaßnahmen ergreifen

Die Vermeidung eines Kontakts mit Urin und Galle der Patienten, die einer SIRT (in Sammelbeuteln und Wundverbänden) unterzogen wurden, kann das Risiko einer Strahlenbelastung für Personen, insbesondere in den ersten 24 Stunden nach der Implantation, minimieren.

Bei (vermuteter) radioaktiver Kontamination von Personal, Geräten oder Behandlungsraum:

- Ermitteln Sie das Ausmaß der radioaktiven Kontamination, indem Sie die Gamma-Photonenemission von Holmium-166 mit einem geeigneten tragbaren Strahlungsdetektor messen.
- Befolgen Sie die einschlägigen örtlichen Richtlinien für die Reinigung bzw. Quarantäne der kontaminierten Oberfläche(n).

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

## ANHANG II – KORREKTUR FÜR RADIOAKTIVEN ZERFALL


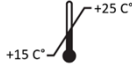





















Die physikalische Halbwertszeit von Holmium-166 beträgt 26,8 Stunden. Zur Berechnung der Aktivität von QuiremSpheres™ zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Referenzzeit multiplizieren Sie die Referenzaktivität mit dem entsprechenden Zerfallsfaktor aus Tabelle 3.

Die Referenzzeit muss vor der Zerfallskompensation in die Ortszeit des Anwenders umgerechnet werden.

**Tabelle 3 – Zerfallsfaktoren von QuiremSpheres™**

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 KENNZEICHNUNG

	Hersteller		Temperaturbegrenzung		Verwendbar bis
	Herstellungsdatum		Vorsicht, enthält radioaktives Material		Packstückorientierung - Oben
	Seriennummer		Artikelnummer		Vor Sonnenlicht schützen
	Sterilbarriere		Sterilisation durch aseptische Verfahren		Trocken lagern
	Medizinprodukt		Eindeutiger Produktidentifikator		Nicht verwenden, wenn die Verpackung beschädigt oder geöffnet wurde.
	Europäische Konformität		Uhrzeit der Kalibrierung in Europa (UTC)		Stapelbegrenzung drei Kisten
	Nur für den einmaligen Gebrauch am Patienten		Abziehetiketten auf beiden Seiten		Zerbrechlicher Inhalt
	Gebrauchsanweisung beachten		Bedingt MR-sicher		



## 1. DESCRIPCIÓN DEL DISPOSITIVO

QuiremSpheres™ consiste en microesferas de ácido L-poliláctico (PLLA) que contienen holmio-166 en un vial de suspensión de 2 ml. Las microesferas tienen un diámetro medio de entre 25 y 35 micras. El holmio-166 es un isótopo emisor  $\beta$  de alta energía para uso terapéutico. La energía máxima de las partículas  $\beta$  es de 1,85 MeV (50,0 %) y 1,77 MeV (48,7 %). El rango máximo de las partículas  $\beta$  emitidas en el tejido es de 8,7 mm, con una media de 2,5 mm. Además, el holmio-166 emite fotones gamma primarios con una energía de 81 KeV (6,7 %). El periodo de semidesintegración del holmio-166 es de 26,8 horas, lo que significa que más del 90 % de la radiación se administra en los primeros 4 días tras el procedimiento de administración. En el momento de tratamiento previsto, la radiactividad de cada microesfera es de 200-400 Bq. QuiremSpheres™ es un implante permanente.

QuiremSpheres™ se administra en la arteria hepática a través de un microcatéter. 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. QuiremSpheres™ se puede visualizar *in vivo* con RM y/o SPECT.

## 2. FINALIDAD PREVISTA

QuiremSpheres™ está diseñado para su implantación en tumores hepáticos mediante administración a través de la arteria hepática para el tratamiento de pacientes con tumores hepáticos irresecables.

## 3. USUARIO PREVISTO

QuiremSpheres™ está destinado a profesionales de la medicina nuclear y la radiología intervencionista.

Solo los usuarios previstos y otro personal clínico que haya completado el programa de formación de QuiremSpheres™ están autorizados a solicitar, manipular y/o implantar microesferas de holmio-166 QuiremSpheres™.

## 4. INDICACIONES DE USO

QuiremSpheres™ está indicado para el tratamiento de pacientes con tumores hepáticos irresecables.

## 5. BENEFICIO CLÍNICO

A partir de los datos clínicos disponibles de QuiremSpheres™, se identifican los siguientes beneficios:

- Control de la enfermedad en tumores hepáticos irresecables, con una supervivencia libre de progresión y global acorde con el estado de la técnica (beneficio para el paciente).
- Tratamiento bien tolerado en la población de pacientes prevista (beneficio para el paciente).
- Tratamiento con una duración limitada de los efectos secundarios (beneficio para el paciente).
- Alivio sintomático en pacientes con síntomas derivados del tumor (beneficio para el paciente).
- Verificación posterior al tratamiento mediante SPECT y RM (beneficio para el usuario).

## 6. RESUMEN DE SEGURIDAD Y RENDIMIENTO CLÍNICO

Para obtener el Resumen de seguridad y rendimiento clínico (SSCP), visite <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> (UDI-DI BÁSICO: 8719266QS-V001ZV).

## 7. CONTRAINDICACIONES

QuiremSpheres™ está contraindicado en:

- pacientes con una dosis pulmonar prevista superior a 30 Gy en un solo tratamiento;
- pacientes que presenten valores significativamente anómalos en las pruebas de función hepática (PFH) sintética y excretora;
- pacientes sometidos anteriormente a radioterapia externa del hígado;
- pacientes con trombosis completa de la vena porta principal;
- pacientes con captación extrahepática incorregible de un marcador indirecto. Se acepta la captación de radiactividad en el ligamento falciforme, los nodos linfáticos portales y la vesícula biliar;
- pacientes con función renal inadecuada;
- pacientes embarazadas;
- niños (<18 años).

## 8. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

A partir de los estudios clínicos finalizados, se estableció el siguiente perfil de acontecimientos adversos para QuiremSpheres™:

- Los acontecimientos de grado 1 y 2 que se observaron después de la SIRT con QuiremSpheres™ en >10 % de los pacientes son: náuseas, dolor abdominal, fatiga, dolor de espalda, vómitos, edema de extremidades, taquicardia auricular paroxística, disnea, reacción alérgica (contraste), ascitis, fiebre, mareos.
- Los acontecimientos de grado 3, 4 y 5 que se observaron después de la SIRT con QuiremSpheres™ en >1-10 % de los pacientes son: insuficiencia hepática, náuseas, fatiga, ascitis, hemorragia gastrointestinal superior, dolor torácico, hemorragia por varices esofágicas y ulceración gástrica. Los acontecimientos de grado 3, 4 y 5 que se observaron en >10 % de los pacientes son: dolor abdominal.

- Los acontecimientos de laboratorio de grado 1 y 2 que se observaron después de la SIRT con QuiremSpheres™ en >10 % de los pacientes son: aumento de la y-glutamil transferasa, linfocitopenia, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina, hiperglucemia, aumento de bilirrubina total, aumento de la alanina aminotransferasa, hiponatremia, anemia/hemoglobina, trombocitopenia, disminución de albúmina, aumento de lactato deshidrogenasa, leucopenia, aumento de amoníaco, aumento del INR, aumento de creatinina, hipopotasemia, eritrocitos, APTT prolongado.
- Los acontecimientos de laboratorio de grado 3 y 4 que se observaron después de la SIRT con QuiremSpheres™ en >1-10 % de los pacientes son: aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina, hiperglucemia, aumento de bilirrubina total, aumento de la alanina aminotransferasa, hiponatremia, anemia/hemoglobina, trombocitopenia, disminución de la albúmina, aumento de la lactato deshidrogenasa.
- Los acontecimientos de laboratorio de grado 3 y 4 que se observaron después de la SIRT con QuiremSpheres™ en >10 % de los pacientes son: aumento de la y-glutamil transferasa, linfocitopenia.

#### Posibles acontecimientos adversos graves debidos a la radiación elevada:

- **Pancreatitis aguda:** causa dolor abdominal intenso inmediato. Verificar mediante tomografía SPECT abdominal y medición de la concentración de amilasa sérica.
- **Gastritis aguda:** causa dolor abdominal. Verificar mediante métodos estándar el diagnóstico de úlcera gástrica.
- **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.
- **Otra ulceración del tracto gastrointestinal (GI):** causa dolor abdominal. Verificar mediante métodos estándar el diagnóstico de úlcera.
- **Hepatitis por radiación (enfermedad hepática por radioembolización, REILD):** causa un empeoramiento progresivo e idiopático de la función hepática. Verificar mediante biopsia percutánea del hígado con aguja gruesa.
- **Neumonitis por radiación:** causa tos improductiva excesiva. Verificar la existencia de neumonitis mediante radiografía o TC pulmonar de alta resolución.

#### 9. ADVERTENCIAS

No se han identificado advertencias.

#### 10. PRECAUCIONES

Se debe prestar atención a las siguientes precauciones:

- La radiación excesiva en el parénquima hepático normal puede provocar enfermedad hepática inducida por radioembolización (REILD), también conocida como hepatitis por radiación.
- Este producto es radiactivo. Deben respetarse las normativas locales al manipular este dispositivo.

#### 11. COMPOSICIÓN QUÍMICA

Las microesferas contienen ácido L-poliláctico, acetilacetona y cloruro de holmio. El tampón de suspensión acuosa contiene dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio, poloxámero 188 y agua para preparaciones inyectables.

#### 12. PREPARACIÓN

##### 12.1. SELECCIÓN DE PACIENTES Y PRUEBAS PREVIAS AL TRATAMIENTO

QuiremSpheres™ está indicado solo 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 tratamiento de los tumores dentro del hígado resultará beneficioso para el paciente y que los tumores son irresecables.

Se recomienda realizar las siguientes pruebas a los pacientes antes del tratamiento:

- Angiografía hepática para establecer la anatomía arterial del hígado.
- Pruebas serológicas de la función hepática para determinar el grado de afectación de la función hepática.
- Una prueba de la función renal para determinar el alcance de la función renal.
- Una exploración de medicina nuclear de un marcador indirecto administrado para predecir la dosis pulmonar, la dosis intrahepática y cualquier captación extrahepática del tratamiento con QuiremSpheres™.
  - Como marcador indirecto, las microesferas QuiremScout™ de holmio-166 o MAA tecnecio-99m se pueden inyectar a través de un catéter en la arteria hepática.
  - Para optimizar el valor predictivo de esta prueba, 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™.
  - No coloque la punta del catéter demasiado cerca de una bifurcación o de la pared arterial, ya que esto podría introducir vórtices que limiten el valor predictivo del marcador indirecto.

*Nota* El paciente debe recuperarse de cualquier intervención quirúrgica mayor antes de recibir el tratamiento con QuiremSpheres™.

*Nota* No se ha evaluado el efecto potencial de los agentes anticancerígenos sistémicos en la vascularización hepática o un posible efecto radiosensibilizante en combinación con QuiremSpheres™.

*Nota* No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de este dispositivo en madres lactantes.

## 12.2. PLANIFICACIÓN DE DOSIS

Como principio general, la cantidad de radiactividad  $A$  [MBq] de QuiremSpheres™ para lograr una dosis  $D$  [Gy] absorbida de radiación en un tejido con masa  $M$  [kg] se determina mediante la siguiente fórmula:

$$A[\text{MBq}] = D[\text{Gy}] \times M[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}] \quad [1]$$

donde  $M$  [kg] se determina por el volumen  $V$  [L] y la densidad  $\rho$  [kg/L] del tejido de la siguiente manera:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times \rho [\text{kg/L}] \quad [2]$$

La densidad  $\rho$  [kg/L] que se puede utilizar para determinar  $M$  [kg] de tejido hepático (tanto normal como tumoral) es de 1,06 kg/l.

La radiactividad que se va a administrar para el tratamiento de un paciente puede calcularse en función del volumen hepático que se va a tratar (apartado 5.2.2) o sobre la base de una simulación de dosis utilizando un marcador indirecto (apartado 5.2.3).

### 12.2.1. RECOMENDACIONES PARA LA PLANIFICACIÓN DE DOSIS

Para la planificación de la dosis se aplica lo siguiente:

- La dosis promedio planeada, absorbida por el hígado entero, recomendada es de 60 Gy.
- Cuando solo se trata un lóbulo o subsegmento del hígado, la dosis promedio planeada absorbida de radiación para ese volumen de tratamiento puede superar los 60 Gy. Deberá evaluarse la dosis promedio absorbida por todo el hígado, y la dosis promedio absorbida recomendada de 60 Gy sigue siendo aplicable.

**Precaución** *La radiación excesiva en el parénquima hepático normal puede provocar enfermedad hepática inducida por radioembolización (REILD), también conocida como hepatitis por radiación.*

**Nota** *Un cortocircuito pulmonar excesivo podría provocar neumonitis por radiación.*

**Nota** *La administración accidental de QuiremSpheres™ a la vesícula biliar, el tracto gastrointestinal o el páncreas podría causar gastritis aguda, ulceración del tracto gastrointestinal, pancreatitis aguda o colecistitis aguda.*

### 12.2.2. CÁLCULO DE LA ACTIVIDAD BASADO EN EL VOLUMEN HEPÁTICO

Este método utiliza únicamente el volumen hepático en el que se inyectará QuiremSpheres™ como entrada para calcular la actividad necesaria para lograr una determinada dosis en el tejido hepático de acuerdo con la fórmula [1] y [2]. El volumen  $V$  se mide basándose en datos de imágenes médicas y se utiliza para determinar la masa  $M$  del tejido hepático.

Debido a la distribución no uniforme de QuiremSpheres™ en el tejido hepático tumoral y no tumoral, se puede esperar que el tejido tumoral reciba una dosis absorbida de radiación proporcionalmente mayor. No obstante, se recomienda estudiar la distribución intrahepática como parte de la planificación mediante un marcador indirecto.

### 12.2.3. CÁLCULO DE LA ACTIVIDAD BASADO EN LA SIMULACIÓN DE DOSIS UTILIZANDO UN MARCADOR INDIRECTO

Este método utiliza un marcador indirecto para simular la dosis de radiación absorbida esperada para una actividad de tratamiento determinada en tejido tumoral y tejido hepático normal. Como marcador indirecto se pueden utilizar microesferas QuiremScout™ de holmio-166 o MAA tecnecio-99m. La distribución de cualquiera de los marcadores indirectos se evalúa mediante imágenes de SPECT (-TC) en función de la cual la fracción  $F$  de la actividad total en un volumen de interés (VOI) se determina de acuerdo con:

$$F = \frac{\text{Counts}_{\text{VOI}}}{\text{Counts}_{\text{Total Volume}}} \quad [3]$$

Donde los *recuentos* se refieren a los recuentos de SPECT medidos dentro de los volúmenes correspondientes y el *Volumen total* se refiere al volumen total del hígado al que está previsto administrar actividad de QuiremSpheres™. Si se detecta un cortocircuito pulmonar, el *Volumen total* también incluye el volumen pulmonar. La actividad necesaria para lograr una dosis absorbida  $D$  [Gy] en un VOI se calcula posteriormente basándose en la fórmula [4] de la siguiente manera:

$$A = \frac{D_{\text{VOI}}[\text{Gy}] \times M_{\text{VOI}}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]}{F} \quad [4]$$

Con  $M_{\text{VOI}}$  calculado de acuerdo con la fórmula [2]. El volumen  $V$  se mide basándose en datos de imágenes médicas y se utiliza para determinar la masa  $M$  de tejido en el VOI, tanto para el tejido hepático normal como para el tejido tumoral.

## 12.3. PREDICCIÓN DE LA DOSIS PULMONAR MEDIANTE UN MARCADOR INDIRECTO

Se puede utilizar un marcador indirecto para simular la dosis de radiación absorbida esperada en los pulmones para una actividad de tratamiento determinada. Como marcador indirecto se pueden utilizar microesferas QuiremScout™ de holmio-166 o MAA tecnecio-99m. La distribución de cualquiera de los marcadores indirectos se puede evaluar mediante imágenes de SPECT (-TC) o gammagrafía planar en función de la cual el porcentaje de cortocircuito pulmonar  $L$  [%] se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$L [\%] = \frac{\text{counts of total lung}}{\text{counts of total lung} + \text{counts of liver}} \times 100 \quad [5]$$

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

La dosis absorbida de radiación en el pulmón puede predecirse basándose en el cortocircuito pulmonar medido  $L$  [%], la cantidad de radiactividad del holmio-166  $A$  [MBq] que se va a administrar y la masa de los pulmones  $M_{\text{lung}}$  [kg] utilizando la siguiente fórmula:

$$D_{lung} \text{ [Gy]} = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{lung}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/l}]} \quad [6]$$

La masa del tejido pulmonar  $M_{lung}$  [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.

### 13. INSTRUCCIONES DE USO

#### 13.1. PRESENTACIÓN Y ALMACENAMIENTO

La preparación puede realizarse en instalaciones hospitalarias donde se manipulan materiales radiactivos (p. ej., un laboratorio de medicina nuclear) o bien en instalaciones hospitalarias (p. ej., una sala de angiografía) donde esté permitido realizar el procedimiento de administración de QuiremSpheres™ y/o QuiremScout™.

**Precaución** El producto es radiactivo. Deben respetarse las normativas locales al manipular este dispositivo.

Las microesferas de QuiremSpheres™ se suministran en suspensión con una actividad específica del paciente en hasta tres viales encapsulados con inserto cónico. En las etiquetas del envase se incluyen los datos de la fecha de calibración, la actividad en el momento de la calibración y la información sobre la fecha límite de utilización. QuiremSpheres™ se suministra estéril y está diseñado para un solo paciente y un solo uso. 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.

- Nota* 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.
- Nota* QuiremSpheres™ debe usarse en un solo paciente.
- Nota* No utilizar el producto después de la fecha y hora de caducidad, como se indica en la etiqueta del producto.
- Nota* Antes de utilizar QuiremSpheres™, verificar la actividad de los viales recibidos utilizando un calibrador de dosis calibrado para medir holmio-166.

#### 13.2. DISPOSITIVOS CON LOS QUE INTERACTÚA Y ACCESORIOS

Utilice el sistema de administración de QuiremSpheres™ (QS-D001) para transferir QuiremSpheres™ desde el vial con inserto cónico al catéter del paciente.

Utilice el kit para el usuario de QuiremSpheres™ (QS-C001) como medio de protección contra la radiación no deseada durante el procedimiento de administración de QuiremSpheres™.

Se recomienda utilizar un microcatéter con un diámetro interno de 0,65 mm como mínimo. Si se utiliza un catéter de menor diámetro interno, se espera un caudal más bajo durante el proceso de administración. Un caudal más bajo:

- dará lugar a un aumento más rápido del nivel de líquido en el vial con inserto cónico, que tardará más en normalizarse. Por lo tanto, deje un tiempo suficiente entre los ciclos de administración para permitir que el nivel de líquido en el vial con inserto cónico se normalice;
- puede provocar una mayor retención de microesferas en el sistema de administración de QuiremSpheres™ y el microcatéter.

- Nota* Si no se permite un tiempo suficiente entre los ciclos de administración para normalizar el nivel de líquido en el vial con inserto cónico, podría producirse una presión excesiva en el vial con inserto cónico, lo que en última instancia provocaría una fuga septal y la pérdida de presión.

#### 13.3. COLOCACIÓN RADIOLÓGICA DEL CATÉTER

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.

Usando técnicas estándar, colocar el microcatéter en la arteria hepática (común, derecha, izquierda o una de las otras ramas que van al hígado). El radiólogo intervencionista debe estar familiarizado con las frecuentes variaciones arteriales en la irrigación al hígado y desde el hígado hasta los órganos circundantes. Debe hacerse todo lo posible para administrar las microesferas en las arterias hepáticas de tal manera que la radiación se administre únicamente al área objetivo del hígado. Si los tumores afectan solo a un lóbulo o subsegmento del hígado, el catéter se puede insertar de forma selectiva en la arteria que irriga ese lóbulo o subsegmento, evitando la administración al tejido hepático sano.

#### 13.4. ADMINISTRACIÓN DE QUIREMSPHERES™

La administración de QuiremSpheres™ debe realizarse en un centro hospitalario (p. ej., una sala de angiografía) aprobado para el procedimiento de administración de microesferas QuiremSpheres™ de holmio-166.

Para obtener una descripción ampliada e ilustrada de la preparación y ejecución del procedimiento de administración de QuiremSpheres™, consulte el Procedimiento de administración manual (LC-80072) y las instrucciones de uso del sistema de administración de QuiremSpheres™ (LC-80076). Estas instrucciones se deben leer y comprender en su totalidad antes del uso.

Se recomienda lo siguiente para la administración de QuiremSpheres™:



- La administración de QuiremSpheres™ en la arteria hepática debe realizarse lentamente (0,1 ml por presión por segundo) utilizando solución salina (NaCl 0,9 %). La administración rápida puede causar reflujo.
- Durante el procedimiento de administración, debe limpiarse el catéter con solución salina (NaCl 0,9 %) con regularidad para evitar obstrucciones.
- Es necesario comprobar que la punta del catéter se mantiene en la posición prevista durante todo el procedimiento de administración.
- Compruebe la estasis del flujo sanguíneo y el posible reflujo de las microesferas mediante la administración intermitente de medio de contraste para evitar la administración accidental de microesferas.

### 13.5. ELIMINACIÓN DE RESIDUOS RADIATIVOS

El vial con inserto cónico de QuiremSpheres™, el sistema de administración de QuiremSpheres™, los microcatéteres y otros elementos fungibles de un solo uso contienen pequeñas cantidades residuales de microesferas, por lo que es preciso vigilar los niveles de radiactividad. Estos elementos deberán eliminarse de conformidad con las normas locales. Esto podría conllevar un periodo de almacenamiento para permitir la desintegración antes de desecharlos en el sistema habitual de eliminación de residuos. Todas las batas y el instrumental quirúrgico deberán vigilarse al terminar cada procedimiento. Los elementos contaminados se colocarán en bolsas adecuadamente etiquetadas y se enviarán al departamento de física médica o a otra zona destinada a la desintegración hasta que sea seguro lavarlos o desecharlos.

### 13.6. PRUEBAS POSTERIORES AL TRATAMIENTO

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.

### 14. SEGURIDAD DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

En estudios no clínicos, se ha visto que las microesferas de holmio-166 de QuiremSpheres™ son compatibles con la RM en circunstancias específicas. Se puede realizar con seguridad un estudio de RM a un paciente que cumpla las condiciones enumeradas en la tabla 1. Si no se cumplen estas condiciones, puede causar daños al paciente. Puede solicitar información adicional acerca de seguridad de la RM en [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com).

Tabla 1: Condiciones del estudio con RM



#### Compatibilidad condicional con las técnicas de RM

Parámetro	Condiciones de uso/información
Fuerza del campo magnético estático (B <sub>0</sub> )	1,5 T; 3 T
Orientación del campo magnético estático (B <sub>0</sub> )	Horizontal, diámetro cilíndrico
Gradiente máximo del campo espacial (SFG)	9 T/m (900 gauss/cm)
Polarización de RF	Polarización circular (CP)
Bobina de transmisión de RF	Se puede usar cualquier bobina de transmisión de RF
Bobina de recepción de RF	Se puede usar cualquier bobina de recepción de RF
Modos y limitaciones de uso del sistema de RM	Modo de funcionamiento normal
TAE máxima corporal total	2 W/kg (modo de funcionamiento normal)
TAE máxima de la cabeza	3,2 W/kg (modo de funcionamiento normal)
B1 <sup>+</sup> <sub>rms</sub>	Sin nivel máximo de B1 <sup>+</sup> <sub>rms</sub>
Duración del estudio	Tasa de absorción específica (TAE) media corporal total de 2 W/kg durante 60 minutos de RF continua (una secuencia o series consecutivas/estudio sin pausas) seguido de un periodo de enfriamiento de 15 minutos.
Artefactos de imagen en RM	La presencia de este implante puede producir artefactos de imagen. Puede ser necesaria alguna manipulación de los parámetros del estudio para compensar la presencia de artefactos.

### 15. NOTIFICACIÓN DE INCIDENTES

Si se produce un incidente relacionado con QuiremSpheres™, notifíquelo a Quirem Medical B.V.: [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com). Si se produce un incidente grave relacionado con QuiremSpheres™, notifíquelo a Quirem Medical B.V y a la autoridad competente del Estado miembro en el que esté establecido el usuario o el paciente.

### 16. 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 para la preparación, la administración de microesferas, la eliminación de residuos y los cuidados posteriores a la implantación.

Los principios de protección radiológica deben tenerse en cuenta 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.

Evitar el contacto con la orina y la bilis de los pacientes que se hayan sometido a SIRT (en bolsas de recogida y vendajes para heridas) puede reducir al mínimo el riesgo de exposición a la radiación para las personas, especialmente durante las primeras 24 horas tras la implantación.

En caso de contaminación radiactiva (efectiva o presunta) del personal, los equipos o la sala de tratamiento:

- determinar la magnitud de la contaminación radiactiva, midiendo la emisión de fotones y de holmio-166 con un detector de radiaciones portátil idóneo;
- seguir las disposiciones locales pertinentes en materia de limpieza o cuarentena de las superficies contaminadas.

## 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 radiactividad mediante microesferas con holmio-166, asociada a una dosis promedio absorbida por el hígado entero 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 en los momentos (t) 0, 6, 24 y 48 h después del tratamiento.**

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

## ANEXO II. CORRECCIONES DE LA DESINTEGRACIÓN


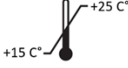




















El periodo de semidesintegración física del holmio-166 es de 26,8 horas. Para calcular la actividad de QuiremSpheres™ en un momento dado después de la hora de referencia, multiplicar la actividad de referencia por el factor de desintegración apropiado que se indica en la Tabla 3.

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

**Tabla 3 – Factores de desintegración de 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 caducidad
	Fecha de fabricación		Advertencia, contiene material radiactivo		Este lado hacia arriba
	Número de serie		Código de referencia del producto		Proteger de la luz del sol
	Indicación de barrera estéril		Esterilizado con técnicas de procesamiento asépticas		Mantener seco
	Indicación de producto sanitario		Identificador único de dispositivo		No utilizar si el envase está dañado o abierto
	Conformidad europea	UE CAL UTC	Hora europea de calibración UTC		El límite de apilamiento es de tres cajas
	Solo para uso en un solo paciente		Etiquetas desprendibles en ambos lados		Contenido frágil
	Consultar instrucciones de uso		Compatibilidad condicional con las técnicas de RM		



## 1. LAITTEEN KUVAUS

QuiremSpheres™ koostuu poly-L-laktidihappo (PLLA) -mikropartikkeleista, jotka sisältävät Holmium-166:ta 2 ml:n puskuriliuoksessa Mikropartikkeleiden keskimääräinen halkaisija on 25–35 mikrometriä. Holmium-166 on hoitokäyttöön tarkoitettu korkeaenerginen beetasäteilevä isotooppi. Beetahiukkasten maksimienergia on 1,85 MeV (50,0 %) ja 1,77 MeV (48,7 %). Beetasäteilyn maksimikantama kudoksessa on 8,7 mm, ja säteilyn keskiarvo on 2,5 mm. Lisäksi holmium-166 säteilee primaarisia gammafotoneja, joiden energia on 81 KeV (6,7 %). Holmium-166:n puoliintumisaika on 26,8 tuntia, mikä tarkoittaa, että 90 % säteilystä vapautuu ensimmäisten 4 päivän kuluessa annostelusta. Suunnitellulla hoidon antamishetkellä mikropartikkelikohtainen aktiivisuus on 200–400 Bq. QuiremSpheres™ on pysyvä implantti.

QuiremSpheres™ annetaan maksavaltimoon mikrokatetrilla. QuiremSpheres™ leviää maksassa epätasaisesti. Tämä johtuu pääosin maksavaltimovirtauksen eroista kasvaimen (kasvaimiin) ja terveeseen maksakudokseen, kasvainkudoksen ja terveen kudoksen verenkierron suhteesta ja kasvaimen koosta. QuiremSpheres™ voidaan visualisoida in vivo magneettikuvauksella ja/tai SPECTillä.

## 2. KÄYTTÖTARKOITUS

QuiremSpheres™ on tarkoitettu implantoitavaksi maksakasvaimiin antamalla sitä maksavaltimon kautta potilaille, joilla on leikkaukseen soveltumattomia maksakasvaimia.

## 3. KÄYTTÄJÄT

QuiremSpheres™ on tarkoitettu isotooppilääketieteen ja interventionaalisen radiologian ammattilaisten käyttöön.

Vain QuiremSpheres™-koulutusohjelman suorittaneilla käyttäjillä ja muulla kliinisellä henkilökunnalla on lupa tilata, käsitellä ja/tai implantoida QuiremSpheres™ Holmium-166 -mikropartikkeleita.

## 4. KÄYTTÖAIHEET

QuiremSpheres™ on tarkoitettu sellaisten potilaiden hoitoon, joilla on leikkaukseen soveltumattomia maksakasvaimia.

## 5. KLIININEN HYÖTY

QuiremSpheres™-valmisteesta saatavilla olevien kliinisten tietojen perusteella valmisteella on tunnistettu seuraavat hyödyt:

- Leikkaukseen soveltumattomien maksakasvainten hallinnan ansiosta sairaus ei etene ja kokonaiselinaika on alan edistyksen mukainen (potilaan saama hyöty).
- Hyvin siedetty hoito aiotussa potilasryhmässä (potilaan saama hyöty).
- Hoito, jonka haittavaikutusten kesto on rajoitettu (potilaan saama hyöty).
- Oireiden lievittäminen potilailla, joilla on kasvaimesta johtuvia oireita (potilaan saama hyöty).
- Hoidon jälkeinen varmistus SPECT- ja magneettikuvausmenetelmillä (käyttäjän saama hyöty).

## 6. YHTEENVETO TURVALLISUUDESTA JA KLIINISESTÄ SUORITUSKYVYSTÄ

Yhteenveto turvallisuudesta ja kliinisestä suorituskyvystä löytyy osoitteessa <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> (BASIC UDI-DI: 8719266QS-V001ZV).

## 7. VASTA-AIHEET

QuiremSpheres™ on vasta-aiheinen

- potilailla, joiden ennustettu kerta-annos keuhkojen alueella on yli 30 Gy
- potilailla, joilla on merkittävästi poikkeavat synteettiset ja eritykselliset maksan toimintakokeet (LFT)
- potilailla, joille on annettu aiemmin sädehoitoa maksaan ulkoisella säteilylähteellä
- potilailla, joiden pääporttilaskimo on tukkeutunut
- potilailla, joilla on korjaamaton maksan ulkopuolinen kerrostuma korvaavaa merkkiainetta. Aktiivisuuden jakauma maksan sirppisiteessä, portti-imusolmukkeissa ja sappirakossa hyväksytään.
- potilailla, joiden munuaisten toiminta on riittämätöntä
- potilailla, jotka ovat raskaana
- lapsilla (< 18-vuotiaat).

## 8. HAITTAVAIKUTUKSET

Toteutuneiden kliinisten tutkimusten perusteella QuiremSpheres™-valmistelle vahvistettiin seuraava haittatapahtumaprofiili:

- 1 ja 2 asteen tapahtumia, joita havaittiin SIRT-hoidon jälkeen QuiremSpheres™-valmisteen kanssa > 10% potilaista, ovat: pahoinvointi, vatsakipu, väsymys, selkäkipu, oksentelu, raajojen turvotus, paroksysmaalinen eteistakykardia, hengenahdistus, allerginen reaktio (varjoaine), askites, kuume, huimaus.
- 3, 4 ja 5 asteen tapahtumia, joita havaittiin SIRT hoidon jälkeen QuiremSpheres™-valmisteen kanssa >1-10% potilaista, ovat: maksan vajaatoiminta, pahoinvointi, väsymys, askites, maha-suolikanavan yläosan verenvuoto, rintakipu, ruokatorven laskimolaajentumien verenvuoto ja mahahaava. 3, 4, 5 asteen tapahtumia, joita havaittiin > 10 prosentilla potilaista, ovat: vatsakipu.

- 1 ja 2 asteen laboratoriotapahtumia, joita havaittiin SIRT-hoidon jälkeen QuiremSpheres™-valmisteen kanssa >10 prosentilla potilaista, ovat: y-glutamyyliinotransferaasin nousu, lymfosytopenia, aspartaattiaminotransferaasin nousu, alkalisen fosfataasin nousu, hyperglykemia, kokonaisbilirubiinin nousu, alaniiniaminotransferaasin nousu, hyponatremia, anemia / hemoglobiini, trombosytopenia, albumiinin lasku, laktaattidehydrogenaasin nousu, leukopenia, ammoniapitoisuuden nousu, INR-arvon nousu, kreatiniinipitoisuuden nousu, hypokalemia, erytrosyytit, APTT:n pidentyminen.
- 3 ja 4 asteen laboratoriotapahtumia, joita havaittiin SIRT-hoidon jälkeen QuiremSpheres™-valmisteen kanssa > 1-10 prosentilla potilaista, ovat: aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu, alkalisen fosfataasin nousu, hyperglykemia, kokonaisbilirubiinin nousu, alaniiniaminotransferaasin nousu, hyponatremia, anemia / hemoglobiini, trombosytopenia, albumiinin lasku, laktaattidehydrogenaasin nousu.
- 3 ja 4 asteen laboratoriotapahtumia, joita havaittiin SIRT-hoidon jälkeen QuiremSpheres™-valmisteen kanssa > 10 prosentilla potilaista, ovat: y-glutamyyliinotransferaasin nousu, lymfosytopenia.

#### Mahdolliset vakavat haittavaikutukset korkeasta säteilyannoksesta

- **Akuutti haimatulehdus** ---- aiheuttaa välittömästi kovaa vatsakipua. Todetaan vatsan SPECT-kuvauksen ja seerumin amylaasin määrityksen avulla.
- **Akuutti gastriitti** ---- aiheuttaa vatsakipua. Todetaan mahahaavan tavanomaisin diagnostisin menetelmin.
- **Akuutti sappirakon tulehdus** ---- aiheuttaa huomattavaa ylävatsakipua ja voi vaatia hoidoksi sappirakon poistoleikkauksen. Todetaan asianmukaisilla kuvantamistutkimuksilla.
- **Muu maha-suolikanavan haavauma** ---- aiheuttaa vatsakipua. Todetaan haavauman tavanomaisin diagnostisin menetelmin.
- **Säteilyperäinen maksatulehdus** ---- aiheuttaa muuten selittämättömän etenevän maksan toiminnan heikkenemisen. Todetaan transkutaanisella maksan ydinbiopsialla.
- **Sädepneumoniitti** ---- aiheuttaa limaa erittämätöntä yskää. Todetaan röntgenkuvauksella tai korkean erottelutarkkuuden tietokonetomografialla.

#### 9. VAROITUKSET

Varoituksia ei tunnistettu.

#### 10. VAROTOIMET

Huomioi seuraavat varotoimenpiteet:

- Liiallinen säteily normaaliin maksan kudokseen voi johtaa maksasairauteen (REILD), joka tunnetaan myös nimellä säteilyhepatiitti.
- Tämä tuote on radioaktiivinen. Paikallisia säädöksiä on noudatettava tämän laitteen käsittelyssä.

#### 11. KEMIALLINEN KOOSTUMUS

Mikropartikkelit sisältävät poly (L-laktidihappoa), asetyyliasetonia ja holmiumkloridia. Puskuriliuos sisältää natriumdivefyosfaattia, dinatriumvetyfosfaattia, poloksameeri 188:aa ja injektioneesteisiin käytettävää vettä.

#### 12. VALMISTELU

##### 12.1. POTILAAN VALINTA JA HOITOA EDELTÄVÄT KOKEET

QuiremSpheres™-hoitoa voidaan harkita vain potilailla, joiden maksakasvaimia ei voida leikata. Potilaan valinta QuiremSpheres™-hoitoon edellyttää lääkärin lausuntoa siitä, että maksakasvaimen/-kasvain hoidosta on potilaalle hyötyä ja että kasvainta/kasvaimia ei voida leikata.

Seuraavat potilaskokeet suositellaan tehtäväksi ennen hoitoa:

- Maksan angiografia maksan valtimoanatomian määrittämiseksi.
- Maksan toiminnan serologiset kokeet maksan toiminnan vaurioiden laajuuden selvittämiseksi.
- Munuaisten toimintakoe munuaisten toiminnan laajuuden määrittämiseksi.
- Isotooppilääketieteellinen röntgenkuvaus annetulla merkkiaineella keuhkoannoksen, maksansisäisen annoksen ja QuiremSpheres™-hoidosta mahdollisesti aiheutuvan maksan ulkoisen annoksen ennustamiseksi.
  - Korvaavana merkkiaineena QuiremScout™ Holmium-166 -mikropartikkelit tai teknetium-99m MAA voidaan injektoida katetrin kautta maksavaltimoon.
  - Tämän testin ennustearvon optimoimiseksi suositellaan, että kumman tahansa korvaavan merkkiaineen injektion aikana katetrin kärki asetetaan täsmälleen samaan anatomiseen kohtaan, josta QuiremSpheres™ annetaan.
  - Älä aseta katetrin kärkeä liian lähelle haarautumaa tai valtimoseinää, koska se voi aiheuttaa pyörteitä, jotka rajoittavat korvaavan merkkinaineen ennustearvoa.

*! Huomaus!* Potilaan on toivuttava kaikista suuremmista leikkauksista ennen QuiremSpheres™-hoitoa.  
*! Huomaus!* Systeemisten syöpälääkkeiden mahdollista vaikutusta maksan vaskularisaatioon ja/tai mahdollista sädeherkistymistä aiheuttavaa vaikutusta ei ole arvioitu yhdessä QuiremSpheres™-valmisteen kanssa.  
*! Huomaus!* Tämän laitteen turvallisuutta ja tehoa imettävillä äideillä ei ole varmistettu.

##### 12.2. ANNOSSUUNNITTELU

Yleisenä periaatteena QuiremSpheres™-radioaktiivisuuden A [MBq] määrän absorboituneen säteilyannoksen D [Gy] saavuttamiseksi kudoksessa, jonka massa on M [kg], määritetään seuraavalla kaavalla:

$$A[\text{MBq}] = D[\text{Gy}] \times M[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}] \quad [1]$$

jossa  $M$  [kg] määritetään kudoksen tilavuuden  $V$  [L] ja tiheyden  $\rho$  [kg/l] perusteella seuraavasti:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times \rho [\text{kg/L}] \quad [2]$$

Tiheys  $\rho$  [kg/l], jota voidaan käyttää maksakudoksen (sekä normaalin että kasvaimen)  $M$  [kg] määrittämiseen, on 1,06 kg/l.

Potilaan hoidossa käytettävä radioaktiivisuus voidaan laskea hoidettavan maksan tilavuuden perusteella (kohta 5.2.2.) tai annossimulaation perusteella korvaavalla merkkiaineella (kohta 5.2.3.).

### 12.2.1. ANNOSSUUNNITTELUA KOSKEVAT SUOSITUKSET

Annossuunnitteluun sovelletaan seuraavaa:

- Suositeltu koko maksan absorboitunut annos on keskimäärin 60 Gy.
- Kun hoidetaan vain yhtä maksan lohkoa tai (ala)segmenttiä, suunniteltu keskimääräinen absorboitunut säteilyannos kyseiseen käsittelytilavuuteen voi olla yli 60 Gy. Koko maksan keskimääräinen absorboitunut annos on edelleen arvioitava, ja suositeltu keskimääräinen absorboitunut annos 60 Gy on edelleen voimassa.

**! Varotoimi!** *Liiallinen säteily normaaliin maksan kudokseen voi johtaa maksasairauteen (REILD), joka tunnetaan myös nimellä säteilyhepatiitti.*

**! Huomautus!** *Liiallinen oikovirtaus keuhkoihin voi johtaa sädepneumoniittiin.*

**! Huomautus!** *QuiremSpheres™-valmisteen tahaton toimittaminen sappirakkoon, ruoansulatuskanavaan tai haimaan voi aiheuttaa akuutin gastritiin, ruoansulatuskanavan haavaumia, akuutin haimatulehduksen tai akuutin kolekystiitin.*

### 12.2.2. MAKSAN TILAVUUTEEN PERUSTUVA AKTIIVISUUSLASKELMA

Tämä menetelmä käyttää vain maksan tilavuutta, johon QuiremSpheres™ injektoidaan syötteenä tarvittavan aktiivisuuden laskemiseksi saavuttamaan tietyn annoksen maksakudoksessa kaavan [1] ja [2] mukaisesti. Tilavuus  $V$  mitataan lääketieteellisen kuvantamisen tietojen perusteella, ja sitä käytetään maksakudoksen massan  $M$  määrittämiseen.

Koska QuiremSpheres™ jakautuu epätasaisesti kasvainkudoksen ja terveen kudoksen välillä, voidaan olettaa, että kasvainkudokseen annetaan suhteellisesti suurempi säteilyannos. Maksansisäistä jakautumista suositellaan kuitenkin tutkittavaksi osana valmistelua korvaavalla merkkiaineella.

### 12.2.3. ANNOSSIMULAATIOON PERUSTUVA AKTIIVISUUSLASKELMA, JOSSA KÄYTETÄÄN KORVAAVAA MERKKIAINETTA

Tässä menetelmässä käytetään korvaavaa merkkiainetta, jolla simuloidaan odotettua absorboitunutta säteilyannosta tiettyä hoitoa varten kasvainkudoksessa ja normaalissa maksakudoksessa. Korvaavana merkkiaineena voidaan käyttää QuiremScout™ Holmium-166 -mikropartikkeleita tai teknetium-99 MAA:ta. Kumman tahansa korvaavan merkkiaineen jakautumista arvioidaan SPECT(-CT) -kuvauksella, jonka perusteella kokonaisaktiivisuuden osuus  $F$  analysoitavassa tilavuudessa ( $VOI$ ) määritetään seuraavasti:

$$F = \frac{\text{Counts}_{VOI}}{\text{Counts}_{\text{Total Volume}}} \quad [3]$$

Jossa  $counts$  viittaa vastaavissa tilavuuksissa mitattuihin SPECT-määriin ja  $Total Volume$  viittaa maksan kokonaistilavuuteen, johon QuiremSpheres™-aktiivisuus on tarkoitus antaa. Jos keuhkojen oikovirtaus havaitaan,  $Total Volume$  sisältää myös keuhkojen tilavuuden. Aktiivisuus, joka tarvitaan absorboituneen annoksen  $D$  [Gy] saavuttamiseksi  $VOI$ :ssa, lasketaan tämän jälkeen kaavan [4] perusteella seuraavasti:

$$A = \frac{D_{VOI}[\text{Gy}] \times M_{VOI}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]}{F} \quad [4]$$

$M_{VOI}$  lasketaan kaavan [2] mukaisesti. Tilavuus  $V$  mitataan lääketieteellisen kuvantamisen tietojen perusteella, ja sitä käytetään määrittämään  $VOI$ :n kudoksen massa  $M$  sekä normaalin maksakudoksen että kasvainkudoksen osalta.

### 12.3. KEUHKOANNOKSEN ENNUSTAMINEN KORVAAVALLA MERKKIAINEELLA

Korvaavaa merkkiainetta voidaan käyttää simuloimaan odotettua keuhkoihin absorboituvaa säteilyannosta tietystä hoitotoimenpiteessä. Korvaavana merkkiaineena voidaan käyttää QuiremScout™ Holmium-166 -mikropartikkeleita tai teknetium-99 MAA:ta. Kumman tahansa korvaavan merkkiaineen jakautumista voidaan arvioida SPECT(-CT) -kuvauksella tai tasoisotooppitutkimuksella, jonka perusteella keuhkojen oikovirtauksen prosentiosuus  $L$  [%] lasketaan seuraavalla kaavalla:

$$L [\%] = \frac{\text{counts of total lung}}{\text{counts of total lung} + \text{counts of liver}} \times 100 \quad [5]$$

Jossa  $counts$  viittaa SPECT-CT- tai tasoisotooppitutkimuksen määrään mitattuna vastaavilla kohdealueilla olevista kuvista. Keuhkoihin absorboituvaa säteilyannosta voidaan ennustaa seuraavan kaavan avulla: mitattu keuhkojen oikovirtaus  $L$  [%], annettavan holmium-166-aktiivisuuden  $A$  [MBq] määrä ja keuhkojen massa  $M_{lung}$  [kg]:

$$D_{lung} [\text{Gy}] = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{lung}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]} \quad [6]$$

Keuhkokudoksen massa  $M_{lung}$  [kg] voidaan laskea potilaskohtaisesta keuhkokudoksen tiheydestä ja keuhkojen tilavuudesta tietokonetomografian perusteella tai massaksi voidaan arvioida 1 kg.

## 13. KÄYTTÖOHJEET

### 13.1. PAKKAUKSEN KUVAUS JA SÄILYTYS

Seuraavat vaiheet voidaan suorittaa joko radioaktiivisten materiaalien käsittelyyn tarkoitetuissa sairaalataloissa (esim. isotooppilääketieteellisessä laboratoriossa) tai sairaalataloissa (esim. angiografiahuoneessa), jotka on hyväksytty QuiremSpheres™- ja/tai QuiremScout™-annostelumenettelyä varten.

**! Varotoimi! Tämä tuote on radioaktiivinen. Paikallisia säädöksiä on noudatettava tämän laitteen käsittelyssä.**

QuiremSpheres™ -mikropartikkelit toimitetaan seoksena, jossa on potilaskohtainen aktiivisuus enintään kolmessa korkeissa V-vial-kartioampullissa. Kalibrointipäiväyksen ja kalibrointihetken aktiivisuuden ja viimeisen käyttöpäivän tiedot on osoitettu pakkausmerkinnöissä. QuiremSpheres™ toimitetaan steriilinä ja se on tarkoitettu yhden potilaan kertakäyttöön. Kukin V-ampulli toimitetaan lyijyastiassa, pakattuna A-tyyppin kuljetuspakkaukseen. Ampulli ja sen sisältö tulee säilyttää kuljetusastiassa huonelämpötilassa (15–25 °C) antohetken asti.

**! Huomautus!** Tarkista QuiremSpheres™ vastaanottamisen jälkeen, ettei pakkaus ole vaurioitunut. Älä käytä tuotetta, jos V-ampulli tai pakkaus on viallinen.

**! Huomautus!** QuiremSpheres™ on tarkoitettu yhden potilaan käyttöön.

**! Huomautus!** Älä käytä valmistetta pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ja -ajan jälkeen.

**! Huomautus!** Ennen kuin käytät QuiremSpheres™-valmistetta, tarkista vastaanotettujen ampullien aktiivisuus käyttämällä holmium-166: n mittaamiseen kalibroituja annoskalibraattoria.

### 13.2. MUUT LAITTEET JA LISÄVARUSTEET

Käytä QuiremSpheres™-toimitussarjaa (QS-D001) QuiremSpheres™-valmisteen siirtämiseen potilaan V-ampullista potilaskatetriin.

Käytä QuiremSpheres™-asiakaspakkausta (QS-C001) tahattomalta säteilyltä suojaamiseen QuiremSpheres™-hoitotoimenpiteen aikana.

Suositteluaan käytettäväksi katetria, jonka sisähalkaisija on vähintään 0,65 mm. Jos käytetään sisähalkaisijaltaan pienempää katetria, virtausnopeuden odotetaan olevan pienempi annosteluprosessin aikana. Pienempi virtausnopeus:

- Johtaa nopeampaan nestetason nousuun V-ampullissa, jonka normalisoituminen kestää kauemmin. Jätä tästä syystä riittävästi aikaa annostelujaksojen välille, jotta V-ampullin nestemäärä normalisoituu.
- Voi johtaa mikropallojen lisääntyneeseen pidäytymiseen QuiremSpheres™-toimitussarjassa ja mikrokatetrissa.

**! Huomautus!** Jos annostelusyklariväliin ei jätetä riittävästi aikaa nesteen määrän normalisoimiseksi V-ampullissa, seurauksena voi olla liiallinen paine V-ampullissa, mikä johtaa lopulta väliseinän vuotoon ja paineen alenemiseen.

### 13.3. KATETRIN RADIOLOGINEN ASETTAMINEN

QuiremSpheres™-mikropartikkeleiden valtimonsisäinen implantointi tapahtuu viemällä katetri joko reisivaltimon tai varttinävaltimon kautta ohjaten röntgenkuvauksessa. Implantointiin saa suorittaa ainoastaan koulutettu toimenpideradiologi.

Aseta mikrokatetri vakiotekniikalla maksavaltimoon (yhteiseen, oikeaan, vasempaan tai johonkin muista maksan valtimohaaroista). Interventioradiologin on tunnettava maksan ja maksasta ympäröiviin elimiin tapahtuvan verenkierron esiintyvät valtimovaihtelut. Mikropartikkelit on pyrittävä kaikin tavoin antamaan maksavaltimoihin siten, että säteilyä annetaan vain maksaan. Jos kasvaimet rajoittuvat yhteen maksan lohkokon tai (ala)segmenttiin, katetri voidaan asettaa selektiivisesti kohdelohkoa tai (ala)segmenttiä syöttävään valtimoon, mikä säästää tervettä maksakudosta.

### 13.4. QUIREMSPHERES™-VALMISTEEN ANTO

QuiremSpheres™-valmisteen anto on suoritettava sairaalassa (esim. angiografiahuoneessa), joka on hyväksytty QuiremSpheres™ Holmium-166 -mikropartikkeleiden antotapaa varten.

Katso laajennettu ja kuvitettu kuvaus QuiremSpheres™-annostelumenettelyn valmistelusta ja suorittamisesta manuaalisen annostelun menettelystä (LC-80072) ja QuiremSpheres™-toimitussarjan (LC-80076) käyttöohjeista. Nämä ohjeet tulee lukea ja ymmärtää kokonaan ennen käyttöä.

Seuraavat suositukset koskevat QuiremSpheres™-valmisteen antamista

- QuiremSpheres™-valmiste on annettava maksavaltimoon hitaasti (0,1 ml/painallus sekunnissa) käyttäen keittosuolaliuosta (0,9% NaCl). Nopea antaminen voi aiheuttaa takaisin virtauksen.
- Toimenpiteen aikana katetria tulee huuhdella suolaliuksella (0,9 % NaCl) säännöllisesti tukoksen ehkäisemiseksi.
- Tarkasta säännöllisesti, että katetrin kärki pysyy suunnitellussa paikassa koko toimenpiteen ajan.
- Tarkasta veren virtauksen pysähtyminen ja mahdollinen mikropartikkeleiden takaisin virtaus ajoittaisella varjoaineen annostelulla estääksesi mikropartikkeleiden tahattoman annostelun.

### 13.5. RADIOAKTIIVISEN JÄTTEEN HÄVITTÄMINEN

QuiremSpheres™-V-ampulli, QuiremSpheres™-toimitussarja, (mikro)katetrit ja muut kertakäyttöiset tarvikkeet sisältävät jäämiä mikropartikkeleista ja edellyttävät valvontaa radioaktiivisuuden varalta. Nämä tarvikkeet tulee hävittää paikallisten käytäntöjen mukaisesti. Tämä voi sisältää säilytyksen radioaktiivisen hajoamisen vuoksi ennen hävittämistä tavonmaisessa laitoksen jätejärjestelmässä. Kaikki puvut ja kirurgiset välineet on tarkistettava kukin toimenpiteen jälkeen. Kontaminoituneet esineet tulee

pussittaa, merkitä ja palauttaa lääketieteellisen fysiikan osastolle tai muulle tarkoitukseen varatulle alueelle hajoamista varten, kunnes ne ovat turvallisia pesua tai hävittämistä varten.

### 13.6. HOIDON JÄLKEISET KOKEET

Hoidon jälkeen suositellaan ylävatsan SPECT/CT-kuvausta annettujen mikropartikkeleiden maksan sisäisen ja ulkoisen jakautuman tarkastamiseksi.

### 14. MAGNEETIKUVAUKSEN TURVALLISUUS

Ei-kliininen testaus on osoittanut, että QuiremSpheres™ Holmium-166 -mikropallot ovat ehdollisia magneetikuvauksessa. Potilas, jolla on tämä laite, voidaan kuvata turvallisesti taulukossa 1 osoitetuissa olosuhteissa. Jos näitä olosuhteita ei noudateta, seurauksena voi olla potilasvahinko. Lisätietoja magneetikuvauksen turvallisuudesta voidaan pyytää osoitteesta [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com).

#### Taulukko 1 – magneetikuvauksolosuhteet



#### Magneetikuvauksen kannalta ehdollinen

Parametri	Käyttöolosuhteet/tietoja
Staattisen magneettikentän voimakkuus ( $B_0$ )	1,5 T, 3 T
Staattisen magneettikentän ( $B_0$ ) suunta	Vaakasuora, lieriömäinen reikä
Avaruudellisen alueen enimmäisgradientti (SFG)	9 T/m (900 gaussia/cm)
RF-polarisaatio	Ympyräpolarisaatio (CP)
RF-lähetyskela	Kaikki RF-lähetyskeloja voidaan käyttää.
RF-vastaanottokela	Kaikki RF-vastaanottokeloja voidaan käyttää.
Magneetikuvauksjärjestelmän (RF) käyttötilat tai rajoitteet	Normaali käyttötila
Koko kehon enimmäis-SAR	2 W/kg (normaali käyttötila)
Pään enimmäis-SAR	3,2 W/kg (normaali käyttötila)
$B1^+_{rms}$	Ei $B1^+_{rms}$ -enimmäistasoa
Kuvauksen kesto	2 W/kg:n koko kehon keskimääräinen SAR 60 minuutin jatkuvassa radiotaajuudessa (sekvenssi tai selästä selkään -sarja/kuvauksen ilman taukoja) jota seuraa 15 minuutin jäähdytysjakso
Magneetikuvan artefaktit	Tämän implantin läsnäolo voi tuottaa kuvaan artefakteja. Kuvauksen parametreja voidaan joutua muokkaamaan artefaktien kompensoimiseksi.

### 15. VAARATILANTEISTA ILMOITTAMINEN

Jos QuiremSpheres™-valmisteen käyttöön liittyy häiriöitä, ilmoita niistä Quirem Medical B.V.:lle: [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com). Jos QuiremSpheres™-valmisteen käyttöön liittyy vakava vaaratilanne, ilmoita siitä Quirem Medical B.V. lle ja sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, johon käyttäjä tai potilas on sijoittautunut.

### 16. SÄTEILYTURVALLISUUS

Valmistelua ja antotoimenpidettä tulee pitää mahdollisesti erittäin säteilyvaarallisena hoitohenkilöstölle. Paikallisia ja säädöksiin perustuvia säteilyn käsittelyohjeita on noudatettava valmistelun, mikropartikkeleiden antamisen, jätteiden hävittämisen ja implantoinnin jälkeisen hoidon osalta.

Säteilyhygienian periaatteet on otettava huomioon kaikissa tilanteissa. Lyhyesti sanottuna tämä tarkoittaa sitä, että lääkärin, hoitajien ja potilaan tahattoman annostusaltistumisen tulee olla "niin alhainen kuin on kohtuullisesti mahdollista" huomioiden seuraavat tekijät:

- **AIKA** – Minimoi altistumisaika.
- **ETÄISYYS** – Lisää säteilylähteen ja kehon/raajojen välistä etäisyyttä mahdollisimman paljon.
- **SUOJAUS** – Noudata asianmukaisia suojakeinoja.

SIRT-valmisteelle altistuneiden potilaiden virtsan ja sapen kontaktin välttämällä (keräyspusseissa ja haavasidoksissa) voidaan minimoida säteilyaltistuksen riskiä yksilöille, erityisesti ensimmäisten 24 tunnin aikana implantaation jälkeen.

Jos henkilöstön, laitteiston tai hoituhuoneen epäillään kontaminoituneen radioaktiivisesta aineesta:

- Määritä radioaktiivisen kontaminaation laajuus mittaamalla holmium-166:n gammafotonisäteily sopivalla kannettavalla säteilymittarilla.
- Noudata sovellettavia paikallisia ohjeita kontaminoituneen pinnan tai pintojen puhdistamisesta tai karanteenista.



## LIITE I – IMPLANTOINNIN JÄLKEISEN ALTISTUMISEN MITTAUS

Annosnopeudet mitattiin 1,0 m etäisyydellä vatsasta potilailla (n=3), joille oli implantoitu radioaktiivisia holmium-166-mikropartikkeleita ja jotka liittyivät suositeltuun koko maksaan absorboituneeseen 60 Gy keskiannokseen.

Mittaustulokset esitetään Taulukossa 2.

**Taulukko 2 – annosnopeudet 1,0 metrin etäisyydellä hoidetuista potilaista, t = 0, 6, 24 ja 48 t hoidon antamisen jälkeen.**

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

## LIITE II – HAJOAMISKORJAUS




Holmium-166:n fyysinen puoliintumisaika on 26,8 tuntia. Voit laskea QuiremSpheresin™ todellisen aktiivisuuden millä tahansa hetkellä viiteajan jälkeen kertomalla viiteaktiivisuuden oikealla Taulukosta 3 ilmenevällä puoliintumiskertoimella.

Viiteajan on oltava käyttäjän paikallisessa ajassa ennen hajoamiskorjausta.

**Taulukko 3 – QuiremSpheres™-valmisteen hajoamistekijät**

Tuntia	Hajoamiskerroin	Tuntia	Hajoamiskerroin
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 (vuorokausi 2)	0,289
7	0,834	72 (vuorokausi 3)	0,155
8	0,813	96 (vuorokausi 4)	0,083

## LIITE III – PAKKAUSMERKINTÖJEN SELITYKSET

	Valmistaja		Lämpötilarajat		Käytä ennen päivämäärää
	Valmistuspäivämäärä		Huomio, sisältää radioaktiivista materiaalia		Tämä puoli ylöspäin
	Sarjanumero		Tuotteen viitekoodi		Suojattava auringonvalolta
	Steriilin esteen indikointi		Steriili käyttäen aseptista käsittelytekniikkaa		Suojattava kosteudelta
	Lääkinnällisen laitteen ilmaisu		Yksilöity laitetunniste		Älä käytä, jos pakkaus on vahingoittunut tai avattu
	Täyttää EU:n vaatimukset		Kalibroinnin aika Euroopassa UTC-aikana		Pinoamisraja on kolme laatikkoa
	Vain yhden potilaan käyttöön		Irrota tarrat molemmilta puolilta		Hauras sisältö
	Katso käyttöohjeet		Magneetikuvauksen kannalta ehdollinen		



## 1. DESCRIPTION DU DISPOSITIF

QuiremSpheres™ se compose de microsphères d'acide poly-L-lactique (PLLA) contenant de l'holmium-166 dans une solution tampon de suspension de 2 ml. Le diamètre moyen des microsphères est de 25 à 35 micromètres. L'holmium 166 est un isotope de haute énergie émetteur de particules 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. De plus, l'holmium 166 émet des photons gamma primaires avec une énergie de 81 KeV (6,7 %). La demi-vie de l'holmium 166 est de 26,8 heures, c'est-à-dire que plus de 90 % de la dose 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 administrées dans l'artère hépatique au moyen d'un micro-cathéter. Les QuiremSpheres™ se répartissent de façon non uniforme dans le foie. Ceci est dû principalement aux différences de flux artériel hépatique vers le tissu hépatique tumoral et non tumoral, au rapport de vascularisation entre le tissu hépatique tumoral et non tumoral et à la taille de la tumeur. Les QuiremSpheres™ peuvent être visualisées *in vivo* par IRM et/ou TEMP.

## 2. USAGE PRÉVU

Les QuiremSpheres™ sont destinées à être implantées dans des tumeurs hépatiques via l'artère hépatique afin de traiter les tumeurs hépatiques non résécables.

## 3. UTILISATEUR PRÉVU

L'utilisateur prévu du kit d'administration QuiremSpheres™ inclut les professionnels de la médecine nucléaire et de la radiologie interventionnelle.

Seuls les utilisateurs prévus et le personnel clinique ayant suivi le programme de formation QuiremSpheres™ sont autorisés à commander, manipuler et/ou implanter les microsphères d'holmium 166 QuiremSpheres™.

## 4. INDICATIONS

Les QuiremSpheres™ sont indiquées dans le traitement des patients présentant des tumeurs hépatiques non résécables.

## 5. BÉNÉFICE CLINIQUE

Sur la base des données cliniques disponibles de QuiremSpheres™, les bénéfices suivants ont été identifiés :

- Contrôle de la maladie tumorale hépatique non résécable, entraînant une survie sans progression et une survie globale conformes à l'état de l'art (bénéfice patient).
- Traitement bien toléré dans la population de patients visée (bénéfice patient).
- Traitement avec une durée limitée d'effets indésirables (bénéfice patient).
- Soulagement symptomatique chez les patients présentant des symptômes liés à la tumeur (bénéfice patient).
- Vérification post-traitement par TEMP et IRM (bénéfice utilisateur).

## 6. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DE SÉCURITÉ ET DES PERFORMANCES CLINIQUES

Le Résumé des Caractéristiques de Sécurité et des Performances Cliniques (RCSPC) peut être consulté à l'adresse <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> (IUD-ID DE BASE : 8719266QS-V001ZV).

## 7. CONTRE-INDICATIONS

Les QuiremSpheres™ sont contre-indiquées dans les cas suivants :

- Patients présentant une prévision de dose pulmonaire supérieure à 30 Gy en un seul traitement ;
- Patients présentant des tests fonctionnels hépatiques synthétiques et excrétoires (LFT) significativement anormaux ;
- Patients ayant subi préalablement une radiothérapie externe du foie ;
- Patients présentant une thrombose totale de la veine porte principale ;
- Patients présentant un dépôt extrahépatique non contrôlable d'un marqueur de substitution. Une activité dans le ligament falciforme, les nœuds lymphatiques portaux et la vésicule biliaire est acceptable.
- Patients présentant une fonction rénale inadéquate ;
- Patientes enceintes ;
- Enfants (< 18 ans).

## 8. EFFETS INDÉSIRABLES

Sur la base des études cliniques terminées, le profil d'effets indésirables suivant a été établi pour les QuiremSpheres™ :

- Les effets indésirables de grade 1 et 2 observés après une SIRT avec QuiremSpheres™ chez > 10 % des patients sont les suivants : nausées, douleurs abdominales, fatigue, douleurs dorsales, vomissements, œdèmes, tachycardie paroxystique supraventriculaire, dyspnée, réaction allergique (produit de contraste), ascite, fièvre, vertiges.
- Les effets indésirables de grade 3, 4 et 5 observés après une SIRT avec QuiremSpheres™ chez > 1-10 % des patients sont les suivants : insuffisance hépatique, nausées, fatigue, ascite, hémorragie digestive haute, douleurs thoraciques,

hémorragie des varices œsophagiennes et ulcération gastrique. Les effets indésirables de grade 3, 4 et 5 observés chez > 10 % des patients sont les suivants : douleurs abdominales.

- Les effets indésirables biologiques de grade 1 et 2 observés après une SIRT avec QuiremSpheres™ chez > 10 % des patients sont les suivants : augmentation des  $\gamma$ -glutamyltransférases, lymphocytopénie, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la phosphatase alcaline, hyperglycémie, augmentation de la bilirubine totale, augmentation de l'alanine aminotransférase, hyponatrémie, anémie/hémoglobine, thrombocytopénie, diminution de l'albumine, augmentation de la lactate déshydrogénase, leucopénie, augmentation de l'ammoniaque, augmentation de l'INR, augmentation de la créatinine, hypokaliémie, érythrocytes, TCA prolongé.
- Les effets indésirables biologiques de grade 3 et 4 observés après une SIRT avec QuiremSpheres™ chez > 1-10 % des patients sont les suivants : augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la phosphatase alcaline, hyperglycémie, augmentation de la bilirubine totale, augmentation de l'alanine aminotransférase, hyponatrémie, anémie/hémoglobine, thrombocytopénie, diminution de l'albumine, augmentation de la lactate déshydrogénase.
- Les effets indésirables biologiques de grade 3 et 4 observés après une SIRT avec QuiremSpheres™ chez > 10 % des patients sont les suivants : augmentation de la  $\gamma$ -glutamyltransférase, lymphocytopénie.

#### Effets indésirables potentiellement graves dus à un rayonnement important :

- **Pancréatite aiguë** ---- provoque une forte douleur abdominale immédiate. Effectuer un contrôle de l'abdomen par TEMP et tester l'amylase sérique.
- **Gastrite aiguë** ---- provoque une douleur abdominale. Vérifier par les méthodes standard de diagnostic d'ulcération gastrique.
- **Cholécystite aiguë** ---- provoque une forte douleur dans la partie supérieure de l'abdomen et peut nécessiter une cholécystectomie. Effectuer un contrôle avec des examens d'imagerie appropriés.
- **Autres ulcérations du tractus gastro-intestinal (GI)** ---- provoquent des douleurs abdominales. Vérifier grâce aux méthodes standard de diagnostic d'ulcération gastrique.
- **Hépatite radique** ---- provoque une détérioration progressive inexplicée de la fonction hépatique. Effectuer un contrôle par microbiopsie transcutanée du foie.
- **Pneumonie radique** ---- provoque une toux non productive excessive. Vérifier la présence d'une pneumonie par radiographie ou tomodensitométrie pulmonaire HR.

#### 9. MISES EN GARDE

Aucune mise en garde n'a été identifiée.

#### 10. PRÉCAUTIONS

Nous attirons votre attention sur les précautions suivantes :

- Un rayonnement excessif administré au parenchyme hépatique sain peut provoquer une hépatite radio-induite (REILD), également connue sous le nom d'hépatite radique.
- Ce produit est radioactif. Les réglementations locales doivent être respectées lors de la manipulation de ce dispositif.

#### 11. COMPOSITION CHIMIQUE

Les microsphères contiennent de l'acide poly-L-lactique, de l'acétylacétone et du chlorure d'holmium. La solution tampon de suspension aqueuse contient du dihydrogénophosphate de sodium, de l'hydrogénophosphate de disodium, du poloxamer 188 et de l'eau pour préparations injectables.

#### 12. PRÉPARATION

##### 12.1. SÉLECTION DES PATIENTS ET TESTS PRÉALABLES AU TRAITEMENT

Un traitement par QuiremSpheres™ peut être envisagé pour les patients présentant des tumeurs hépatiques non résécables. La sélection des patients pour un traitement par QuiremSpheres™ nécessite un avis médical pour vérifier que le traitement de la ou des tumeurs hépatiques sera bénéfique au patient et que la ou les tumeurs ne sont pas résécables.

Il est recommandé de réaliser les examens suivants sur les patients avant le traitement :

- Un angiogramme hépatique pour établir l'anatomie artérielle du foie.
- Des tests sérologiques de la fonction hépatique pour déterminer l'étendue de l'atteinte de la fonction hépatique.
- Un test de la fonction rénale pour déterminer l'étendue de la fonction rénale.
- Un examen de médecine nucléaire d'un marqueur de substitution administré pour prédire la dose pulmonaire, la dose intrahépatique et tout dépôt extrahépatique du traitement QuiremSpheres™.
  - Les microsphères QuiremScout™ Holmium-166 ou Technetium-99m MAA peuvent être injectées comme marqueur de substitution par un cathéter dans l'artère hépatique.
  - Pour optimiser la valeur prédictive de ce test, lors de l'injection d'un marqueur de substitution, il est recommandé de placer l'extrémité du cathéter exactement dans la même position anatomique que QuiremSpheres™.
  - Ne pas placer l'extrémité du cathéter trop près d'une bifurcation ou de la paroi artérielle, car cela pourrait générer des tourbillons limitant la valeur prédictive du marqueur de substitution.

*! Remarque ! Le patient doit s'être rétabli de toute intervention chirurgicale lourde avant d'être traité par QuiremSpheres™.*

*! Remarque ! L'effet potentiel des agents anticancéreux systémiques sur la vascularisation du foie et/ou un effet radio-sensibilisant potentiel n'a pas été évalué en association avec QuiremSpheres™.*

*! Remarque ! L'innocuité et l'efficacité de ce dispositif chez les mères allaitantes n'ont pas été établies.*

## 12.2. PLANIFICATION DE LA DOSE

En principe, la quantité de radioactivité  $A$  [MBq] des QuiremSpheres™ pour obtenir une dose absorbée par rayonnement  $D$  [Gy] dans un tissu de masse  $M$  [kg] est déterminée par la formule suivante :

$$A[\text{MBq}] = D[\text{Gy}] \times M[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}] \quad [1]$$

où  $M$  [kg] est déterminé en fonction du volume  $V$  [L] et de la densité  $\rho$  [kg/L] du tissu de la manière suivante :

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times \rho [\text{kg/L}] \quad [2]$$

La densité  $\rho$  [kg/L] qui peut être utilisée pour la détermination de la masse  $M$  [kg] de tissu hépatique (à la fois saine et tumorale) est de 1,06 kg/L.

La radioactivité à administrer pour un traitement du patient peut être calculée en fonction du volume hépatique à traiter (section 5.2.2.) ou en fonction d'une simulation de dose à l'aide d'un marqueur de substitution (section 5.2.3.).

### 12.2.1. RECOMMANDATIONS POUR LA PLANIFICATION DE LA DOSE

Les remarques suivantes s'appliquent à la planification de la dose :

- La dose moyenne absorbée prévue recommandée pour le foie entier est de 60 Gy.
- Lorsqu'un seul lobe ou (sous-)segment du foie est traité, la dose moyenne de radiations 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 absorbée recommandée de 60 Gy reste applicable.

**! Attention !** *Un rayonnement excessif administré au parenchyme hépatique sain peut provoquer une hépatite radio-induite (REILD), également connue sous le nom d'hépatite radique.*

**! Remarque !** *Un shunt pulmonaire excessif peut provoquer une pneumonie radique.*

**! Remarque !** *L'administration accidentelle de QuiremSpheres™ vers la vésicule biliaire, le tractus gastro-intestinal ou le pancréas peut provoquer une gastrite aiguë, une ulcération du tractus gastro-intestinal, une pancréatite aiguë ou une cholécystite aiguë.*

### 12.2.2. CALCUL DE L'ACTIVITÉ BASÉE SUR LE VOLUME HÉPATIQUE

Cette méthode utilise uniquement le volume hépatique dans lequel QuiremSpheres™ sera injecté comme donnée de calcul de l'activité nécessaire pour obtenir une certaine dose sur le tissu hépatique selon les formules [1] et [2]. Le volume  $V$  est mesuré sur la base des données d'imagerie médicale et est utilisé pour déterminer la masse  $M$  du tissu hépatique.

En raison de la répartition non uniforme des QuiremSpheres™ entre la tumeur et le tissu hépatique non tumoral, une dose de rayonnement absorbée proportionnellement plus importante sera délivrée au tissu tumoral. Néanmoins, il est recommandé d'étudier la répartition intrahépatique dans le cadre de la procédure initiale à l'aide d'un marqueur de substitution.

### 12.2.3. CALCUL DE L'ACTIVITÉ BASÉ SUR LA SIMULATION DE DOSE À L'AIDE D'UN MARQUEUR DE SUBSTITUTION

Cette méthode utilise un marqueur de substitution pour simuler la dose de rayonnement absorbée attendue pour une activité de traitement donnée dans le tissu tumoral et le tissu hépatique sain. Les microsphères QuiremScout™ Holmium-166 ou Technetium-99m MAA peuvent être utilisées comme marqueur de substitution. La répartition de l'un ou l'autre marqueur de substitution est évaluée par TEMP, à partir de quoi la fraction  $F$  de l'activité totale d'un volume d'intérêt (VOI) est déterminée selon :

$$F = \frac{\text{Counts}_{\text{VOI}}}{\text{Counts}_{\text{Total Volume}}} \quad [3]$$

Où *comptages* se réfèrent aux comptages TEMP mesurés dans les volumes correspondants et où le *volume total* correspond au volume hépatique total dans lequel l'activité des QuiremSpheres™ doit être administrée. Si un shunt pulmonaire est détecté, le *volume total* inclut également le volume pulmonaire. L'activité requise pour atteindre une dose absorbée  $D$  [Gy] dans un VOI est ensuite calculée sur la base de la formule [4] de la manière suivante :

$$A = \frac{D_{\text{VOI}}[\text{Gy}] \times M_{\text{VOI}}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]}{F} \quad [4]$$

Avec  $M_{\text{VOI}}$  calculée selon la formule [2]. Le volume  $V$  est mesuré à partir des données d'imagerie médicale et est utilisé pour déterminer la masse  $M$  du tissu dans le VOI pour les tissus hépatiques sains et les tissus tumoraux.

## 12.3. PRÉDICTION DE LA DOSE PULMONAIRE À L'AIDE D'UN MARQUEUR DE SUBSTITUTION

Un marqueur de substitution peut être utilisé pour simuler la dose de rayonnement absorbée attendue dans les poumons pour une activité de traitement donnée. Les microsphères QuiremScout™ Holmium-166 ou Technetium-99m MAA peuvent être utilisées comme marqueur de substitution. La répartition de l'un ou l'autre marqueur de substitution peut être évaluée par TEMP ou scintigraphie planaire, permettant alors de calculer le pourcentage de shunt pulmonaire  $L$  [%] à l'aide de la formule suivante :

$$L [\%] = \frac{\text{counts of total lung}}{\text{counts of total lung} + \text{counts of liver}} \times 100 \quad [5]$$

Où *comptages* se réfère aux comptages TEMP ou de scintigraphie planaire mesurés sur des images dans les régions d'intérêt correspondantes.

La dose de rayonnement absorbée dans le poumon peut être prédite en fonction de la mesure du shunt pulmonaire  $L$  [%], de l'activité  $A$  [MBq] de l'holmium-166 à administrer et de la masse des poumons  $M_{lung}$  [kg] en utilisant la formule suivante :

$$D_{lung} \text{ [Gy]} = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{lung}[\text{kg}] \times 63 \text{ [MBq/l]}} \quad [6]$$

La masse du tissu pulmonaire  $M_{lung}$  [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 peut être estimée à 1 kg.

### 13. MODE D'EMPLOI

#### 13.1. PRÉSENTATION ET CONSERVATION

La préparation peut être réalisée dans un établissement hospitalier habilité à manipuler les matières radioactives (p. ex. un laboratoire de médecine nucléaire) ou un établissement hospitalier (p. ex. une salle d'angiographie) agréé pour la procédure d'administration de QuiremSpheres™ et/ou QuiremScout™.

**! Attention !** **Ce produit est radioactif. Les réglementations locales doivent être respectées lors de la manipulation de ce dispositif.**

Les microsphères QuiremSpheres™ sont fournies en suspension avec une activité spécifique au patient dans un maximum de trois flacons en V bouchés. Les détails de la date de calibration, de l'activité au moment de la calibration et les informations de péremption sont indiqués sur les étiquettes d'emballage. Les QuiremSpheres™ sont fournies stériles et sont destinées à un usage unique sur un seul patient. Chaque flacon en V est livré dans un récipient en plomb, emballé dans une boîte de transport de type A. Le flacon et son contenu doivent être conservés dans leur récipient de transport à température ambiante (15 à 25 °C, 59 à 77 °F) jusqu'à utilisation.

**! Remarque !** À la réception des QuiremSpheres™, vérifier que l'emballage n'est pas endommagé. Ne pas utiliser le produit si le flacon en V ou l'emballage est endommagé.

**! Remarque !** Les QuiremSpheres™ sont destinées à un patient unique.

**! Remarque !** Ne pas utiliser le produit après la date et l'heure de péremption indiquées sur l'étiquette du produit.

**! Remarque !** Avant d'utiliser les QuiremSpheres™, vérifier l'activité du ou des flacon(s) reçu(s) à l'aide d'un activimètre étalonné pour mesurer l'holmium-166.

#### 13.2. INTERACTIONS ENTRE LES DISPOSITIFS ET LES ACCESSOIRES

Utiliser le kit d'administration des QuiremSpheres™ (QS-D001) pour transférer des QuiremSpheres™ du flacon en V du patient au cathéter patient.

Utiliser le kit client QuiremSpheres™ (QS-C001) pour se protéger contre l'irradiation non intentionnelle pendant la procédure d'administration des QuiremSpheres™.

Il est conseillé d'utiliser un micro-cathéter de diamètre intérieur d'au moins 0,65 mm. Si un cathéter de diamètre intérieur inférieur est utilisé, le débit attendu au cours du processus d'administration sera inférieur. Un débit inférieur :

- entraînera une augmentation plus rapide du niveau de liquide dans le flacon en V, qui prend plus de temps pour se normaliser. Par conséquent, laisser suffisamment de temps entre les cycles d'administration pour permettre au niveau de liquide dans le flacon en V de se normaliser.
- peut entraîner une rétention accrue des microsphères dans le kit d'administration des QuiremSpheres™ et le micro-cathéter.

**! Remarque !** Le fait de ne pas laisser suffisamment de temps entre les cycles d'administration pour permettre la normalisation du niveau de liquide dans le flacon en V peut entraîner une pression excessive dans le flacon en V, causant une fuite septale et une perte de pression.

#### 13.3. POSITIONNEMENT RADIOLOGIQUE DU CATHÉTER

Pour l'implantation transartérielle des QuiremSpheres™, un cathéter est inséré via l'artère fémorale ou radiale sous guidage radiographique. Cette opération est réservée à un radiologue interventionnel expérimenté.

À l'aide des techniques standard, positionner un micro-cathéter dans l'artère hépatique (branche commune, droite, gauche ou l'une des autres branches irriguant le foie). Le radiologue interventionnel doit connaître les variations artérielles fréquentes de l'afflux sanguin au foie et du foie aux organes environnants. Toutes les mesures doivent être prises pour injecter les microsphères dans les artères hépatiques de manière à ce que seule la zone cible du foie soit irradiée. Si les tumeurs sont limitées à un lobe ou (sous-)segment du foie, le cathéter peut être inséré sélectivement dans l'artère approvisionnant le lobe ou (sous-)segment cible, épargnant ainsi le tissu hépatique sain.

#### 13.4. ADMINISTRATION DES QUIREMSPHERES™

L'administration des QuiremSpheres™ doit être effectuée dans un établissement hospitalier (p. ex. une salle d'angiographie) agréé pour la procédure d'administration des microsphères QuiremSpheres™ Holmium-166.

Pour une description complète et illustrée de la préparation et de l'exécution de la procédure d'administration des QuiremSpheres™, consulter la Procédure d'administration manuelle (LC-80072) et le mode d'emploi du kit d'administration des QuiremSpheres™ (LC-80076). Ces instructions doivent être lues et comprises dans leur intégralité avant utilisation.

Les recommandations suivantes s'appliquent à l'administration des QuiremSpheres™

- L'administration des QuiremSpheres™ dans l'artère hépatique doit être effectuée lentement (0,1 ml par poussée et par seconde) à l'aide de solution saline (0,9 % NaCl). Une administration rapide peut provoquer un reflux.
- Pendant la procédure d'administration, le cathéter doit être rincé à intervalles réguliers avec de la solution saline (0,9 % NaCl) pour éviter qu'il ne se bouche.
- Vérifier à intervalles réguliers que la pointe du cathéter reste dans la position prévue pendant toute la procédure d'administration.
- Vérifier la stase sanguine et le reflux potentiel des microsphères par administration intermittente d'un produit de contraste, pour éviter l'administration de microsphères par inadvertance.

### 13.5. ÉLIMINATION DES DÉCHETS RADIOACTIFS

Le kit d'administration des QuiremSpheres™, le flacon en V, les (micro-)cathéters et autres consommables à usage unique contiennent de petites quantités résiduelles de microsphères et leur radioactivité doit être surveillée. Ces objets doivent être éliminés conformément aux procédures locales. Cela peut impliquer de les stocker en décroissance avant élimination par le système de gestion des déchets habituel de l'établissement. L'ensemble des blouses et de l'équipement chirurgical doit être surveillé à la fin de chaque procédure. Les objets contaminés doivent être placés dans des sacs, étiquetés et renvoyés au service de physique médicale ou à une autre zone désignée pour être stockés en décroissance jusqu'à ce qu'ils ne présentent plus de risque pour le lavage ou l'élimination.

### 13.6. TESTS POST-TRAITEMENT

Il est conseillé d'effectuer un examen TEMP/tomodensitométrie traitement de la partie supérieure de l'abdomen après le traitement afin de vérifier la répartition intrahépatique et le dépôt extra-hépatique des microsphères administrées.

### 14. SÉCURITÉ DE L'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM)

Des essais non cliniques ont démontré que les microsphères d'holmium-166 de QuiremSpheres™ sont compatibles avec la RM sous conditions. Un patient équipé de ce dispositif peut passer une IRM en toute sécurité dans les conditions présentées au Tableau 1. Le non respect des ces conditions peut nuire au patient. Des informations complémentaires sur la sécurité IRM peuvent être demandées à [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com).

Tableau 1 - Conditions d'examen par RM



#### IRM compatible sous conditions

Paramètre	Condition d'utilisation / Informations
Puissance du champ magnétique statique (B <sub>0</sub> )	1,5 T, 3 T
Orientation du champ magnétique statique (B <sub>0</sub> )	Horizontal, accès cylindrique
Champ magnétique à gradient spatial maximal (SFG)	9 T/m (900 gauss/cm)
Polarisation RF	Polarisation circulaire (CP)
Bobine de transmission RF	Toutes les bobines de transmission RF peuvent être utilisées.
Bobine de réception RF	Toutes les bobines de réception RF peuvent être utilisées.
Modes de fonctionnement ou contraintes du système RM (RF)	Mode de fonctionnement normal
SAR maximum corps entier	2 W/kg (mode de fonctionnement normal)
SAR maximum tête	3,2 W/kg (mode de fonctionnement normal)
B1 <sup>+</sup> <sub>rms</sub>	Sans B1 <sup>+</sup> <sub>rms</sub> maximum
Durée de l'examen	SAR moyen corps entier de 2 W/kg pendant 60 minutes de RF continue (une séquence ou une série/examen enchaîné sans pauses) suivi d'une période de refroidissement de 15 minutes.
Artefacts d'image RM	La présence de cet implant peut produire des artefacts d'image. Certaines manipulations des paramètres d'examen peuvent être nécessaires pour compenser les artefacts.

### 15. SIGNALEMENT DES INCIDENTS

En cas d'incident lié aux QuiremSpheres™, le signaler à Quirem Medical B.V. : [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com). Si un incident grave lié aux QuiremSpheres™ survient, signalez-le à Quirem Medical B.V et à l'autorité compétente de l'État membre dans lequel l'utilisateur ou le patient est établi.

## 16. RADIOPROTECTION

La procédure de préparation et d'administration doit être considérée comme un risque d'irradiation potentiellement grave pour le personnel clinique. Les directives 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 doivent être respectés à tout moment. En bref, cela signifie que l'exposition du personnel clinique, du personnel infirmier ainsi que l'exposition accidentelle du patient à la dose doivent être « aussi faibles que raisonnablement possible » (principe ALARA) 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

Éviter tout contact avec l'urine et la bile des patients ayant subi une SIRT (dans les poches de recueil et les pansements des plaies) peut minimiser le risque d'exposition aux rayonnements chez les individus, en particulier au cours des 24 premières heures suivant l'implantation.

En cas de (suspicion de) contamination radioactive du personnel, de l'équipement ou de la salle de traitement :

- Déterminer l'étendue de la contamination radioactive en mesurant l'émission de photons gamma de l'holmium-166 avec un détecteur de rayonnement portable adapté.
- Suivre les directives locales en vigueur en termes de nettoyage ou de mise en quarantaine de la ou des surfaces contaminées.

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

Les débits de dose ont été mesurés à une distance de 1,0 m de l'abdomen des patients (n=3) ayant subi l'implantation de microsphères à base d'holmium-166, associés à une dose absorbée moyenne recommandée pour le foie entier de 60 Gy.

Les résultats des mesures sont présentés dans le Tableau 2.

**Tableau 2 – Débits de dose à une distance de 1,0 m des patients traités à t = 0, 6, 24 et 48 heures après le traitement.**

	t = 0 h	t = 6 h	t = 24 h	t = 48 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 LA DÉSINTÉGRATION


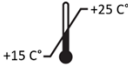




















La demi-vie physique de l'holmium 166 est de 26,8 heures. Pour calculer l'activité des QuiremSpheres™ à tout moment après l'heure de référence, multiplier l'activité de référence par le facteur de désintégration approprié, tel qu'indiqué dans le Tableau 3.

L'heure de référence doit être en heure locale de l'utilisateur avant la correction pour décroissance.

**Tableau 3 - Facteurs de désintégration des QuiremSpheres™**

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

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

	Fabricant		Limitation de température		Utiliser avant le
	Date de fabrication		Attention, contient des matières radioactives		Haut
	Numéro de série		Référence produit		Conserver à l'abri de la lumière
	Indication de barrière stérile		Stérilisé à l'aide de techniques de traitement aseptiques		Protéger de l'humidité
	Indication de dispositif médical		Identifiant unique du dispositif		Ne pas utiliser si l'emballage a été endommagé ou ouvert.
	Conformité européenne	EU CAL UTC	Heure européenne de calibrage UTC		Limite d'empilage de trois boîtes
	Usage unique		Étiquettes pelables des deux côtés		Fragile
	Consulter le mode d'emploi		IRM compatible sous conditions		





## 1. OPIS UREĐAJA

Proizvod QuiremSpheres™ sastoji se od mikrosfera poli-L-mliječne kiseline (PLLA) koje sadrže holmij-166 u suspenzijskom puferu od 2 ml. 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 emitiranih beta čestica u tkivu je 8,7 mm, uz srednju vrijednost od 2,5 mm. Osim toga, holmij-166 emitira primarne gama fotone s energijom od 81 KeV (6,7 %). Vrijeme poluraspada holmija-166 je 26,8 sati, a to znači da se više od 90 % radijacije isporučuje unutar prva 4 dana nakon postupka primjene. U planiranom trenutku liječenja, aktivnost po mikrosferi iznosi 200-400 Bq. QuiremSpheres™ je trajni implantat.

QuiremSpheres™ primjenjuje se u jetrenu arteriju putem mikrokatereta. 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. QuiremSpheres™ može se vizualizirati *in vivo* uz MRI i/ili SPECT.

## 2. NAMJENA

Proizvod QuiremSpheres™ namijenjen je implantaciji u tumore jetre putem jetrene arterije za liječenje pacijenata s neresektabilnim tumorima jetre.

## 3. PREDVIĐENI KORISNIK

U predviđene korisnike proizvoda QuiremSpheres™ ubrajaju se stručnjaci iz područja nuklearne medicine i interventne radiologije.

Samo predviđeni korisnici i drugo kliničko osoblje koji su završili program obuke za proizvod QuiremSpheres™ ovlašteni su naručiti, rukovati i/ili ugraditi mikrosfere QuiremSpheres™ holmija-166.

## 4. INDIKACIJE ZA PRIMJENU

QuiremSpheres™ je indiciran za liječenje pacijenata s neresektabilnim tumorima jetre.

## 5. KLINIČKA KORIST

Na temelju dostupnih kliničkih podataka o proizvodu QuiremSpheres™, utvrđene su sljedeće prednosti:

- Kontrola bolesti neresektabilnih tumora jetre, što rezultira preživljavanjem bez progresije bolesti i ukupnim preživljavanjem u skladu s najmodernijim postignućima (korist za pacijenta).
- Dobro podnošljivo liječenje u namijenjenoj populaciji pacijenata (korist za pacijenta).
- Liječenje s ograničenim trajanjem nuspojava (korist za pacijenta).
- Simptomatsko olakšanje kod pacijenata sa simptomima koji proizlaze iz tumora (korist za pacijenta).
- Provjera nakon liječenja putem SPECT-a i MRI-ja (korist za korisnika).

## 6. SAŽETAK SIGURNOSTI I KLINIČKE UČINKOVITOSTI

Za sažetak o sigurnosti i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) posjetite stranicu <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> (OSNOVNI UDI-DI: 8719266QS-V001ZV).

## 7. KONTRAINDIKACIJE

Proizvod QuiremSpheres™ kontraindiciran je za sljedeće korisnike:

- pacijenti za koje predviđena doza za pluća premašuje 30 Gy tijekom jednog tretmana
- pacijenti koji imaju značajno abnormalne sintetske i ekskrecijske testove funkcije jetre (LFT-ovi)
- pacijenti koji su imali prethodnu terapiju jetre putem zračenja vanjskim snopom
- pacijenti koji imaju potpunu trombozu glavne portalne vene
- pacijenti koji imaju nepopravljivo ekstrahepatičko taloženje surrogatnog markera Prihvaćeno je taloženje aktivnosti u falciformnom ligamentu, portalnim limfnim čvorovima i žučnom mjehuru.
- pacijenti koji imaju neadekvatnu funkciju bubrega
- pacijenti koji su trudni
- djeca (< 18 godina).

## 8. NUSPOJAVE

Na temelju završenih kliničkih ispitivanja utvrđen je sljedeći profil nuspojava za proizvod QuiremSpheres™:

- Događaji stupnja 1, 2 koji su primijećeni nakon SIRT-a uz proizvod QuiremSpheres™ kod > 10 % pacijenata su: mučnina, bol u trbuhu, umor, bol u leđima, povraćanje, edem udova, paroksizmalna atrijska tahikardija, dispneja, alergijska (kontrastna) reakcija, ascites, vrućica, vrtoglavica.
- Događaji stupnja 3, 4, 5 koji su primijećeni nakon SIRT-a uz proizvod QuiremSpheres™ kod > 1 – 10 % pacijenata su: zatajenje jetre, mučnina, umor, ascites, krvarenje u gornjem dijelu probavnog sustava, bol u prsima, krvarenje u jednjaku i gastrička ulceracija. Događaji stupnja 3,4,5 opaženi kod > 10 % pacijenata su: bol u trbuhu.
- Laboratorijski događaji stupnja 1, 2 koji su primijećeni nakon SIRT-a uz proizvod QuiremSpheres™ kod >10 % pacijenata su: povećanje y-glutamyl transferaze, limfocitopenija, povećanje aspartat aminotransferaze, povećanje alkalne fosfataze,

hiperglikemija, povećanje ukupnog bilirubina, povećanje alanin aminotransferaze, hiponatremija, anemija/hemoglobin, trombocitopenija, smanjenje albumina, povećanje laktat dehidrogenaze, leukopenija, povećanje amonijaka, povećanje INR-a, povećanje kreatinina, hipokalijemija, eritrociti, produljeni APTT.

- Laboratorijski događaji stupnja 3, 4 koji su primijećeni nakon SIRT-a uz proizvod QuiremSpheres™ kod > 1 – 10 % pacijenata su: povišenje aspartat aminotransferaze, povišenje alkalne fosfataze, hiperglikemija, povišenje ukupnog bilirubina, povišenje alanin aminotransferaze, hiponatriemija, anemija/hemoglobin, trombocitopenija, smanjenje albumina, povišenje laktat dehidrogenaze.
- Laboratorijski događaji stupnja 3, 4 koji su primijećeni nakon SIRT-a uz proizvod QuiremSpheres™ kod > 10 % bolesnika su: povišenje y-glutamil transferaze, limfocitopenija.

#### **Potencijalni ozbiljni štetni događaji zbog jakog zračenja:**

- **Akutni pankreatitis** ---- uzrokuje trenutne jake bolove u trbuhu. Provjerite putem SPECT snimanja abdomena ili testom na serumsku amilazu.
- **Akutni gastritis** ---- uzrokuje bolove u trbuhu. Provjerite standardnom metodom za dijagnozu želučanog ulkusa.
- **Akutni kolecistitis** ---- uzrokuje značajne bolove u gornjem dijelu trbuha i može zahtijevati kolecistektomiju kako bi se riješio. Potvrdite odgovarajućim ispitivanjima snimanjem.
- **Ostala ulceracija gastrointestinalnog (GI) trakta** ---- uzrokuje bol u trbuhu. Provjerite standardnom metodom za dijagnozu ulkusa.
- **Radijacijski hepatitis (REILD)** ---- uzrokuje neobjašnjivo progresivno pogoršanje funkcije jetre. Potvrdite transkutanom biopsijom jezgre jetre.
- **Radijacijski pneumonitis** ---- uzrokuje pretjerani suhi kašalj Potvrdite rendgenskim snimanjem ili HR plućnim CT-om dokaz da se radi o pneumonitisu.

#### **9. UPOZORENJA**

Upozorenja nisu utvrđena.

#### **10. MJERE OPREZA**

Sljedeće mjere opreza skreću pozornost na:

- Prekomjerno zračenje normalnog jetrenog parenhima može rezultirati bolešću jetre uzrokovanom radioembolizacijom (REILD), također poznatom kao radijacijski hepatitis.
- Ovaj proizvod je radioaktivan. Potrebno je pratiti lokalne propise prilikom rukovanja ovim uređajem.

#### **11. KEMIJSKI SASTAV**

Mikrosfere sadrže poli-(L-mliječnu kiselinu), acetilaceton i holmij klorid. Vodeni suspenzijski pufer sadrži natrijev dihidrogenfosfat, natrijev hidrogenfosfat, poloksamer-188 i vodu za ubrizgavanje.

#### **12. PRIPREMA**

##### **12.1. ODABIR PACIJENTA I ISPITIVANJA PRIJE LIJEČENJA**

Samo 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 liječenje tumora u jetri ići u korist pacijenta i da tumore nije moguće operirati.

Preporučuje se da se prije liječenja provedu sljedeći testovi na pacijentu:

- Angiogram jetre kako bi se utvrdila arterijska anatomija jetre.
- Serološki testovi funkcije jetre kako bi se utvrdio opseg oštećenja funkcije jetre.
- Test funkcije bubrega za određivanje opsega funkcije bubrega.
- Sken nuklearne medicine primijenjenog surogatnog markera za predviđanje doze pluća, intrahepatične doze i bilo kojeg ekstrahepatičnog taloženja iz liječenja proizvodom QuiremSpheres™.
  - Kao surogatni marker, mikrosfere QuiremScout™ holmija-166 ili tehnecija-99m MAA mogu se ubrizgati putem katetera u jetrenu arteriju.
  - Kako bi se optimizirala prediktivna vrijednost za ovaj test, preporučuje se da se vrh katetera tijekom ubrizgavanja bilo kojeg surogatnog markera postavi na točno isti anatomski položaj iz kojeg će se primijeniti proizvod QuiremSpheres™.
  - Nemojte stavljati vrh katetera preblizu bifurkacije ili arterijskog zida jer to može dovesti do vrtloga koji ograničavaju prediktivnu vrijednost surogatnog markera.

*! Napomena!* Prije liječenja proizvodom QuiremSpheres™ pacijent se mora oporaviti od bilo kakvog težeg kirurškog zahvata.

*! Napomena!* Potencijalni učinak sistemskih antikancerogenih sredstava na vaskularizaciju jetre i/ili potencijalni radio senzibilizirajući učinak nije procijenjen u kombinaciji s proizvodom QuiremSpheres™.

*! Napomena!* Sigurnost i učinkovitost ovog uređaja u dojilja nije utvrđena.

##### **12.2. PLANIRANJE DOZIRANJA**

Kao opće načelo, količina radioaktivnosti proizvoda QuiremSpheres™ A [MBq] za postizanje doze apsorbirane zračenjem D [Gy] u tkivu s masom M [kg] određuje se sljedećom formulom:

$$A[\text{MBq}] = D[\text{Gy}] \times M[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}] \quad [1]$$

gdje je  $M$  [kg] određen volumenom  $V$  [L] i gustoćom  $\rho$  [kg/L] tkiva na sljedeći način:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times \rho [\text{kg/L}] \quad [2]$$

Gustoća  $\rho$  [kg/L] koja se može upotrebljavati za određivanje  $M$  [kg] tkiva jetre (i normalnog i tumorskog) je 1,06 kg/L.

Radioaktivnost koja se primjenjuje za liječenje pacijenta može se izračunati na temelju volumena jetre koji se treba liječiti (odjeljak 5.2.2.) ili na temelju simulacije doze pomoću surogatnog markera (odjeljak 5.2.3.).

### 12.2.1. PREPORUKE ZA PLANIRANJE DOZE

Za planiranje doze primjenjuje se sljedeće:

- 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 radijacije 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 apsorbirana doza od 60 Gy.

**! Mjere opreza!** *Prekomjerno zračenje normalnog jetrenog parenhima može rezultirati bolešću jetre uzrokovanom radioembolizacijom (REILD), također poznatom kao radijacijski hepatitis.*

**! Napomena!** *Preterani mimotok prema plućima može dovesti do radijacijskog pneumonitisa.*

**! Napomena!** *Nehotična isporuka proizvoda QuiremSpheres™ u žučni mjehur, gastrointestinalni trakt ili gušteraču može uzrokovati akutni gastritis, ulceraciju gastrointestinalnog trakta, akutni pankreatitis ili akutni kolecistitis.*

### 12.2.2. IZRAČUN AKTIVNOSTI NA TEMELJU VOLUMENA JETRE

Ova metoda rabi isključivo volumen jetre u koji će proizvod QuiremSpheres™ biti ubrizgan kao ulaz za izračunavanje potrebne aktivnosti za postizanje određene doze za tkivo jetre prema formuli [1] i [2]. Volumen  $V$  mjeri se na temelju medicinskih slikovnih podataka i upotrebljava se za određivanje mase  $M$  tkiva jetre.

Zbog neujednačene distribucije proizvoda QuiremSpheres™ u tumorsko i netumorsko tkivo jetre, može se očekivati da će se proporcionalno veća doza apsorbirane radijacije isporučiti u tumorsko tkivo. Ipak, preporučuje se da se intrahepatična distribucija proučava kao dio pripremnog procesa pomoću surogatnog markera.

### 12.2.3. IZRAČUN AKTIVNOSTI NA TEMELJU SIMULACIJE DOZE POMOĆU SUROGATNOG MARKERA

Ova metoda rabi surogatni marker za simulaciju očekivane apsorbirane doze zračenja za određenu aktivnost liječenja u tumorskom tkivu i normalnom tkivu jetre. Kao surogatni marker mogu se upotrebljavati mikrosfere QuiremScout™ holmija-166 ili tehnećija-99m MAA. Distribucija bilo kojeg surogatnog markera procjenjuje se SPECT(-CT) snimanjem na temelju kojeg se frakcija  $F$  ukupne aktivnosti u volumenu od interesa ( $VOI$ ) određuje prema:

$$F = \frac{\text{Counts}_{VOI}}{\text{Counts}_{\text{Total Volume}}} \quad [3]$$

Gdje se *brojevi* odnose na SPECT brojeve mjerene u odgovarajućim volumenima, a *ukupni volumen* odnosi se na ukupni volumen jetre kojem se planira isporučiti aktivnost proizvoda QuiremSpheres™. Ako se otkrije plućni mimotok, *ukupni volumen* uključuje i volumen pluća. Aktivnost potrebna za postizanje apsorbirane doze  $D$  [Gy] u  $VOI$ -ju naknadno se izračunava na temelju formule [4] na sljedeći način:

$$A = \frac{D_{VOI}[\text{Gy}] \times M_{VOI}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]}{F} \quad [4]$$

Uz  $M_{VOI}$  izračun prema formuli [2]. Volumen  $V$  mjeri se na temelju medicinskih slikovnih podataka i upotrebljava se za određivanje mase  $M$  tkiva u  $VOI$ -ju za normalno tkivo jetre i tumorsko tkivo.

### 12.3. PREDVIĐANJE DOZE ZA PLUĆA POMOĆU SUROGATNOG MARKERA

Surogatni marker može se upotrebljavati za simulaciju očekivane doze apsorbiranog zračenja u plućima za određenu aktivnost liječenja. Kao surogatni marker mogu se upotrebljavati mikrosfere QuiremScout™ holmija-166 ili tehnećija-99m MAA. Distribucija bilo kojeg surogatnog markera može se procijeniti SPECT(-CT) snimanjem ili planarnom scintigrafijom na temelju koje se izračunava postotak plućnog mimotoka  $L$  [%] prema sljedećoj formuli:

$$L [\%] = \frac{\text{counts of total lung}}{\text{counts of total lung} + \text{counts of liver}} \times 100 \quad [5]$$

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

Apsorbirana doza zračenja u pluća može se predvidjeti na temelju izmjenjenog plućnog mimotoka  $L$  [%], količine aktivnosti holmija-166  $A$  [MBq] koju treba primijeniti i mase pluća  $M_{lung}$  [kg] prema sljedećoj formuli:

$$D_{lung} [\text{Gy}] = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{lung}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]} \quad [6]$$

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.

## 13. UPUTE ZA UPORABU

### 13.1. PREZENTACIJA I POHRANA

Pripremu je moguće provesti u bolničkoj ustanovi za rukovanje radioaktivnim materijalima (npr. laboratorij nuklearne medicine) ili u bolničkoj ustanovi (npr. prostorija za angiografiju) odobrenoj za postupak primjene mikrosfera QuiremSpheres™ i/ili QuiremScout™.

***! Mjere opreza! Proizvod je radioaktivan. Potrebno je pratiti lokalne propise prilikom rukovanja ovim uređajem.***

Mikrosfere QuiremSpheres™ isporučuju se u suspenziji sa specifičnom aktivnošću za pacijenta u do tri V-bočice s kapičom. Pojednostosti o datumu kalibracije, aktivnosti pri kalibraciji i informacije o vijeku trajanja navedene su na naljepnicama pakiranja. Proizvod QuiremSpheres™ isporučuje se sterilan i namijenjen je za jednokratnu uporabu. 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).

*! Napomena!* Nakon što primite proizvod QuiremSpheres™, provjerite je li pakiranje oštećeno. Nemojte upotrebljavati proizvod ako su V-bočica ili pakiranje oštećeni.

*! Napomena!* QuiremSpheres™ namijenjen je za upotrebu samo na jednom pacijentu.

*! Napomena!* Nemojte ponovno upotrebljavati proizvod nakon datuma i vremena isteka, koji su navedeni na naljepnici.

*! Napomena!* Prije uporabe proizvoda QuiremSpheres™, provjerite aktivnost primljenih bočica pomoću kalibratora doze kalibriranog za mjerenje holmija-166.

### 13.2. UREĐAJI I PRIBOR U INTERAKCIJI

Upotrijebite komplet za isporuku QuiremSpheres™ (QS-D001) za prijenos proizvoda QuiremSpheres™ iz V-bočica pacijenta u kateter pacijenta.

Upotrebljavajte komplet za korisnike QuiremSpheres™ (QS-C001) kao sredstvo za zaštitu od nenamjernog zračenja tijekom postupka primjene proizvoda QuiremSpheres™.

Preporučuje se upotreba mikrokatereta unutarnjeg promjera od barem 0,65 mm. Pri upotrebi katetera manjeg unutarnjeg promjera, očekuje se manja brzina protoka tijekom postupka primjene. Manja brzina protoka:

- dovest će do bržeg porasta razine tekućine u V-bočici, pri čemu traje duže da se normalizira. Stoga ostavite dovoljno vremena između ciklusa primjene kako bi se razina tekućine u V-bočici normalizirala.
- može dovesti do povećanog zadržavanja mikrosfera u kompletu za isporuku QuiremSpheres™ i mikrokateretu.

*! Napomena!* Ako ne dopustite dovoljno vremena između ciklusa primjene kako bi se normalizirala razina tekućine u V-bočici, može doći do prekomjernog tlaka u V-bočici, što u konačnici dovodi do septalnog curenja i gubitka tlaka.

### 13.3. RADIOLOŠKI POLOŽAJ KATETERA

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.

Upotrebom standardnih tehnika postavite mikrokateret u jetrenu arteriju (zajedničku, desnu, lijevu ili jednu od drugih ogranaka koji vode u jetru). Interventni radiolog mora biti upoznat s čestim arterijskim varijacijama u opskrbi krvi u jetru i iz jetre do okolnih organa. Svaki pokušaj treba poduzeti kako bi se mikrosfere dovele u jetrene arterije na takav način da se zračenje primjenjuje samo na ciljno područje u jetri. Ako su tumori ograničeni na jedan režanj ili (pod)segment jetre, kateter se može selektivno umetnuti u arteriju koja opskrbljuje ciljni režanj ili (pod)segment, čime se šteti zdravo tkivo jetre.

### 13.4. PRIMJENA PROIZVODA QUIREMSPHERES™

Primjena proizvoda QuiremSpheres™ provodi se u bolničkoj ustanovi (npr. u prostoriji za angiografiju) odobrenoj za postupak primjene mikrosfera QuiremSpheres™ holmija-166.

Za prošireni i ilustrirani opis pripreme i izvršenja postupka primjene proizvoda QuiremSpheres™ pogledajte priručnik za ručnu primjenu (LC-80072) i upute za uporabu kompleta za isporuku QuiremSpheres™ (LC-80076). Ove se upute u cijelosti trebaju pročitati s razumijevanjem prije korištenja proizvoda.

Sljedeće preporuke primjenjuju se za primjenu proizvoda QuiremSpheres™

- Isporuka proizvoda QuiremSpheres™ u jetrenu arteriju mora se provoditi polako (0,1 ml po pritisku u sekundi) pomoću fiziološke otopine (0,9 % NaCl). Brza isporuka može uzrokovati refluks.
- Tijekom postupka isporuke kateter bi se trebao ispirati fiziološkom otopinom (0,9 % NaCl) u redovitim intervalima kako bi se spriječilo začepljenje.
- Redovito provjeravajte vrh katetera kako biste osigurali da se nalazi u planiranom položaju tijekom postupka primjene.
- Provjerite zastoj protoka krvi i potencijalni refluks mikrosfera povremenom primjenom kontrastnog sredstva kako biste spriječili nehotičnu isporuku mikrosfera.

### 13.5. ZBRINJAVANJE RADIOAKTIVNOG OTPADA

V-bočica QuiremSpheres™, komplet za isporuku QuiremSpheres™, (mikro)kateteri i drugi predmeti za jednokratnu upotrebu sadržavat će male preostale količine mikrosfera, što zahtijeva praćenje radioaktivnosti. Ovi se predmeti moraju odložiti u skladu s lokalnim propisima. To može uključivati odležavanje prije odlaganja putem uobičajenog sustava za zbrinjavanje otpada ustanove.

Svi ogrtači i kirurška oprema moraju se nadzirati na kraju svakog postupka. Kontaminirani predmeti trebaju se spakirati, označiti i vratiti u odjel za medicinsku fiziku ili drugo područje predviđeno za odležavanje dok ne postanu sigurni za pranje ili odlaganje.

### 13.6. TESTOVI NAKON LIJEČENJA

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

### 14. SIGURNOST MAGNETSKE REZONANCIJE (MR-a)

Neklinička su ispitivanja pokazala kako su mikrosfere elementa holmij-166 od QuiremSpheres™ uvjetovane MR-om. Pacijent se ovim uređajem može sigurno skenirati u uvjetima prikazanim u tablici 1. Nepoštivanje ovih uvjeta može naškoditi pacijentu. Dodatne sigurnosne informacije o MR-u mogu se zatražiti putem [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com).

Tablica 1 – Uvjeti skeniranja MR-a



#### Bezopasno za upotrebu pri magnetskoj rezonanciji

Parametar	Uvjeti uporabe / informacije
Jačina statičkog magnetskog polja ( $B_0$ )	1,5 T, 3 T
Usmjerenje statičkog magnetskog polja ( $B_0$ )	Vodoravni, cilindrični tunel
Maksimalni gradijent prostornog polja (SFG)	9 T/m (900 gaus/cm)
Polarizacija RF	Kružno polarizirano (CP)
Odašiljačka zavojnica RF	Može se upotrijebiti bilo koja odašiljačka zavojnica RF.
Prijemna zavojnica RF	Može se upotrijebiti bilo koja prijemna zavojnica RF.
Načini rada ili ograničenja sustava MR-a (RF)	Normalni način rada
Maksimalni SAR cijelog tijela	2 W/kg (normalni način rada)
Maksimalni SAR glave	3,2 W/kg (normalni način rada)
$B1^+_{rms}$	Nema maksimalnog $B1^+_{rms}$
Trajanje skeniranja	2 W/kg prosječnog SAR-a cijelog tijela za 60 minuta kontinuiranog RF-a (sekvencija ili ponovna serija / skeniranje bez prekida) nakon čega slijedi razdoblje hlađenja od 15 minuta.
Artefakti slike MR-a	Prisutnost ovog implantata može proizvesti artefakte slike. Možda će biti potrebna određena manipulacija parametrima skeniranja kako bi se kompenzirali artefakti.

### 15. PRIJAVLJIVANJE INCIDENATA

Ako se pojavi incident povezan s proizvodom QuiremSpheres™, prijavite ga tvrtki Quirem Medical B.V.: [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com). Ako dođe do *ozbiljnog* incidenta povezanog s proizvodom QuiremSpheres™, prijavite ga tvrtki Quirem Medical B.V. i nadležnom tijelu države članice u kojoj se korisnik ili pacijent nalazi.

### 16. 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 trenutku treba uzimati u obzir načela higijene zračenja. Ukratko, to znači da bi izloženost dozi kliničkog osoblja, medicinskog osoblja i nenamjerna izloženost pacijenata trebala biti „najkraća što je to moguće postići“ (ALARA) uzimajući u obzir sljedeće aspekte:

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

Izbjegavanje kontakta s mokraćom i žuči bolesnika koji su podvrgnuti SIRT-u (u vrećicama za prikupljanje i zavojima za rane) može smanjiti rizik od izloženosti zračenju za pojedince, osobito tijekom prvih 24 sata nakon implantacije.

U slučaju (sumnje) na radioaktivnu kontaminaciju osoblja, opreme ili sobe za liječenje:

- Odredite opseg radioaktivne kontaminacije mjerenjem emisije gama fotona holmija-166 uz pomoć prikladnog ručnog detektora radijacije.
- Pridržavajte se primjenjivih lokalnih smjernica o čišćenju kontaminiranih površina ili stavljanju tih površina u karantenu.

## 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 apsorbiranom dozom kod cijele jetre od 60 Gy.

Rezultati mjerenja predstavljeni su u Tablici 2.

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

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

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

**Tablica 3 – Faktori raspada mikrosfera 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 – OBJAŠNENJE SIMBOLA NA PAKIRANJU I NALJEPNICAMA



Proizvođač



Datum proizvodnje



Serijski broj



Indikator sterilne barijere



Indikacija medicinskog proizvoda



Europska sukladnost



Samo za jednokratnu primjenu na pacijentima



Provjerite upute za upotrebu



Ograničenje temperature



Oprez, sadrži radioaktivni materijal



Referentna oznaka proizvoda



Sterilizirano pomoću aseptičke tehnike obrade



Jedinstveni identifikator uređaja

EU CAL UTC

Europsko vrijeme kalibracije UTC



Odstranjive naljepnice s obje strane



Bezopasno za upotrebu pri magnetskoj rezonanciji



Upotrijebiti prije datuma



Ova strana gore



Držite podalje od sunčeve svjetlosti



Održavajte suhim



Nemojte upotrebljavati ako je pakiranje oštećeno ili otvoreno



Ograničenje slaganja je tri kutije



Lomljiv sadržaj



## 1. ESZKÖZ LEÍRÁSA

A QuiremSpheres™ poli-L-tejsav (PLLA) mikrogöngyökből áll, amelyek holmium-166-ot tartalmaznak 2 ml-es szuszpenziós pufferekben. A mikrogöngyök átlagos átmérője 25–35 mikrométer. A holmium-166 egy terápiában használatos, nagy energiájú béta-sugárzást kibocsátó izotóp. A béta-részecskék maximális energiája 1,85 MeV (50,0%) és 1,77 MeV (48,7%). A szövetben kibocsátott béta-részecskék maximális penetrációja 8,7 mm, átlagos penetrációja pedig 2,5 mm. Ezenfelül a holmium-166 primer gamma-fotonokat sugároz, amelyek energiája 81 KeV (6,7%). A holmium-166 felezési ideje 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 mikrogöngyönkénti aktivitás 200–400 Bq. A QuiremSpheres™ egy állandó implantátum.

A QuiremSpheres™ terméket a májartériába mikrokatóter segítségével juttatják be. A QuiremSpheres™ nem egyenletesen oszlik el a májban. Ennek elsődleges oka, hogy a májartériában a vér eltérő módon áramlik a tumoros és nem tumoros szövetek irányába, továbbá hogy a vaszkularitás aránya eltér a tumoros és a nem tumoros májszövet között, valamint hogy a tumor mérete különböző. A QuiremSpheres™ in vivo vizualizálható MRI és/vagy SPECT segítségével.

## 2. RENDELTETÉS

A QuiremSpheres™ rendeltetése a májtumorokba a májartérián keresztüli bejuttatással végzett beültetés nem rezekábilis májtumorokkal rendelkező betegek kezeléséhez.

## 3. CÉLFELHASZNÁLÓK

A QuiremSpheres™ célfelhasználói a nukleáris medicinában és az intervenció radiológiában tevékenykedő szakembereket foglalják magukban.

A QuiremSpheres™ Holmium-166 mikrogöngyök rendelésére, kezelésére és/vagy beültetésére csak azok a célfelhasználók és más klinikai személyzet jogosultak, akik elvégezték a QuiremSpheres™ képzési programot.

## 4. FELHASZNÁLÁSI JAVALLATOK

A QuiremSpheres™ a nem rezekábilis májtumorokkal rendelkező betegek kezelésére javallt.

## 5. KLINIKAI ELŐNY

A QuiremSpheres™ rendelkezésre álló klinikai adatai alapján a következő előnyök azonosíthatók:

- A nem rezekábilis májtumorok betegség-kontrollja, amely a legkorszerűbb eljárással nyújt progressziómentes és teljes túlélést (beteg számára nyújtott előny).
- Jól tolerálható kezelés a tervezett betegpopulációban (beteg számára nyújtott előny).
- Korlátozott időtartamú mellékhatásokkal járó kezelés (beteg számára nyújtott előny).
- Tüneti enyhülés a tumor által okozott tünetekkel rendelkező betegeknél (beteg számára nyújtott előny).
- Kezelés utáni ellenőrzés SPECT és MRI segítségével (felhasználó számára nyújtott előny).

## 6. A BIZTONSÁGOSSÁG ÉS A KLINIKAI TELJESÍTMÉNY ÖSSZEFOGLALÁSA

A biztonságosságra és a klinikai teljesítményre (SSCP) vonatkozó összefoglalóért látogasson el a <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> webhelyre (BASIC UDI-DI: 8719266QS-V001ZV).

## 7. ELLENJAVALLATOK

A QuiremSpheres™ ellenjavallt:

- azoknál a betegeknél, akiknek a becsült tüdődőzisa egyetlen kezelés során meghaladta a 30 Gy értéket.
- azoknál a betegeknél, akik jelentősen rendellenes szintetikus és kiválasztási májfunkciós tesztekkel (LFT) rendelkeznek.
- azoknál a betegeknél, akiknek a máját korábban külső sugárkezeléssel kezelték.
- azoknál a betegeknél, akik májkapuér-trombózison estek át.
- azoknál a betegeknél, akiknél a kiegészítő marker nem korrigálható extrahepatikus lerakódása áll fenn. A sarlószerű inat, a májkapu-nyirokcsomót és az epehólyagot érintő aktivitás-lerakódás elfogadott.
- azoknál a betegeknél, akiknek elégtelen a vesefunkciójuk.
- azoknál a betegeknél, akik terhesek.
- gyermekeknél (<18 év).

## 8. NEMKÍVÁNATOS ESEMÉNYEK

A befejezett klinikai vizsgálatok alapján a QuiremSpheres™ alábbi nemkívánatos esemény profilját állapították meg:

- A QuiremSpheres™ termékkel végzett SIRT után a betegek több mint 10%-ánál észlelt 1. és 2. fokozatú események a következők voltak: hányinger, hasi fájdalom, fáradtság, hátfájás, hányás, vértagódoma, paroxizmális pitvari tachikardia, nehézlégzés, (kontrasztanyag adott) allergiás reakció, hasvízkor, láz, szédülés.
- A QuiremSpheres™ termékkel végzett SIRT után a betegek több mint 1–10%-ánál észlelt 3., 4. és 5. fokozatú események a következők voltak: májelégtelenség, hányinger, fáradtság, hasvízkor, felső gastrointestinalis vérzés,

mellkasi fájdalom, nyelőcső-varixok vérzése és gyomorfekély. A betegek több mint 10%-ánál észlelt 3., 4. és 5. fokozatú események a következők voltak: hasi fájdalom.

- A QuiremSpheres™ termékkel végzett SIRT után a betegek több mint 10%-ánál észlelt 1. és 2. fokozatú laboratóriumi események a következők voltak: y-glutamil-transzferáz-emelkedés, limfocitopénia, aszpartát-aminotranszferáz-emelkedés, alkalikus-foszfátáz-emelkedés, hiperglikémia, összbilirubin-emelkedés, alanin-aminotranszferáz-emelkedés, hiponatrémia, anémia/hemoglobin, trombocitopénia, albumincsökkenés, laktát-dehidrogenáz-emelkedés, leukopénia, ammónia emelkedés, INR emelkedés, kreatinin emelkedés, hipokalémia, eritrocita, megnyúlt APTT.
- A QuiremSpheres™ termékkel végzett SIRT után a betegek több mint 1–10%-ánál észlelt 3. és 4. fokozatú laboratóriumi események a következők voltak: aszpartát-aminotranszferáz-emelkedés, alkalikus-foszfátáz-emelkedés, hiperglikémia, összbilirubin-emelkedés, alanin-aminotranszferáz-emelkedés, hiponatrémia, anémia/hemoglobin, trombocitopénia, albumincsökkenés, laktát-dehidrogenáz-emelkedés.
- A QuiremSpheres™ termékkel végzett SIRT után a betegek több mint 10%-ánál észlelt 3. és 4. fokozatú laboratóriumi események a következők voltak: y-glutamil-transzferáz-emelkedés, limfocitopénia.

#### **A magas sugárzás miatt fellépő potenciálisan súlyos nemkívánatos események:**

- **Akut hasnyálmirigy-gyulladás** ---- azonnali súlyos hasi fájdalmat okoz. Ellenőrizze a hasüreget SPECT-képalkotással, és végezzen amiláz vizsgálatot.
- **Akut gastritisz** ---- hasi fájdalmat okoz. Ellenőrizze standard módszerek segítségével a gyomorfekély diagnosztizálásához.
- **Akut epehólyag-gyulladás** ---- jelentős felső hasi fájdalmat okoz, és az elhárításához epeműtétre lehet szükség. Ellenőrizze megfelelő képalkotási vizsgálatokkal.
- **A gyomor-bél traktus egyéb kifeléyesedése** ---- hasi fájdalmat okoz. Ellenőrizze standard módszerek segítségével a fekély diagnosztizálásához.
- **Sugárzás okozta hepatitisz (REILD)** ---- a májfunkciók megmagyarázhatatlan progresszív romlását okozza. Ellenőrizze a máj transzkután core biopsziájával.
- **Sugárzás okozta tüdőgyulladás** ---- túlzott száraz köhögést okoz. Ellenőrizze röntgenvizsgálattal vagy HR tüdő-CT-vel a tüdőgyulladás vizsgálatát.

#### **9. FIGYELMEZTETÉSEK**

Figyelmeztetést nem azonosítottak.

#### **10. ÓVINTÉZKEDÉSEK**

A következő óvintézkedésekre kell felhívni a figyelmet:

- A normál máj parenchimat érintő túlzott sugárzás radioembolizáció által kiváltott májbetegséget (radioembolization-induced liver disease, REILD), vagy más néven sugárzás által kiváltott hepatitiszt eredményezhet.
- Ez a termék radioaktív. Az eszköz kezelésekor be kell tartani a helyi előírásokat.

#### **11. KÉMIAI ÖSSZETÉTEL**

A mikrogöngyök poli (L-tejsavat), acetil-acetont és holmium-kloridot tartalmaznak. A vizes szuszpenzió puffer nátrium-dihidrogén-foszfátot, dinátrium-hidrogén-foszfátot, poloxamer 188-at és injekcióhoz való vizet tartalmaz.

#### **12. ELŐKÉSZÍTÉS**

##### **12.1. BETEG KIVÁLASZTÁSA ÉS KEZELÉS ELŐTTI VIZSGÁLATOK**

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

A kezelés előtt a következő betegvizsgálatok elvégzése javasolt:

- Máj-angiogram a máj artériás anatómiájának megállapítására.
- A májfunkció szerológiai vizsgálata a májfunkció-károsodás mértékének meghatározására.
- Vesefunkciós vizsgálat a vesefunkció mértékének meghatározására.
- Nukleáris medicina felvétel egy beadott kiegészítő markerrel a tüdődózis, az intrahepatikus dózis és a QuiremSpheres™ kezelésből származó extrahepatikus lerakódás előrejelzésére.
  - Kiegészítő markerként QuiremScout™ Holmium-166 mikrogöngyök vagy Technetium-99m MAA termék fecskendezhető be katéteren keresztül a májartériába.
  - A vizsgálat prediktív értékének optimalizálásához javasoljuk, hogy valamelyik kiegészítő marker befecskendezése során a katéter hegyét pontosan ugyanabban az anatómiai pozícióban helyezték el, mint ahol a QuiremSpheres™ terméket alkalmazni fogják.
  - Ne helyezze a katéter hegyét túl közel a bifurkációhoz vagy az artériás falhoz, mivel ez olyan örvényeket okozhat, amelyek korlátozzák a kiegészítő marker prediktív értékét.

**! Megjegyzés !** A QuiremSpheres™ mikrogöngyökkel végzett kezelés előtt a betegnek fel kell épülnie mindennemű sebészeti műtétekből.

**! Megjegyzés !** A szisztémás rákellenes szerekek a máj vaszkularizációjára mért potenciális hatását és/vagy potenciális sugárérzékenyítő hatását nem vizsgálták a QuiremSpheres™ termékkel kombinálva.

**! Megjegyzés !** Az eszköz biztonságosságát és hatékonyságát nem igazolták szoptató anyák esetében.



## 12.2. DÓZISTERVEZÉS

Általános elvként a QuiremSpheres™ A [MBq] radioaktivitási mennyisége a  $D$  [Gy] besugárzási dózis  $M$  [kg] tömegű szövetben való eléréséhez a következő képlettel határozható meg:

$$A[\text{MBq}] = D[\text{Gy}] \times M[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}] \quad [1]$$

ahol az  $M$  [kg] értéket a szövet  $V$  [l] térfogata és  $\rho$  [kg/l] sűrűsége határozza meg a következő módon:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times \rho [\text{kg/L}] \quad [2]$$

A májszövet (mind a normál, mind a tumoros)  $M$  [kg] értékének meghatározásához használható  $\rho$  [kg/l] sűrűség 1,06 kg/l.

A beteg kezeléséhez alkalmazandó radioaktivitást a kezelendő májtérfogat (5.2.2. szakasz) vagy egy kiegészítő markert használó dózisszimuláció (5.2.3. szakasz) alapján lehet kiszámítani.

### 12.2.1. DÓZISTERVEZÉssel KAPCSOLATOS JAVASLATOK

A dózistervezésre az alábbiak vonatkoznak:

- A javasolt átlagos, teljes májra vetített tervezett elnyelt sugárdózis 60 Gy.
- Ha csak egy lebenyt, vagy a májnak csak egy (al)szegmensét kezelik, ezen kezelési térfogat esetén a tervezett átlagos elnyelt sugárdózis túllépheti a 60 Gy értéket. A teljes májra vetített átlagos elnyelt dózist továbbra is ki kell értékelni, és az ajánlott átlagos 60 Gy elnyelt dózis továbbra is érvényes.

**! Vigyázat !** *A normál máj parenchimát érintő túlzott sugárzás radioembolizáció által kiváltott májbetegséget (radioembolization-induced liver disease, REILD), vagy más néven sugárzás által kiváltott hepatitiszt eredményezhet.*

**! Megjegyzés !** *A túlzott tüdőszónt sugárzás okozta tüdőgyulladásához vezethet.*

**! Megjegyzés !** *A QuiremSpheres™ epehólyagba, gyomor-bél traktusba vagy hasnyálmirigybe történő véletlen bejuttatása akut gasztritist, gyomor-bél traktus kifelégyesedést, akut pankreatitist vagy akut kolecisztitist okozhat.*

### 12.2.2. AZ AKTIVITÁS KISZÁMÍTÁSA A MÁJ TÉRFOGATA ALAPJÁN

Ez a módszer kizárólag azt a májtérfogatot használja, amelybe a QuiremSpheres™ terméket bemenetként befecskendezik, annak a szükséges aktivitásnak a kiszámításához, amely egy bizonyos dózis eléréséhez szükséges a májszövetben az [1]-es és [2]-es képlet szerint. A  $V$  térfogatot orvosi képalkotó adatok alapján mérik, és a májszövet  $M$  tömegének meghatározására használják.

Annak köszönhetően, hogy a QuiremSpheres™ nem egyenletesen oszlik el a tumoros és a nem tumoros májszövetek között, az várható, hogy a tumorszövetbe arányosan magasabb elnyelt sugárdózis jut. Mindazonáltal javasolt, hogy az előkészítés részeként megvizsgálják az intrahepatikus eloszlást egy kiegészítő marker alkalmazásával.

### 12.2.3. AKTIVITÁS KISZÁMÍTÁSA KIEGÉSZÍTŐ MARKERREL VÉGZETT DÓZISSZIMULÁCIÓ ALAPJÁN

Ez a módszer kiegészítő markert használ a tumorszövetben és a normál májszövetben egy adott kezelési aktivitásra várható elnyelt sugárdózis szimulálására. Kiegészítő markerként QuiremScout™ Holmium-166 mikrogöngyök vagy Technetium-99m MAA termék használható. Bármelyik kiegészítő marker eloszlását SPECT(-CT) képalkotással értékelik, amely alapján a vizsgált térfogat ( $VOI$ ) teljes aktivitásának  $F$  frakcióját a következők szerint határozzák meg:

$$F = \frac{\text{Counts}_{VOI}}{\text{Counts}_{\text{Total Volume}}} \quad [3]$$

Ahol a *számok* a megfelelő térfogatokon belül mért SPECT-számokra vonatkoznak, a *Teljes térfogat* pedig arra a teljes májtérfogatra vonatkozik, amelyhez eljuttatni tervezik a QuiremSpheres™ aktivitást. Tüdőszónt észlelése esetén a *Teljes térfogat* a tüdő térfogatát is magában foglalja. A  $VOI$ -ban elnyelt  $D$  [Gy] dózis eléréséhez szükséges aktivitást ezt követően a [4]-es képlet alapján számítják ki a következő módon:

$$A = \frac{D_{VOI}[\text{Gy}] \times M_{VOI}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]}{F} \quad [4]$$

Ahol az  $M_{VOI}$  kiszámítása a [2]-es képlettel történik. A  $V$  térfogatot orvosi képalkotó adatok alapján mérik, és a szövet  $M$  tömegének meghatározására használják a  $VOI$ -ban mind a normál májszövet, mind a tumorszövet esetében.

## 12.3. TUDÓDÓZIS-ELŐREJELZÉS KIEGÉSZÍTŐ MARKER HASZNÁLATÁVAL

Egy kiegészítő marker használható a tüdőben egy adott kezelési aktivitás esetén várhatóan elnyelt sugárdózis szimulálására. Kiegészítő markerként QuiremScout™ Holmium-166 mikrogöngyök vagy Technetium-99m MAA termék használható. A kiegészítő markerek eloszlását SPECT(-CT) képalkotással vagy planáris szcintigráfiával lehet értékelni, amely alapján a tüdőszóntölés  $L$  [%] százalékos értéke a következő képlet segítségével számítható ki:

$$L [\%] = \frac{\text{counts of total lung}}{\text{counts of total lung} + \text{counts of liver}} \times 100 \quad [5]$$

Ahol a számok a megfelelő vizsgált területen belüli képeken mért SPECT-CT vagy planáris szcintigráfia számokra vonatkoznak. A tüdőben elnyelt dózis az  $L$  [%] mért tüdőszónt, az  $A$  [MBq] alkalmazandó holmium-166 aktivitás és a tüdők  $M_{lung}$  [kg] tömege alapján becsülhető meg, a következő képlet segítségével:

$$D_{lung} \text{ [Gy]} = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{lung}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/l}]} \quad [6]$$

$A(z)$   $M_{lung}$  [kg] tüdőszövet-tömeg CT-vizsgálaton alapuló, betegspecifikus tüdőszövet-sűrűség és tüdőterefogat használatával számítható ki, vagy 1 kg-os tömegűnek becsülhető meg.

### 13. HASZNÁLATI UTASÍTÁS

#### 13.1. KISZERELÉS ÉS TÁROLÁS

A következő lépések radioaktív anyagok kezelésére használatos kórházi létesítményben (például nukleáris medicina laboratórium) vagy a QuiremSpheres™ és/vagy a QuiremScout™ alkalmazási eljáráshoz jóváhagyott kórházi létesítményben (például angiográfiai helyiségben) végezhető el.

**! Vigyázat ! Ez a termék radioaktív. Az eszköz kezelésekor be kell tartani a helyi előírásokat.**

A QuiremSpheres™ mikrogyöngyök szuszpenzióban kerülnek forgalomba, betegspecifikus aktivitással, legfeljebb három kupakos V-üvegben. A kalibrálási dátum, a kalibráláskori aktivitás és a lejáratra vonatkozó információk a csomagolás címkéjén vannak feltüntetve. A QuiremSpheres™ steril, egy páciensnél használható, egyszer használatos termék. 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.

**! Megjegyzés !** A QuiremSpheres™ átvételekor ellenőrizze, hogy a csomagolás nem sérült-e meg. Ne használja a terméket, ha a V-üveg vagy a csomagolás megsérült.

**! Megjegyzés !** A QuiremSpheres™ kizárólag egyetlen betegnél használható.

**! Megjegyzés !** Ne használja a terméket a termék címkéjén feltüntetett lejárati dátum és idő után.

**! Megjegyzés !** A QuiremSpheres™ használata előtt ellenőrizze a kapott injekciós üveg(ek) aktivitását a holmium-166 mérésére kalibrált dóziskalibrátorral.

#### 13.2. INTERAKCIÓS ESZKÖZÖK ÉS TARTOZÉKOK

A QuiremSpheres™ bejuttató készlet (QS-D001) segítségével vigye át a QuiremSpheres™ injekciót a beteg V-üvegéből a betegkatéterbe.

Használja a QuiremSpheres™ ügyfélkészletet (QS-C001) a nem szándékos sugárzás elleni védelem eszközeként a QuiremSpheres™ alkalmazási eljárása során.

Javasoljuk, hogy legalább 0,65 mm belső átmérőjű mikrokatétert használjon. Kisebb belső átmérőjű katéter használata esetén alacsonyabb áramlási sebesség várható az alkalmazási folyamat során. Az alacsonyabb áramlási sebesség:

- a folyadék szintjének gyorsabb emelkedéséhez vezet a V-üvegben, amelynek normalizálódása hosszabb időt vesz igénybe. Ezért az alkalmazási ciklusok között elegendő időt kell hagyni ahhoz, hogy a V-üvegben lévő folyadék szintje normalizálódjon.
- a QuiremSpheres™ bejuttató készletben és a mikrokatéterben lévő mikrogyöngyök fokozott visszatartásához vezethet.

**! Megjegyzés !** Ha az alkalmazási ciklusok között nem áll rendelkezésre elegendő idő a folyadékszint normalizálására a V-üvegben, az túlzott nyomást eredményezhet a V-üvegben, ami végül szeptális szivárgáshoz és nyomásvesztéshez vezethet.

#### 13.3. A KATÉTER RADIOLÓGIAI ELHELYEZÉSE

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

Standard technikák alkalmazásával, helyezze el a mikrokatétert a májartériába (közös, bal, jobb vagy a májhoz kapcsolódó valamelyik egyéb leágazás). Az intervenció radiológusnak ismernie kell a májhoz érkező vérellátás és a májtól a környező szervekhez tartó vérellátás gyakori artériás változásait. Mindent meg kell tenni azért, hogy a mikrogyöngyököt úgy juttassák el a májartériákba, hogy a sugárzás csak a májban lévő célterületre jusson el. Ha a tumorok a máj egy lebenyére vagy (al)szegmensére korlátozódnak, a katéter szelektíven behelyezhető a céllebenyrt vagy az (al)szegmenst ellátó artériába, megkímélve így az egészséges májszövetet.

#### 13.4. A QUIREMSPHERES™ ALKALMAZÁSA

A QuiremSpheres™ alkalmazása a QuiremSpheres™ Holmium-166 mikrogyöngyök alkalmazási eljárásához jóváhagyott kórházi létesítményben (például angiográfiai helyiség) végezhető el.

A QuiremSpheres™ alkalmazási eljárás előkészítésének és végrehajtásának kibővített és illusztrált leírásáért tekintse meg az Alkalmazási eljárás kézikönyvet (LC-80072) és a QuiremSpheres™ bejuttató készlet (LC-80076) használati utasítását. A használat előtt el kell olvasni ezeket az utasításokat, és teljes mértékben meg kell érteni őket.

A QuiremSpheres™ alkalmazására a következő ajánlások vonatkoznak

- A QuiremSpheres™ bejuttatását a májartériába lassan kell végezni (0,1 ml/nyomás/másodperc), sóoldat (0,9% NaCl) használatával. A gyors bejuttatás refluxot okozhat.
- A bejuttatási eljárás során a katétert rendszeres időközönként át kell öblíteni fiziológiás sóoldattal (0,9% NaCl) az eltömődés elkerüléséhez.
- Rendszeresen ellenőrizze a katéter hegyét, hogy megbizonyosodjon arról, hogy az a beadás során a tervezett pozícióban marad-e.
- Kontrasztanyag alkalmazásával időszakosan ellenőrizni kell a pangó véráramot és a mikrogöngyök potenciális visszaáramlását a mikrogöngyök gondatlan módon történő bejuttatásának elkerüléséhez.

### 13.5. A RADIOAKTÍV HULLADÉK ÁRTALMATLANÍTÁSA

A QuiremSpheres™ V-üveg, a QuiremSpheres™ bejuttató készlet, a (mikro)katéterek és az egyéb egyszer használatos eldobható anyagok kis mennyiségű mikrogöngy-maradékot tartalmaznak, és a radioaktivitás ellenőrzését igénylik. Ezeket az elemeket a helyi eljárások szerint kell ártalmatlanítani. Ehhez radioaktív hulladéktárolóban való tárolásra lehet szükség a szokásos intézményi hulladékártalmatlanító rendszeren keresztül való ártalmatlanítás előtt. Minden egyes köpenyt és sebészeti felszerelést minden egyes eljárás végén ellenőrizni kell. A szennyezett elemeket zsákba kell helyezni, fel kell címkézni, és a biztonságos átmosás vagy ártalmatlanítás előtt vissza kell küldeni az orvosi fizikai részleg számára vagy a radioaktív hulladéktároláshoz kijelölt egyéb területre.

### 13.6. KEZELÉS UTÁNI VIZSGÁLATOK

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

### 14. MÁGNESES REZONANCIÁS KÉPALKOTÓ VIZSGÁLATTAL (MRI) KAPCSOLATOS BIZTONSÁG

A nem klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy a QuiremSpheres™ Holmium-166 mikrogömbjei MR-kondicionálisak. Az ezzel az eszközzel rendelkező beteg biztonságosan vizsgálható az 1. táblázatban felsorolt feltételek esetén. Ezeknek a feltételeknek a be nem tartása a beteg sérüléséhez vezethet. További MRI biztonsági információkat az [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com) címen kérhet.

#### 1. táblázat – MR-vizsgálat feltételei



MR-feltételek

Paraméter	Használati feltétel/információ
Statikus mágneses télerősség (B <sub>0</sub> )	1,5 T, 3 T
Statikus mágneses tér (B <sub>0</sub> ) iránya	Vízszintes, hengeres üreg
Maximális térbeli mező gradiens (SFG)	9 T/m (900 gauss/cm)
RF polarizáció	Körkörös polarizált (CP)
RF adótekerccs	Bármilyen RF adótekerccs használható.
RF vevőtekerccs	Bármilyen RF vevőtekerccs használható.
MR rendszer (RF) üzemmódjai vagy korlátai	Normál üzemmód
Teljes testre átlagolt maximális SAR	2 W/kg (normál üzemmód)
Fejre átlagolt maximális SAR	3,2 W/kg (normál üzemmód)
B1 <sup>+</sup> <sub>rms</sub>	Nincs maximum B1 <sup>+</sup> <sub>rms</sub>
Vizsgálat időtartama	2 W/kg teljes testre átlagolt SAR 60 perc folyamatos RF (szekvencia vagy egymás utáni sorozat/megszakítás nélküli vizsgálat) mellett, amelyet 15 perces hűtési időszak követ.
MR-műtermékek	Ennek az implantátumnak a jelenléte képműtermékeket eredményezhet. A vizsgálati paraméterek bizonyos módosítására lehet szükség a műtermékek kompenzálásához.

### 15. ESEMÉNYEK JELENTÉSE

Ha a QuiremSpheres™ termékkel kapcsolatban rendkívüli esemény történik, jelentse az eseményt a Quirem Medical B.V. részére: [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com). Ha a QuiremSpheres™ termékkel kapcsolatban súlyos rendkívüli esemény történik, jelentse ezt az eseményt a Quirem Medical B.V. részére és azon tagállam illetékes hatóságának, ahol a felhasználó vagy a beteg lakik.

### 16. SUGÁRZÁSBIZTONSÁG

Az előkészítési és beadási eljárásra a klinikai személyzetet érintő potenciálisan súlyos sugárterhelésként kell tekinteni.

Az előkészítéssel, a mikrogöngyök alkalmazásával, a hulladékkezeléssel és az implantáció utáni gondozással kapcsolatban be kell tartani a szabályozási és a helyi sugárhigiéniai irányelveket.

A sugárhigiéniai elveket mindig figyelembe kell venni. Ez röviden azt jelenti, hogy a klinikai személyzet, az ápoló személyzet és a beteg nem szándékos dóziszexpozíciójának az „észszerűen elérhető legalacsonyabbnak kell lennie” (ALARA) a következő szempontok figyelembe vétele alapján:

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

A SIRT-en átesett betegek (gyűjtőzsákokban és sebkötszerekben található) vizelettel és epével való érintkezésének elkerülése minimálisra csökkentheti az egyének sugárterhelésének kockázatát, különösen a beültetést követő első 24 órában.

A személyzet, a felszerelés vagy a kezelőhelyiség (gyanított) radioaktív szennyeződése esetén:

- Határozza meg a radioaktív szennyeződés mértékét a holmium-166 gamma-foton emissziójának megfelelő kézi sugárzásdetektorral történő mérésével.
- Kövesse az alkalmazandó helyi útmutatásokat a szennyeződött felület(ek) tisztítására vagy karanténba helyezésére vonatkozóan.

## I. FÜGGELÉK – A BEÜLTETÉS UTÁNI EXPOZÍCIÓ MÉRÉSE

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

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

## II. FÜGGELÉK – LEBOMLÁS-KORREKCIÓ


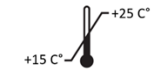





















A holmium-166 fizikai felezési ideje 26,8 óra. A QuiremSpheres™ aktivitásának kiszámításához a referencia időpont utáni bármilyen időpontban, szorozza meg a referencia aktivitást a 3. táblázatban látható megfelelő lebomlási tényezővel.

A lebomlás-korrekciónak kezdése előtt vegye 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 CSOMAGOLÁSON ÉS A CÍMKÉN LÉVŐ SZIMBÓLUMOK MAGYARÁZATA

	Gyártó		Hőmérséklet korlátozás		Felhasználható:
	Gyártási dátum		Vigyázat, radioaktív anyagot tartalmaz		Ezzel az oldallal felfele
	Sorozatszám		Termékhivatkozási kód		Napfénytől védett helyen tartandó
	Steril védőcsomagolás jelzése		Steril, aszeptikus feldolgozási eljárásokat használ		Tartsa szárazon
	Orvostechnikai eszköz jelzése		Egyedi eszközazonosító		Ne használja fel, ha a csomagolás sérült vagy fel van bontva
	Európai megfelelőség		A kalibrálás európai ideje, UTC		Az egymásra helyezési korlát három doboz
	Kizárólag egyetlen betegnél való használatra		Öntapadós címkék mindkét oldalon		Törékeny tartalom
	Tekintse meg a használati utasítást		MR-feltételes		



## 1. DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO

QuiremSpheres™ è costituito da microsfere di acido poli-L-lattico (PLLA) che contengono olmio-166 in una sospensione tampone da 2 ml. 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 con un'energia di 81 KeV (6,7%). L'emivita dell'olmio-166 è pari a 26,8 ore, vale a dire 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 microsfere è pari a 200-400 Bq. QuiremSpheres™ è un impianto permanente.

QuiremSpheres™ viene somministrato nell'arteria epatica mediante un microcatetere. QuiremSpheres™ si distribuisce in modo non uniforme nel fegato. Ciò è dovuto principalmente a differenze nel flusso arterioso diretto al tessuto epatico tumorale e non tumorale, al rapporto di vascolarizzazione fra tessuto epatico tumorale e non tumorale e alle dimensioni del tumore. QuiremSpheres™ può essere visualizzato in-vivo mediante MRI e/o SPECT.

## 2. SCOPO PREVISTO

QuiremSpheres™ è destinato all'impianto in tumori epatici mediante somministrazione tramite arteria epatica per il trattamento di pazienti con tumori epatici non resecabili.

## 3. UTILIZZATORI PREVISTI

Gli utilizzatori previsti di QuiremSpheres™ comprendono professionisti di medicina nucleare e radiologia interventistica.

Solo gli utenti previsti e altri operatori clinici che hanno completato il programma di formazione QuiremSpheres™ sono autorizzati a ordinare, gestire e/o impiantare le microsfere di olmio-166 QuiremSpheres™.

## 4. INDICAZIONI PER L'USO

QuiremSpheres™ è indicato per il trattamento di pazienti affetti da tumori epatici non resecabili.

## 5. BENEFICIO CLINICO

Sulla base dei dati clinici disponibili di QuiremSpheres™, vengono identificati i seguenti benefici:

- Controllo della malattia in tumori epatici non resecabili, con conseguente sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale in linea con lo stato dell'arte (beneficio per il paziente).
- Trattamento ben tollerato nella popolazione di pazienti prevista (beneficio per il paziente).
- Trattamento con durata limitata degli effetti collaterali (beneficio per il paziente).
- Sollievo sintomatico nei pazienti con sintomi causati dal tumore (beneficio per il paziente).
- Verifica post-trattamento tramite SPECT e MRI (beneficio per il clinico).

## 6. SINTESI RELATIVA ALLA SICUREZZA E ALLA PRESTAZIONE CLINICA

Per la Sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica (SSCP), visitare il sito <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> (BASIC UDI-DI: 8719266QS-V001ZV).

## 7. CONTROINDICAZIONI

QuiremSpheres™ è controindicato in:

- pazienti con dose polmonare prevista superiore a 30 Gy in un singolo trattamento;
- pazienti con valori significativamente anomali nei test di funzionalità epatica (TFE) sintetica ed escretoria;
- pazienti precedentemente sottoposti a radioterapia a fasci esterni al fegato;
- pazienti con trombosi completa della vena porta principale;
- pazienti con deposizione extraepatica non correggibile di un marcatore surrogato. È accettabile la deposizione di attività a livello di legamento falciforme, linfonodi portalì e cistifellea;
- pazienti con funzionalità renale inadeguata;
- pazienti in gravidanza;
- bambini (< 18 anni).

## 8. EVENTI AVVERSI

In base agli studi clinici conclusi, per QuiremSpheres™ è stato stabilito il seguente profilo di eventi avversi:

- Eventi di grado 1, 2 osservati dopo SIRT con QuiremSpheres™ in >10% dei pazienti sono: nausea, dolore addominale, spossatezza, mal di schiena, vomito, edema degli arti, tachicardia atriale parossistica, dispnea, reazione allergica (al mezzo di contrasto), ascite, febbre, vertigini.
- Eventi di grado 3, 4, 5 osservati dopo SIRT con QuiremSpheres™ in >1-10% dei pazienti sono: insufficienza epatica, nausea, spossatezza, ascite, emorragia del tratto gastrointestinale superiore, dolore toracico, emorragie delle varici esofagee e ulcerazione gastrica. Eventi di grado 3,4,5 osservati in >10% dei pazienti sono: dolore addominale.

- Eventi di laboratorio di grado 1, 2 osservati dopo SIRT con QuiremSpheres™ in >10% dei pazienti sono: aumento della gamma-glutamyl-transferasi, linfocitopenia, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della fosfatasi alcalina, iperglicemia, aumento della bilirubina totale, aumento dell'alanina aminotransferasi, iponatriemia, anemia/emoglobina, trombocitopenia, diminuzione dell'albumina, aumento della lattato deidrogenasi, leucopenia, aumento della produzione di ammoniaca, INR aumentato, aumento della creatinina, ipokaliemia, eritrociti, APTT prolungato.
- Eventi di laboratorio di grado 3, 4 osservati dopo SIRT con QuiremSpheres™ in >1-10% dei pazienti sono: aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della fosfatasi alcalina, iperglicemia, aumento della bilirubina totale, aumento dell'alanina aminotransferasi, iponatriemia, anemia/emoglobina, trombocitopenia, diminuzione dell'albumina, aumento della lattato deidrogenasi.
- Eventi di laboratorio di grado 3, 4 osservati dopo SIRT con QuiremSpheres™ in >10% dei pazienti sono: aumento della gamma-glutamyl-transferasi, linfocitopenia.

#### **Potenziali eventi avversi gravi dovuti a radiazioni elevate:**

- **Pancreatite acuta** ---- causa dolore addominale grave immediato. Verificare con esame SPECT dell'addome e misurare l'amilasi sierica.
- **Gastrite acuta** ---- causa dolore addominale. Verificare con i metodi standard per la diagnosi di ulcera gastrica.
- **Colecistite acuta** ---- causa significativo dolore all'addome superiore e la risoluzione può richiedere colecistectomia. Verificare con opportuni esami di diagnostica per immagini.
- **Altre ulcere del tratto gastrointestinale (GI)** ---- causano dolore addominale. Verificare con i metodi standard per la diagnosi di ulcera.
- **Epatite da radiazioni (REILD)** ---- causa un inspiegabile deterioramento progressivo della funzionalità epatica. Verificare con biopsia percutanea del fegato.
- **Polmonite da radiazioni** ---- causa eccessiva tosse non produttiva. Verificare le evidenze di polmonite con radiografia o TAC polmonare ad alta risoluzione.

#### **9. AVVERTENZE**

Non sono state identificate avvertenze.

#### **10. PRECAUZIONI**

Si richiama l'attenzione sulle seguenti precauzioni:

- Radiazioni eccessive nel parenchima epatico normale possono causare una malattia epatica indotta da radioembolizzazione (REILD), nota anche come epatite da radiazioni.
- Questo prodotto è radioattivo. Seguire le norme locali durante la manipolazione di questo dispositivo.

#### **11. COMPOSIZIONE CHIMICA**

Le microsfere contengono acido poli-L-lattico, acetilacetone e cloruro di olmio. La sospensione tampone acquosa contiene diidrogenofosfato di sodio, idrogenofosfato disodico, poloxamer 188 e acqua per preparazioni iniettabili.

#### **12. PREPARAZIONE**

##### **12.1. SELEZIONE DEI PAZIENTI E TEST PRE-TRATTAMENTO**

Possono essere valutati per il trattamento con QuiremSpheres™ solo 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.

Prima del trattamento si consiglia di eseguire i seguenti test sul paziente:

- Angiografia epatica per determinare l'anatomia arteriosa del fegato.
- Test sierologici della funzionalità epatica per determinare l'entità del danno epatico.
- Un test della funzionalità renale per determinare l'entità della funzionalità renale.
- Una scansione di medicina nucleare di un marcatore surrogato somministrato per la previsione della dose polmonare, della dose intraepatica e di eventuale deposizione extraepatica del trattamento QuiremSpheres™.
  - Come marcatore surrogato, è possibile iniettare microsfere di olmio-166 QuiremScout™ o tecnezio-99m MAA tramite catetere nell'arteria epatica.
  - Per ottimizzare il valore predittivo per questo test, si consiglia di posizionare la punta del catetere durante l'iniezione di uno dei marker surrogati esattamente nella stessa posizione anatomica da cui verrà somministrato QuiremSpheres™.
  - Non posizionare la punta del catetere troppo vicino a una biforcazione o alla parete arteriosa, in quanto ciò potrebbe introdurre turbolenze che limitano il valore predittivo del marcatore surrogato.

*! Nota! Prima del trattamento con QuiremSpheres™, il paziente deve riprendersi da eventuali interventi chirurgici maggiori.*

*! Nota! Il potenziale effetto degli agenti antitumorali sistemici sulla vascolarizzazione epatica e/o un potenziale effetto radio-sensibilizzante non è stato valutato in combinazione con QuiremSpheres™.*

*! Nota! La sicurezza e l'efficacia di questo dispositivo nelle madri in allattamento non sono state determinate.*

## 12.2. PIANIFICAZIONE DELLA DOSE

Come principio generale, la quantità di radioattività  $A$  [MBq] di QuiremSpheres™ necessaria per ottenere una dose di radiazione assorbita  $D$  [Gy] in un tessuto con massa  $M$  [kg] è determinata dalla seguente formula:

$$A[\text{MBq}] = D[\text{Gy}] \times M[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}] \quad [1]$$

dove  $M$  [kg] è determinato dal volume  $V$  [L] e dalla densità  $\rho$  [kg/L] del tessuto nel modo seguente:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times \rho [\text{kg/L}] \quad [2]$$

La densità  $\rho$  [kg/L] che può essere utilizzata per determinare  $M$  [kg] di tessuto epatico (sia normale che tumorale) è 1,06 kg/L.

L'attività da somministrare per il trattamento di un paziente può essere calcolata sulla base del volume del fegato da trattare (Sezione 5.2.2.) o sulla base di una simulazione della dose utilizzando un marcatore surrogato (Sezione 5.2.3.).

### 12.2.1. RACCOMANDAZIONI PER LA PIANIFICAZIONE DELLA DOSE

Alla pianificazione della dose si applica quanto segue:

- 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 di radiazione media assorbita 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.

**! Precauzione!** *Radiazioni eccessive nel parenchima epatico normale possono causare una malattia epatica indotta da radioembolizzazione (REILD), nota anche come epatite da radiazioni.*

**! Nota!** *Uno shunt polmonare eccessivo può causare polmonite da radiazioni.*

**! Nota!** *La somministrazione accidentale di QuiremSpheres™ alla cistifellea, al tratto gastrointestinale o al pancreas può causare gastrite acuta, ulcerazione del tratto gastrointestinale, pancreatite acuta o colecistite acuta.*

### 12.2.2. CALCOLO PER L'ATTIVITÀ IN BASE AL VOLUME DEL FEGATO

Questo metodo utilizza esclusivamente il volume di fegato in cui QuiremSpheres™ verrà iniettato come input per il calcolo dell'attività richiesta necessaria ad ottenere una determinata dose sul tessuto epatico secondo la formula [1] e [2]. Il volume  $V$  viene misurato in base ai dati di imaging medico ed è utilizzato per determinare la massa  $M$  del tessuto epatico.

Grazie alla distribuzione non uniforme di QuiremSpheres™ nel tessuto epatico tumorale e non tumorale, è possibile somministrare al tessuto tumorale una dose di radiazione assorbita proporzionalmente più elevata. Tuttavia si raccomanda di studiare la distribuzione intraepatica come parte del work-up utilizzando un marcatore surrogato.

### 12.2.3. CALCOLO PER L'ATTIVITÀ BASATO SULLA SIMULAZIONE DELLA DOSE UTILIZZANDO UN MARCATORE SURROGATO

Questo metodo utilizza un marcatore surrogato per simulare la dose di radiazione assorbita prevista per una determinata attività del trattamento nel tessuto tumorale e nel tessuto epatico normale. Come marker surrogato è possibile utilizzare microsferi di olmio-166 QuiremScout™ o tecnezio-99m MAA. La distribuzione di uno dei marcatori surrogati viene valutata mediante immagini SPECT(-CT) in base alle quali la frazione  $F$  dell'attività totale in un volume di interesse ( $VOI$ ) è determinata in base a:

$$F = \frac{\text{Counts}_{VOI}}{\text{Counts}_{\text{Total Volume}}} \quad [3]$$

dove le *conte* si riferiscono alle conte SPECT misurate all'interno dei corrispondenti volumi ed il *volume totale* si riferisce al volume totale del fegato in cui è prevista la somministrazione dell'attività di QuiremSpheres™. Se viene rilevato uno shunt polmonare, il *volume totale* include anche il volume polmonare. L'attività necessaria per ottenere una dose  $D$  [Gy] assorbita in un VOI viene successivamente calcolata in base alla formula [4] nel modo seguente:

$$A = \frac{D_{VOI}[\text{Gy}] \times M_{VOI}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]}{F} \quad [4]$$

con  $M_{VOI}$  calcolato secondo la formula [2]. Il volume  $V$  viene misurato in base ai dati di imaging medico ed è utilizzato per determinare la massa  $M$  del tessuto nel VOI sia per il tessuto epatico normale che per il tessuto tumorale.

## 12.3. PREVISIONE DELLA DOSE POLMONARE CON UN MARCATORE SURROGATO

È possibile utilizzare un marcatore surrogato per simulare la dose di radiazione assorbita prevista nei polmoni per una data attività del trattamento. Come marker surrogato è possibile utilizzare microsferi di olmio-166 QuiremScout™ o tecnezio-99m MAA. La distribuzione del marcatore surrogato può essere valutata mediante immagini SPECT(-CT) o scintigrafia planare in base alla quale la percentuale di shunt polmonare  $L$  [%] è calcolata utilizzando la seguente formula:

$$L [\%] = \frac{\text{counts of total lung}}{\text{counts of total lung} + \text{counts of liver}} \times 100 \quad [5]$$

dove le *conte* si riferiscono a conte SPECT-TC o di scintigrafia planare misurate nelle immagini all'interno delle corrispondenti regioni di interesse.



La previsione della dose di radiazioni assorbite dal polmone può essere effettuata in base allo shunt polmonare misurato  $L$  [%], alla quantità di attività  $A$  [MBq] dell'olmio-166 da somministrare e alla massa dei polmoni  $M_{lung}$  [kg] utilizzando la seguente formula:

$$D_{lung} \text{ [Gy]} = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{lung}[\text{kg}] \times 63 \text{ [MBq/l]}} \quad [6]$$

La massa di tessuto polmonare  $M_{lung}$  [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.

### 13. ISTRUZIONI PER L'USO

#### 13.1. PRESENTAZIONE E CONSERVAZIONE

La preparazione può essere eseguita in una struttura ospedaliera per la manipolazione di materiali radioattivi (ad es. un laboratorio di medicina nucleare) oppure in una struttura ospedaliera (ad es. una sala angiografica) approvata per la procedura di somministrazione di QuiremSpheres™ e/o QuiremScout™.

**! Precauzione!** **Questo prodotto è radioattivo. Seguire le norme locali durante la manipolazione di questo dispositivo.**

Le microsfere QuiremSpheres™ sono fornite in sospensione con un'attività specifica per il paziente in un massimo di tre fiale a V chiuse con un tappo. I dati relativi a data di calibrazione, attività alla calibrazione e scadenza sono riportati sulle etichette della confezione. QuiremSpheres™ è fornito sterile ed è un prodotto monouso destinato esclusivamente all'uso su un singolo paziente. Ogni fiala a V è fornita 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.

- ! Nota!** 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.
- ! Nota!** QuiremSpheres™ è destinato esclusivamente all'uso su un singolo paziente.
- ! Nota!** Non utilizzare il prodotto dopo la data e l'ora di scadenza, come indicato sull'etichetta del prodotto.
- ! Nota!** Prima di utilizzare QuiremSpheres™, verificare l'attività delle fiale ricevute utilizzando un calibratore della dose calibrato per misurare l'olmio-166.

#### 13.2. DISPOSITIVI E ACCESSORI DI INTERAZIONE

Utilizzare il set di somministrazione QuiremSpheres™ (QS-D001) per il trasferimento di QuiremSpheres™ dalla fiala a V del paziente al catetere paziente.

Utilizzare il kit cliente QuiremSpheres™ (QS-C001) come mezzo di protezione da radiazione involontaria durante la procedura di somministrazione QuiremSpheres™.

Si consiglia di utilizzare un microcatetere con diametro interno pari o superiore a 0,65 mm. Se si utilizza un catetere con diametro interno inferiore, è da prevedersi una portata inferiore durante il processo di somministrazione. Una portata inferiore:

- determinerà un aumento più rapido del livello del liquido nella fiala a V, che impiegherà più tempo a normalizzarsi. Pertanto concedere un tempo sufficiente tra i cicli di somministrazione per consentire al livello di fluido nella fiala a V di normalizzarsi.
- può causare una maggiore ritenzione di microsfere nel Set di somministrazione QuiremSpheres™ e nel microcatetere.

**! Nota!** Se non si concede un tempo sufficiente tra i cicli di somministrazione per la normalizzazione del livello del fluido nella fiala a V, potrebbe determinarsi una pressione eccessiva nella fiala a V con conseguente perdita dal setto e perdita di pressione.

#### 13.3. POSIZIONAMENTO RADIOLOGICO DEL CATETERE

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.

Servendosi di tecniche standard, posizionare il microcatetere nell'arteria epatica (comune, destra, sinistra o uno dei rami diretti al fegato). Il radiologo interventista deve conoscere bene le variazioni arteriose frequenti nel circolo sanguigno del fegato e dal fegato agli organi circostanti. Fare tutto il possibile per somministrare le microsfere nelle arterie epatiche in modo tale che la radiazione venga somministrata soltanto all'area bersaglio del fegato. Se i tumori sono limitati ad un lobo o (sotto)segmento del fegato, il catetere può essere inserito selettivamente nell'arteria che alimenta quel lobo o (sotto)segmento bersaglio, risparmiando così tessuto epatico sano.

#### 13.4. SOMMINISTRAZIONE DI QUIREMSPHERES™

La somministrazione di QuiremSpheres™ deve essere eseguita in una struttura ospedaliera (ad es. una sala angiografica) approvata per la procedura di somministrazione di microsfere di olmio-166 QuiremSpheres™.

Per una descrizione estesa e illustrata della preparazione e dell'esecuzione della procedura di somministrazione di QuiremSpheres™, fare riferimento alla Procedura di somministrazione manuale (LC-80072) e alle istruzioni per l'uso del Set di somministrazione QuiremSpheres™ (LC-80076). Prima dell'uso, leggere e comprendere per intero le presenti istruzioni.

Alla somministrazione di QuiremSpheres™ si applicano le seguenti raccomandazioni.

- La somministrazione di QuiremSpheres™ nell'arteria epatica deve essere eseguita lentamente (0,1 ml per impulso al secondo) con soluzione fisiologica (0,9% NaCl). Un'iniezione rapida può causare reflusso.
- Durante la procedura di somministrazione, a intervalli regolari il catetere deve essere sottoposto a lavaggio con soluzione fisiologica (0,9% NaCl) per evitare che si ostruisca.
- Verificare con regolarità la punta del catetere per accertarsi che rimanga nella posizione prevista per l'intera procedura di somministrazione.
- Verificare la stasi del flusso sanguigno e il potenziale reflusso delle microsferi mediante somministrazione intermittente di mezzo di contrasto per prevenire la somministrazione accidentale di microsferi.

### 13.5. SMALTIMENTO DEI RIFIUTI RADIOATTIVI

La fiala a V QuiremSpheres™, il Set di somministrazione QuiremSpheres™, i (micro)cateteri e gli altri prodotti monouso contengono piccole quantità residue di microsferi e richiedono pertanto il monitoraggio della radioattività. Questi componenti devono essere smaltiti conformemente alle procedure locali. Tali procedure possono comportare la conservazione fino al decadimento prima di procedere allo smaltimento tramite il sistema standard ospedaliero di gestione dei rifiuti. Monitorare tutti i camici e le attrezzature chirurgiche al termine di ciascuna procedura. I componenti contaminati devono essere sigillati ermeticamente, etichettati e restituiti al dipartimento di fisica medica o altro reparto designato per il decadimento finché non saranno sicuri per il lavaggio o lo smaltimento.

### 13.6. TEST POST-TRATTAMENTO

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

### 14. SICUREZZA DELL'IMAGING A RISONANZA MAGNETICA (RM)

Test non clinici hanno dimostrato che le Microsferi di olmio-166 di QuiremSpheres™ sono a compatibilità RM condizionata. Un paziente con questo dispositivo può essere sottoposto a scansione in modo sicuro alle condizioni indicate nella Tabella 1. Il mancato rispetto di tali condizioni potrebbe causare lesioni al paziente. Per ulteriori informazioni sulla sicurezza RM rivolgersi all'indirizzo [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com).

Tabella 1 – Condizioni di scansione RM



#### A compatibilità RM condizionata

Parametro	Condizione di utilizzo/Informazioni
Intensità del campo magnetico statico ( $B_0$ )	1,5 T, 3 T
Orientamento del campo magnetico statico ( $B_0$ )	Orizzontale, foro cilindrico
Gradiente di campo spaziale massimo	9 T/m (900 gauss/cm)
Polarizzazione RF	A polarizzazione circolare (PC)
Bobina RF di trasmissione	Può essere utilizzata qualsiasi bobina RF di trasmissione.
Bobina RF di ricezione	Può essere utilizzata qualsiasi bobina RF di ricezione.
Modalità o limitazioni operative del sistema RM (RF)	Normale modalità operativa
SAR massimo corpo intero	2 W/kg (normale modalità operativa)
SAR massimo testa	3,2 W/kg (normale modalità operativa)
$B1^+_{rms}$	No max. $B1^+_{rms}$
Durata della scansione	SAR medio del corpo intero di 2 W/kg per 60 minuti di RF continua (una sequenza o una serie/scansione back-to-back senza interruzioni) seguiti da un periodo di raffreddamento di 15 minuti.
Artefatti nelle immagini RM	La presenza di questo impianto potrebbe produrre artefatti nelle immagini. Per compensare tali artefatti potrebbe essere necessaria una manipolazione dei parametri di scansione.

### 15. SEGNALAZIONE DI INCIDENTI

In caso di incidente verificatosi in relazione a QuiremSpheres™, segnalare l'incidente a Quirem Medical B.V.:

[info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com). In caso di incidente grave verificatosi in relazione a QuiremSpheres™, segnalare l'incidente a Quirem Medical B.V e all'autorità competente dello Stato membro in cui l'utente o il paziente risiede.

### 16. SICUREZZA DELLE RADIAZIONI

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

Tenere sempre in considerazione i principi di igiene delle radiazioni. 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" (ALARA) considerando i 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

Evitare il contatto con l'urina e la bile dei pazienti sottoposti a SIRT (in sacche di raccolta e medicazioni per ferite) consente di ridurre al minimo il rischio di esposizione alle radiazioni per le persone, in particolare nelle prime 24 ore successive all'impianto.

In caso di (sospetta) contaminazione radioattiva del personale, delle apparecchiature o della sala per la terapia:

- Determinare l'entità della contaminazione radioattiva misurando l'emissione di fotoni gamma dell'Iodio-131 con un adeguato rivelatore portatile di radioattività.
- Seguire le linee guida locali pertinenti in materia di pulizia o messa in quarantena delle superfici contaminate.

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

## APPENDICE II – CORREZIONE PER IL DECADIMENTO


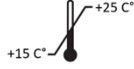




















L'emivita fisica dell'olmio-166 è pari a 26,8 ore. Per calcolare l'attività di QuiremSpheres™ in qualunque momento successivo all'ora di riferimento, moltiplicare l'attività di riferimento per il fattore di decadimento appropriato indicato nella Tabella 3.

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 di 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 – LEGENDA DEI SIMBOLI PRESENTI SULLE CONFEZIONI E SULLE ETICHETTE

	Produttore		Limite di temperatura		Data di scadenza
	Data di produzione		Attenzione, contiene materiale radioattivo		Alto
	Numero di serie		Codice di riferimento prodotto		Non esporre alla luce solare
	Indicazione di barriera sterile		Sterilizzato con tecniche asettiche		Conservare in luogo asciutto
	Indicazione Dispositivo medico		Unique Device Identifier, Identificativo univoco del dispositivo		Non utilizzare se la confezione è stata danneggiata o aperta
	Conformità europea	EU CAL UTC	Ora di calibrazione europea UTC		Limite di impilamento: tre scatole
	Esclusivamente monouso		Etichette staccabili da entrambi i lati		Fragile
	Consultare le istruzioni per l'uso		A compatibilità RM condizionata		



### 1. მოწყობილობის აღწერა

QuiemSpheres™ შედგება პოლი-L-რძემჟავის (PLLA) მიკროსფეროებისგან, რომლებიც შეიცავს ჰოლმიუმ-166-ს 2 მლ სუსპენზიის ბუფერში. მიკროსფეროების საშუალო დიამეტრი 25-35 მიკრომეტრია. ჰოლმიუმ-166 არის მაღალი ენერჯის ბეტა გამოსხივების იზოტოპი თერაპიული გამოყენებისთვის. ბეტა ნაწილაკების მაქსიმალური ენერჯია არის 1,85 მეგ (50,0%) და 1,77 მეგ (48,7%). ქსოვილში გამოსხივებული ბეტა ნაწილაკების მაქსიმალური გარბენი არის 8,7 მმ, საშუალოდ 2,5 მმ. გარდა ამისა, ჰოლმიუმ-166 ასხივებს პირველად გამა ფოტონებს 81 კეე ენერჯით (6,7%). ჰოლმიუმ-166-ის ნახევარგამოყოფის პერიოდი არის 26,8 საათი, რაც ნიშნავს, რომ გამოსხივების 90%-ზე მეტი მიეწოდება შეყვანის პროცედურის დასრულებიდან პირველი 4 დღის განმავლობაში. მკურნალობის დაგეგმვლ მომენტში აქტივობა თითოეულ მიკროსფეროზე არის 200-400 Bq (ბეკერელი). QuiemSpheres™ არის მუდმივი იმპლანტი.

QuiemSpheres™ შეიყვანება ღვიძლის არტერიაში მიკროკათეტერით. QuiemSpheres™ არაერთგვაროვნად განაწილდება ღვიძლში. ეს უპირველეს ყოვლისა განპირობებულია ღვიძლის არტერიული ნაკადის განსხვავებებით ღვიძლის სიმსივნე(ებ)ში და არასიმსივნურ ქსოვილში, ვასკულარიზაციის თანაფარდობით ღვიძლის სიმსივნურ და არასიმსივნურ ქსოვილს შორის და სიმსივნის ზომით. QuiemSpheres™ შეიძლება ვიზუალიზებულ იქნეს in-vivo მრტ-ის ან/და SPECT-ის საშუალებით.

### 2. მიზნობრივი დანიშნულება

QuiemSpheres™ განკუთვნილია ღვიძლის სიმსივნეებში იმპლანტაციისთვის, ღვიძლის არტერიის მეშვეობით შეყვანით, იმ პაციენტების სამკურნალოდ, რომლებსაც აქვთ ღვიძლის არაოპერაბელური სიმსივნეები.

### 3. გამიზნული მომხმარებელი

QuiemSpheres™-ის გამიზნული მომხმარებელი მოიცავს ბირთვული მედიცინისა და ინტერვენციული რადიოლოგიის სპეციალისტებს.

მხოლოდ გამიზნული მომხმარებლები და სხვა კლინიკური პერსონალი, რომლებმაც დაასრულეს QuiemSpheres™ ტრენინგის პროგრამა, არიან უფლებამოსილი, რომ შეუკვეთონ, დაამუშავონ ან/და მოახდინონ QuiemSpheres™ ჰოლმიუმ-166 მიკროსფეროების იმპლანტაცია.

### 4. ჩვენებები გამოყენებისთვის

QuiemSpheres™ ნაჩვენებია ღვიძლის არაოპერაბელური სიმსივნეების მქონე პაციენტების სამკურნალოდ.

### 5. კლინიკური სარგებელი

QuiemSpheres™-ის ხელმისაწვდომ კლინიკურ მონაცემებზე დაყრდნობით, გამოვლენილია შემდეგი სარგებელი:

- ღვიძლის არაოპერაბელური სიმსივნეების დაავადებათა კონტროლი, რაც იწვევს პროგრესირების გარეშე და საერთო გადარჩენადობას თანამედროვე ტექნოლოგიების შესაბამისად (პაციენტის სარგებელი).
- კარგად ასატანი მკურნალობა პაციენტების გამიზნულ პოპულაციაში (პაციენტის სარგებელი).
- მკურნალობა გვერდითი ეფექტების შეზღუდული ხანგრძლივობით (პაციენტის სარგებელი).
- სიმსივნით გამოწვეული სიმპტომების მქონე პაციენტებში სიმპტომური შემსუბუქება (პაციენტის სარგებელი).
- მკურნალობის შემდგომი შემოწმება SPECT-ისა და მრტ-ის მეშვეობით (მომხმარებლის სარგებელი).

### 6. უსაფრთხოებისა და კლინიკური ეფექტურობის შეჯამება

უსაფრთხოებისა და კლინიკური ეფექტურობის შეჯამების (SSCP) სანახავად გთხოვთ ეწვიოთ <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> (საბაზისო UDI-DI: 8719266QS-V001ZV).

### 7. უკუჩვენებები

QuiemSpheres™ უკუნაჩვენებია:

- პაციენტებში, რომელთა ფილტვების სავარაუდო დოზა აღემატება 30 Gy-ს ერთი მკურნალობისას.
- პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ ნორმიდან მნიშვნელოვნად გადახრილი სინთეზური და ექსკრეციული ღვიძლის ფუნქციური სინჯები (LFT-ები).
- პაციენტებში, რომლებსაც ადრე ჩაუტარდათ ღვიძლის დისტანციური სხივური თერაპია.
- პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ კარის ვენის სრული თრომბოზი.
- პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ სუროგატული მარკერის არაკორექტირებადი ექსტრაჰეპატური დეპონირება. მიღებულია აქტივობის დეპონირება ღვიძლის ნამგლისებურ იოგში, პორტალურ ლიმფურ კვანძებში და ნაღვლის ბუშტში.
- პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ თირკმლის არაადეკვატური ფუნქცია.
- ორსულ პაციენტებში.

- ბავშვებში (<18 წელზე).

## 8. არასასურველი მოვლენები

დასრულებული კლინიკური კვლევების საფუძველზე, QuiremSpheres™-ისთვის შეიქმნა არასასურველი მოვლენების შემდეგი პროფილი:

- 1-ლი, მე-2 ხარისხის მოვლენები, რომლებიც დაფიქსირდა SIRT-ის შემდეგ QuiremSpheres™-ით მკურნალობისას პაციენტების >10%-ში არის: გულისრევა, მუცლის ტკივილი, დადლილობა, ზურგის ტკივილი, ღებინება, კიდურების შეშუპება, პაროქსიზმული წინაგულოვანი ტაქიკარდია, ქოშინი, ალერგიული (კონტრასტული) რეაქცია, ასციტი, ცხელება, თავბრუსხვევა.
- მე-3, მე-4, მე-5 ხარისხის მოვლენები, რომლებიც დაფიქსირდა SIRT-ის შემდეგ QuiremSpheres™-ით მკურნალობისას პაციენტების >1-10%-ში არის: ღვიძლის უკმარისობა, გულისრევა, დადლილობა, ასციტი, სისხლდენა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ზედა ნაწილიდან, გულმკერდის ტკივილი, საყლაპავის ვარიკოზული სისხლდენა და კუჭის წყლული. მე-3, მე-4, მე-5 ხარისხის მოვლენები, რომლებიც დაფიქსირდა პაციენტების >10%-ში: მუცლის ტკივილი.
- 1-ლი, მე-2 ხარისხის ლაბორატორიული მოვლენები, რომლებიც დაფიქსირდა SIRT-ის შემდეგ QuiremSpheres™-ით მკურნალობისას პაციენტების >10%-ში არის: γ-გლუტამილ ტრანსფერაზას მომატება, ლიმფოციტოპენია, ასპარტატამინოტრანსფერაზას მომატება, ტუტე ფოსფატაზას მომატება, ჰიპერგლიკემია, საერთო ბილირუბინის მომატება, ალანინ ამინოტრანსფერაზას მომატება, ჰიპონატრიემია, ანემია/ჰემოგლობინი, თრომბოციტოპენია, ალბუმინის დაქვეითება, ლაქტატდეჰიდროგენაზას მომატება, ლეიკოპენია, ამიაკის მომატება, INR მომატებული, კრეტინინის მომატება, ჰიპოკალიემია, ერთროციტები, გახანგრძლივებული APTT.
- მე-3, მე-4 ხარისხის ლაბორატორიული მოვლენები, რომლებიც დაფიქსირდა SIRT-ის შემდეგ QuiremSpheres™-ით მკურნალობისას პაციენტების >1-10%-ში არის: ასპარტატამინოტრანსფერაზას მომატება, ტუტე ფოსფატაზას მომატება, ჰიპერგლიკემია, საერთო ბილირუბინის მომატება, ალანინ ამინოტრანსფერაზას მომატება, ჰიპონატრიემია, ანემია/ჰემოგლობინი, თრომბოციტოპენია, ალბუმინის დაქვეითება, ლაქტატდეჰიდროგენაზას მომატება,
- მე-3, მე-4 ხარისხის ლაბორატორიული მოვლენები, რომლებიც დაფიქსირდა SIRT-ის შემდეგ QuiremSpheres™-ით მკურნალობისას პაციენტების >10%-ში არის: γ-გლუტამილ ტრანსფერაზას მომატება, ლიმფოციტოპენია.

## პოტენციური სერიოზული არასასურველი მოვლენები მადალი რადიაციის გამო:

- **მწვავე პანკრეატიტი** ---- იწვევს მუცლის მცირე ძლიერ ტკივილს. გადაამოწმეთ მუცლის ღრუს SPECT ვიზუალიზაციით და შეამოწმეთ შრატის ამილაზა.
- **მწვავე გასტრიტი** ---- იწვევს მუცლის ტკივილს. გადაამოწმეთ კუჭის წყლულის დიაგნოსტიკის სტანდარტული მეთოდებით.
- **მწვავე ქოლეცისტიტი** ---- იწვევს მნიშვნელოვან ტკივილს მუცლის ზედა ნაწილში და შეიძლება საჭირო გახდეს ქოლეცისტექტომია გამოსაჯანმრთელებლად. გადაამოწმეთ შესაბამისი ვიზუალიზაციის კვლევებით.
- **კუჭ-ნაწლავის (GI) ტრაქტის სხვა წყლულები** ---- იწვევს მუცლის ტკივილს. გადაამოწმეთ წყლულის დიაგნოსტიკის სტანდარტული მეთოდებით.
- **რადიაციული ჰეპატიტი (REILD)** ---- იწვევს ღვიძლის ფუნქციის აუხსნელ პროგრესირებად გაუარესებას. გადაამოწმება ღვიძლის ტრანსკუტანური კორ ბიოფსიით.
- **რადიაციული პნევმონიტი** ---- იწვევს ჭარბ არაპროდუქტიულ ხველას. გადაამოწმეთ რენტგენით ან პნევმონიტის HR ფილტვის CT მტკიცებულებით.

## 9. გაფრთხილებები

გაფრთხილებები არ გამოვლენილა.

## 10. სიფრთხილის ზომები

ყურადღება მახვილდება შემდეგ სიფრთხილის ზომებზე:

- ღვიძლის ნორმალური პარენქიმის გადაჭარბებულმა დასხივებამ შეიძლება გამოიწვიოს რადიომბოლიზაციით გამოწვეული ღვიძლის დაავადება (REILD), რომელიც ასევე ცნობილია როგორც რადიაციული ჰეპატიტი.
- ეს პროდუქტი რადიოაქტიურია. ამ მოწყობილობასთან მუშაობისას უნდა დაიცვან ადგილობრივი რეგულაციები.

## 11. ქიმიური შემადგენლობა

მიკროსფეროები შეიცავს პოლი (L-რემქავას), აცეტილაცეტონს და ჰოლმიუმის ქლორიდს. წყლიანი სუსპენზიის ბუფერი შეიცავს ნატრიუმის დიჰიდროფოსფატს, დი-ნატრიუმის ჰიდროფოსფატს, პოლოქსამერ 188-ს და საინექციო წყალს.

## 12. მომზადება

### 12.1. პაციენტების შერჩევა და მკურნალობის წინა გამოკვლევები

QuiremSpheres™-ით მკურნალობისთვის შეიძლება განიხილებოდეს მხოლოდ ის პაციენტები, რომლებსაც აქვთ ღვიძლის არაოპერაბელური სიმსივნეები. პაციენტების შერჩევა QuiremSpheres™-ით მკურნალობისთვის მოითხოვს სამედიცინო დასკვნას, რომ ღვიძლში სიმსივნე(ებ)ის მკურნალობა გამოიწვევს სარგებელს პაციენტისთვის და რომ სიმსივნე(ებ)ი არის არაოპერაბელური.

მკურნალობის დაწყებამდე რეკომენდებულია პაციენტს ჩაუტარდეს შემდეგი გამოკვლევები:

- ღვიძლის ანგიოგრაფია ღვიძლის არტერიული ანატომიის დასადგენად.
- ღვიძლის ფუნქციის სეროლოგიური ტესტები ღვიძლის ფუნქციის დაზიანების ხარისხის დასადგენად.

- თირკმლის ფუნქციის ტესტი თირკმლების ფუნქციის ხარისხის დასადგენად.
- შეყვანილი სუროგატი მარკერის ბირთვული სამედიცინო სკანირება ფილტვების დოზის, ინტრაჰეპატური დოზის და ნებისმიერი ექსტრაჰეპატური დეპონირების პროგნოზირებისთვის QuiremSpheres™-ით მკურნალობისგან.
  - როგორც სუროგატი მარკერი, QuiremScout™ ჰოლმიუმ-166 მიკროსფეროები ან ტექნეციუმ-99m MAA შეიძლება შეიყვანონ კათეტერის მეშვეობით ღვიძლის არტერიაში.
  - ამ ტესტის პროგნოზირებადი მნიშვნელობის ოპტიმიზაციის მიზნით, კათეტერის წვერი რომელიმე სუროგატი მარკერის ინექციის დროს რეკომენდებულია განთავსდეს ზუსტად იმავე ანატომიურ პოზიციაზე, საიდანაც მოხდება QuiremSpheres™ შეყვანა.
  - არ მოათავსოთ კათეტერის წვერი ბიფურკაციასთან ან არტერიულ კედელთან ძალიან ახლოს, რადგან ამან შეიძლება გამოიწვიოს გრიგალური ნაკადები, რომლებიც ზღუდავენ სუროგატი მარკერის პროგნოზირებად მნიშვნელობას.

**! შენიშვნა !** პაციენტი უნდა გამოჯანმრთელდეს ნებისმიერი დიდი ქირურგიული ოპერაციიდან QuiremSpheres™-ით მკურნალობამდე.

**! შენიშვნა !** სისტემური კიბოს საწინააღმდეგო საშუალებების პოტენციური ეფექტი ღვიძლის ვასკულარიზაციაზე ან/და პოტენციური რადიოსენსიბილიზაციის ეფექტი არ არის შეფასებული QuiremSpheres™-თან კომბინაციაში.

**! შენიშვნა !** ამ მოწყობილობის უსაფრთხოება და ეფექტურობა მეტუძურ დედებში არ არის დადგენილი.

## 12.2. დოზის დაგეგმვა

როგორც ზოგადი პრინციპი, QuiremSpheres™ რადიოაქტიურობის რაოდენობა  $A$  [MBq] გამოსხივების შთანთქმის  $D$  [Gy] დოზის მისაღწევად ქსოვილში, რომელსაც აქვს  $M$  [კგ] მასა, განისაზღვრება შემდეგი ფორმულით:

$$A[\text{MBq}] = D[\text{Gy}] \times M[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}] \quad [1]$$

სადაც  $M$  [კგ] განისაზღვრება ქსოვილის მოცულობით  $V$  [ლ] და სიმკვრივით  $\rho$  [კგ/ლ] შემდეგნაირად:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times \rho [\text{kg/L}] \quad [2]$$

სიმკვრივე  $\rho$  [კგ/ლ], რომელიც შეიძლება გამოყენებულ იქნეს ღვიძლის ქსოვილის (როგორც ნორმალურის, ასევე სიმსივნურის)  $M$  [კგ] დასადგენად, არის 1,06 კგ/ლ.

რადიოაქტიურობა, რომელიც უნდა იქნეს შეყვანილი პაციენტის მკურნალობისთვის, შეიძლება გამოითვალოს სამკურნალო ღვიძლის მოცულობის საფუძველზე (ნაწილი 5.2.2.) ან დოზის სიმულაციის საფუძველზე სუროგატული მარკერის გამოყენებით (ნაწილი 5.2.3.).

### 12.2.1. რეკომენდაციები დოზის დაგეგმვისათვის

დოზის დაგეგმვისთვის გამოიყენება შემდეგი:

- რეკომენდებული საშუალო დაგეგმილი აბსორბირებული დოზა მთელი ღვიძლისთვის შეადგენს 60 Gy-ს.
- ღვიძლის მხოლოდ ერთი წილის ან (ქვე) სეგმენტის მკურნალობისას, დაგეგმილი საშუალო რადიაციის აბსორბირებული დოზა ამ სამკურნალო მოცულობაზე შეიძლება აღემატებოდეს 60 Gy-ს. საშუალო აბსორბირებული დოზა მთელ ღვიძლში კვლავ უნდა შეფასდეს და რეკომენდებული საშუალო აბსორბირებული დოზა 60 Gy კვლავ გამოიყენება.

**! სიფრთხილის ზომა !** ღვიძლის ნორმალური პარენქიმის გადაჭარბებულმა დასხივებამ შეიძლება გამოიწვიოს რადიოემბოლიზაციით გამოწვეული ღვიძლის დაავადება (REILD), რომელიც ასევე ცნობილია როგორც რადიაციული ჰეპატიტი.

**! შენიშვნა !** ფილტვების გადაჭარბებულმა მუნტირებამ შეიძლება გამოიწვიოს რადიაციული პნევმონიტი.

**! შენიშვნა !** QuiremSpheres™-ის უნებლიე შეყვანამ ნაღვლის ბუშტში, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში ან პანკრეასში შეიძლება გამოიწვიოს მწვავე გასტრიტი, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დაწყლულება, მწვავე პანკრეატიტი ან მწვავე ქოლეცისტიტი.

### 12.2.2. აქტიურობის გამოთვლა ღვიძლის მოცულობაზე დაყრდნობით

ეს მეთოდი იყენებს მხოლოდ ღვიძლის მოცულობას, რომელშიც QuiremSpheres™ იქნება შეყვანილი, როგორც საწყისი მონაცემი შესაყვანი საჭირო აქტივობის გამოსათვლელად, რომელიც საჭიროა ღვიძლის ქსოვილზე გარკვეული დოზის მისაღწევად ფორმულის მიხედვით [1] და [2]. მოცულობა  $V$  იზომება სამედიცინო ვიზუალიზაციის მონაცემებზე დაყრდნობით და გამოიყენება ღვიძლის ქსოვილის  $M$  მასის დასადგენად.

QuiremSpheres™-ის არაერთგვაროვანი განაწილების გამო ღვიძლის სიმსივნურ და არასიმსივნურ ქსოვილში, მოსალოდნელია, რომ პროპორციულად უფრო მაღალი რადიაციის აბსორბირებული დოზა მიეწოდება სიმსივნურ ქსოვილს. მიუხედავად ამისა, რეკომენდებულია ინტრაჰეპატური განაწილების შესწავლა, როგორც გამოკვლევის ნაწილი სუროგატული მარკერის გამოყენებით.

### 12.2.3. აქტივობის გაანგარიშება დოზის სიმულაციაზე დაყრდნობით სუროგატი მარკერის გამოყენებით

ეს მეთოდი იყენებს სუროგატ მარკერს მოცემული სამკურნალო აქტივობისთვის სიმსივნის ქსოვილში და ღვიძლის ნორმალურ ქსოვილში რადიაციის მოსალოდნელი აბსორბირებული დოზის სიმულაციისთვის. როგორც სუროგატი მარკერი, შეიძლება გამოყენებული იქნეს QuiremScout™ ჰოლმიუმ-166 მიკროსფეროები ან ტექნეციუმ-99m MAA. ნებისმიერი სუროგატული მარკერის განაწილება ფასდება SPECT(-CT) ვიზუალიზაციის საშუალებით, რომლის საფუძველზეც განისაზღვრება მთლიანი აქტივობის F ფრაქცია საკვლევ მოცულობაში (VOI) მიხედვით:

$$F = \frac{Counts_{VOI}}{Counts_{Total Volume}} \quad [3]$$

სადაც *რაოდენობა* ეხება SPECT რაოდენობას, რომელიც იზომება შესაბამის მოცულობებში და *მთლიანი მოცულობა* ეხება ღვიძლის მთლიან მოცულობას, რომლისთვისაც იგეგმება QuiremSpheres™ აქტივობის მიწოდება. თუ ფილტვის შუნტი გამოვლინდა, *მთლიანი მოცულობა* ასევე მოიცავს ფილტვის მოცულობას. VOI-ში D [Gy] აბსორბირებული დოზის მისაღწევად საჭირო აქტივობა შემდგომში გამოითვლება [4] ფორმულის მიხედვით შემდეგნაირად:

$$A = \frac{D_{VOI}[Gy] \times M_{VOI}[kg] \times 63 \text{ [MBq/J]}}{F} \quad [4]$$

$M_{VOI}$ -ით, რომელიც გამოითვლება [2] ფორმულის მიხედვით. მოცულობა V იზომება სამედიცინო ვიზუალიზაციის მონაცემებზე დაყრდნობით და გამოიყენება ღვიძლის როგორც ნორმალური ქსოვილის, ასევე სიმსივნური ქსოვილის M მასის დასადგენად VOI-ში.

### 12.3. ფილტვის დოზის პროგნოზირება სუროგატი მარკერის გამოყენებით

სუროგატი მარკერი შეიძლება გამოყენებულ იქნეს მოცემული სამკურნალო აქტივობისთვის ფილტვებში რადიაციის მოსალოდნელი აბსორბირებული დოზის სიმულაციის მიზნით. როგორც სუროგატი მარკერი, შეიძლება გამოყენებული იქნეს QuiremScout™ ჰოლმიუმ-166 მიკროსფეროები ან ტექნეციუმ-99m MAA. ნებისმიერი სუროგატი მარკერის განაწილება შეიძლება შეფასდეს SPECT(-CT) ვიზუალიზაციით ან სიბრტყითი სცინტიგრაფიით, რომლის საფუძველზეც ფილტვის შუნტირების პროცენტი L [%] გამოითვლება შემდეგი ფორმულის გამოყენებით:

$$L [\%] = \frac{\text{counts of total lung}}{\text{counts of total lung} + \text{counts of liver}} \times 100 \quad [5]$$

სადაც *რაოდენობა* ეხება SPECT-CT ან სიბრტყითი სცინტიგრაფიის რაოდენობას, რომელიც იზომება სურათებზე შესაბამისი ინტერესის რეგიონებში.

ფილტვში რადიაციის აბსორბირებული დოზის პროგნოზირება შესაძლებელია გაზომილი ფილტვის შუნტის L [%]-ის, ჰოლმიუმ-166 შესაყვანი რაოდენობის A [MBq] აქტივობის და ფილტვების მასის  $M_{lung}$  [კგ] საფუძველზე შემდეგი ფორმულის გამოყენებით:

$$D_{lung} [Gy] = \frac{A[MBq] \times L/100}{M_{lung}[kg] \times 63 \text{ [MBq/J]}} \quad [6]$$

ფილტვის ქსოვილის მასა  $M_{lung}$  [კგ] შეიძლება გამოითვალოს პაციენტისთვის სპეციფიკური ფილტვის ქსოვილის სიმკვრივისა და CT სკანირების საფუძველზე მიღებული ფილტვის მოცულობის გამოყენებით, ან შეიძლება შეფასდეს როგორც 1 კგ.

## 13. გამოყენების ინსტრუქცია

### 13.1. პრეზენტაცია და შენახვა

მომზადება შეიძლება ჩატარდეს საავადმყოფო დაწესებულებაში, სადაც შეიძლება მუშაობა რადიოაქტიურ მასალებთან (მაგ., ბირთვული მედიცინის ლაბორატორია) ან საავადმყოფო დაწესებულებაში (მაგ., ანგიოგრაფიის კაბინეტი), რომელიც დამტკიცებულია QuiremSpheres™ ან/და QuiremScout™ შეყვანის პროცედურისთვის.

**! სიფრთხილის ზომა !** პროდუქტი რადიოაქტიურია. ამ მოწყობილობასთან მუშაობისას უნდა დაიცვან ადგილობრივი რეგულაციები.

QuiremSpheres™ მიკროსფეროები მიეწოდება სუსპენზიის სახით პაციენტისთვის სპეციფიკური აქტივობით V-მაგვარი ფორმის თავსახურიანი სამი ფლაკონით. შეფუთვის ეტიკეტზე მითითებულია კალიბრაციის თარიღის, კალიბრაციის დროს აქტივობის და ვადის გასვლის შესახებ ინფორმაცია.

QuiremSpheres™ მიეწოდება სტერილური სახით და განკუთვნილია ერთი პაციენტისთვის ერთჯერადად გამოსაყენებლად. თითოეული V-მაგვარი ფორმის ფლაკონი გამოდის ტყვიის კონტეინერში, რომელიც შეფუთულია A ტიპის სატრანსპორტო ყუთში. ფლაკონი და მისი შიგთავსი გამოყენებამდე უნდა ინახებოდეს თავის სატრანსპორტო ყუთში ოთახის ტემპერატურაზე (15-25°C, 59-77°F).

**! შენიშვნა !** QuiremSpheres™-ის მიღებისთანავე შეამოწმეთ ხომ არ არის დაზიანებული შეფუთვა. არ გამოიყენოთ პროდუქტი V-მაგვარი ფლაკონის ან შეფუთვის დაზიანების შემთხვევაში.

**! შენიშვნა !** QuiremSpheres™ განკუთვნილია მხოლოდ ერთი პაციენტისთვის გამოსაყენებლად.



- ! შენიშვნა !** არ გამოიყენოთ პროდუქტი ვარგისიანობის ვადის და დროის გასვლის შემდეგ, როგორც ეს მითითებულია პროდუქტის ეტიკეტზე.
- ! შენიშვნა !** QuiremSpheres™-ის გამოყენებამდე გადაამოწმეთ მიღებული ფლაკონ(ებ)ის აქტივობა დოზის კალიბრატორის გამოყენებით, რომელიც დაკალიბრებულია ჰოლმიუმ-166-ის გასაზომად.

**13.2. ურთიერთმოქმედი მოწყობილობები და აქსესუარები**

გამოიყენეთ QuiremSpheres™ მიწოდების ნაკრები (QS-D001) QuiremSpheres™ გადასატანად პაციენტის V-მაგვარი ფლაკონიდან პაციენტის კათეტერზე.

გამოიყენეთ QuiremSpheres™ მომხმარებლის ნაკრები (QS-C001), როგორც საშუალება არასასურველი რადიაციისგან დაცვის მიზნით QuiremSpheres™ შეყვანის პროცედურის დროს.

მიზანშეწონილია გამოიყენოთ მიკროკათეტერი, რომლის შიდა დიამეტრია მინიმუმ 0,65 მმ. თუ გამოიყენება უფრო მცირე შიდა დიამეტრის მქონე კათეტერი, შეყვანის პროცესში მოსალოდნელია ნაკადის უფრო დაბალი სიჩქარე. ნაკადის უფრო დაბალი სიჩქარე:

- გამოიწვევს V-მაგვარ ფლაკონში სითხის დონის უფრო სწრაფ მატებას, რომლის ნორმალიზებას უფრო მეტი დრო სჭირდება. ამიტომ, მიეცით საკმარისი დრო შეყვანის ციკლებს შორის, რათა მოხდეს სითხის დონის ნორმალიზება V-მაგვარ ფლაკონში.
- შეიძლება გამოიწვიოს მიკროსფეროების გაზრდილი შეკავება QuiremSpheres™ მიწოდების ნაკრებში და მიკროკათეტერში.

- ! შენიშვნა !** V-მაგვარ ფლაკონში სითხის დონის ნორმალიზებისთვის შეყვანის ციკლებს შორის საკმარისი დროის დაშვების შეუძლებლობამ შეიძლება გამოიწვიოს V-მაგვარ ფლაკონში გადაჭარბებული წნევა, რაც საბოლოოდ მიგვიყვანს ძგიდის არაჰერმეტიულობამდე და წნევის დაკარგვამდე.

**13.3. კათეტერის რენტგენოლოგიური განთავსება**

QuiremSpheres™ ტრანსკატერიული იმპლანტაციისთვის კათეტერი შეჰყავთ ბარძაყის ან სხვივს არტერიის მეშვეობით რენტგენოლოგიური კონტროლით. ეს უნდა ჩატარდეს მხოლოდ დატრენინგებული ინტერვენციული რადიოლოგის მიერ.

სტანდარტული ტექნიკის გამოყენებით, მოათავსეთ მიკროკათეტერი ღვიძლის არტერიაში (საერთო, მარჯვენა, მარცხენა ან ღვიძლის ერთ-ერთი სხვა ტოტი). ინტერვენციული რადიოლოგი კარგად უნდა იცნობდეს ღვიძლის არტერიული სისხლით მომარაგების და ღვიძლიდან მიმდებარე ორგანოების სისხლით მომარაგების ხშირ არტერიულ ვარიაციებს. ყველა ზომას უნდა მიმართონ, რომ მოხდეს მიკროსფეროების გადატანა ღვიძლის არტერიებში ისე, რომ რადიაცია განიცადოს მხოლოდ ღვიძლში სამიზნე ზონამ. თუ სიმსივნეები შემოიფარგლება ღვიძლის ერთი წილით ან (ქვე)სეგმენტით, კათეტერი შეიძლება შეყვანილ იქნეს შერჩევით სამიზნე წილის ან (ქვე)სეგმენტის მკვებავ არტერიაში, რითაც დაიზოგება ღვიძლის ჯანმრთელი ქსოვილი.

**13.4. QUIREMSPHERES™ შეყვანა**

QuiremSpheres™-ის შეყვანა უნდა მოხდეს საავადმყოფო დაწესებულებაში (მაგ. ანგიოგრაფიის კაბინეტში), რომელიც დამტკიცებულია QuiremSpheres™ ჰოლმიუმ-166 მიკროსფეროების შეყვანის პროცედურისთვის.

QuiremSpheres™-ის შეყვანის პროცედურის მომზადებისა და განხორციელების ვრცელი და ილუსტრირებული აღწერა გთხოვთ, იხილოთ სახელმძღვანელოში შეყვანის პროცედურა (LC-80072) და QuiremSpheres™ მიწოდების ნაკრების გამოყენების ინსტრუქცია (LC-80076). გამოყენებამდე ეს ინსტრუქციები სრულად უნდა წაიკითხოთ და გაიგოთ.

შემდეგი რეკომენდაციები გამოიყენება QuiremSpheres™-ის შეყვანისთვის

- QuiremSpheres™ მიწოდება ღვიძლის არტერიაში უნდა მოხდეს ნელა (0,1 მლ ერთ დაჭერაზე წაშში) ფიზიოლოგიური ხსნარის გამოყენებით (0,9% NaCl). სწრაფმა მიწოდებამ შეიძლება გამოიწვიოს რეფლუქსი.
- მიწოდების პროცედურის დროს კათეტერი რეგულარული ინტერვალებით უნდა გამოირეცხოს ფიზიოლოგიური ხსნარით (0,9% NaCl) მისი ბლოკირების თავიდან ასაცილებლად.
- რეგულარულად შეამოწმეთ კათეტერის წვერი, რათა დარწმუნდეთ, რომ იგი რჩება დაგეგმილ პოზიციაში შეყვანის მთელი პროცედურის განმავლობაში.
- შეამოწმეთ სისხლის ნაკადის სტაბილურობა და მიკროსფეროების პოტენციური რეფლუქსი კონტრასტული საშუალების წყვეტილი შეყვანის გამოყენებით მიკროსფეროების უნებლიე არამიზნობრივი მიწოდების თავიდან ასაცილებლად.

**13.5. რადიოაქტიური ნარჩენების განადგურება**

QuiremSpheres™ V-მაგვარი ფლაკონი, QuiremSpheres™ მიწოდების ნაკრები, (მიკრო)კათეტერები და სხვა ერთჯერადი საშუალებები შეიცავს მცირე რაოდენობის ნარჩენ მიკროსფეროებს და საჭიროებს რადიოაქტიურობის მონიტორინგს. ეს ნივთები უნდა განადგურდეს ადგილობრივი პროცედურების მიხედვით. ეს შეიძლება მოიცავდეს შენახვას დამლამდე, სანამ გადაიყრება ნარჩენების გადაყრის ჩვეულებრივი სისტემის მეშვეობით. აუცილებელია ყველა ხალათის და ქირურგიული აღჭურვილობის მონიტორინგი ყოველი პროცედურის ბოლოს. დაზინძურებული ნივთები უნდა იქნეს პარკებში მოთავსებული,

ეტიკეტირებული და უნდა დაუბრუნდეს სამედიცინო ფიზიკის განყოფილებას ან სხვა დანიშნულ ადგილს დაშლისთვის, სანამ უსაფრთხო გახდება მათი გარეცხვა ან განადგურება.

**13.6. მკურნალობის შემდგომი ტესტები**

მკურნალობის შემდეგ რეკომენდებულია ჩატარდეს მუცლის ზედა ნაწილის SPECT/CT სკანირება, რათა განხილულ იქნეს შეყვანილი მიკროსფეროების ინტრაჰეპატური განაწილება და ექსტრაჰეპატური დეპონირება.

**14. მაგნიტურ-რეზონანსულ ტომოგრაფიასთან (მრტ) დაკავშირებული უსაფრთხოება**

პრეკლინიკურმა ანალიზებმა აჩვენა, რომ QuiremSpheres™-ის Holmium-166 მიკროსფეროების MR გარემოსთან შეთავსებადობა გარკვეულ პირობებს ექვემდებარება. ამ მოწყობილობის მქონე პაციენტის ტომოგრაფია სრულიად უსაფრთხოა, თუ დაცული იქნება 1-ელ ცხრილში მოცემული პირობები. აღნიშნული პირობების დარღვევამ შესაძლოა პაციენტს ზიანი მიაყენოს. მრტ-ის უსაფრთხოების შესახებ დამატებითი ინფორმაციის მოთხოვნა შეგიძლიათ მისამართზე [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com) ელ. წერილის გაგზავნით.

**ცხრილი 1 – MR ტომოგრაფიის ჩატარების პირობები**



**მრტ შეთავსებადია გარკვეული პირობებით**

პარამეტრები	გამოყენების პირობები / ინფორმაცია
სტატიკური მაგნიტური ველის სიმძლავრე (B <sub>0</sub> )	1,5 ტესლა, 3 ტესლა
სტატიკური მაგნიტური ველის (B <sub>0</sub> ) ორიენტაცია	ჰორიზონტალური, ცილინდრული გვირაბი
ვექტორული ველის მაქსიმალური გრადიენტი (SFG)	9 ტესლა/მეტრი (900 გაუსი/სმ)
რადიოსიხშირის (RF) პოლარიზაცია	წრიული პოლარიზაცია (CP)
რადიოსიხშირის (RF) გადამცემი კოჭა	შესაძლებელია ნებისმიერი რადიოსიხშირის (RF) კოჭას გამოყენება.
რადიოსიხშირის (RF) მიმღები კოჭა	შესაძლებელია ნებისმიერი რადიოსიხშირის (RF) მიმღები კოჭას გამოყენება.
MR სისტემის რადიოსიხშირის (RF) ოპერაციული რეჟიმები და შეზღუდვები	ნორმალური ოპერაციული რეჟიმი
მთლიან სხეულში მაქსიმალური სპეციფიკური აბსორბციის სიჩქარე (SAR)	2 ვტ/კგ (ნორმალური ოპერაციული რეჟიმი)
თავში მაქსიმალური სპეციფიკური აბსორბციის სიჩქარე (SAR)	3,2 ვტ/კგ (ნორმალური ოპერაციული რეჟიმი)
B1 <sup>+</sup> <sub>rms</sub>	არა-მაქსიმუმი B1 <sup>+</sup> <sub>rms</sub>
სკანირების ხანგრძლივობა	მთლიანი სხეულისთვის სპეციფიკური აბსორბციის სიჩქარის (SAR) საშუალო მნიშვნელობა 2 ვტ/კგ 60 წუთის განმავლობაში უწყვეტი რადიოსიხშირის (RF) დროს (თანმიმდევრული ან უწყვეტი სერიები/სკანირება შესვენებების გარეშე), რასაც მოჰყვება გაგრილების 15-წუთიანი პერიოდი.
მაგნიტურ-რეზონანსული (MR) გამოსახულების არტეფაქტები	ამ იმპლანტის არსებობამ შესაძლოა გამოიწვიოს გამოსახულების არტეფაქტები. ამ არტეფაქტების კომპენსაციისთვის შესაძლოა საჭირო გახდეს ტომოგრაფიული პარამეტრების გარკვეული კორექცია.

**15. ინციდენტების მოხსენება**

თუ QuiremSpheres™-თან დაკავშირებული ინციდენტი მოხდა, შეატყობინეთ ამ ინციდენტის შესახებ Quirem Medical B.V.-ს: [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com). თუ QuiremSpheres™-თან დაკავშირებული სერიოზული ინციდენტი მოხდა, შეატყობინეთ ამ ინციდენტის შესახებ Quirem Medical B.V-ს და იმ წევრი სახელმწიფოს კომპეტენტურ ორგანოს, რომელშიც ცხოვრობს მომხმარებელი ან პაციენტი.

**16. რადიაციული უსაფრთხოება**

მომზადებისა და შეყვანის პროცედურა უნდა ჩაითვალოს, როგორც პოტენციურად სერიოზული რადიაციული საფრთხე კლინიკური პერსონალისთვის. უნდა დაიცვან რადიაციის მართვის მარგულირებული და ადგილობრივი გაიდლაინები დაყენების, მიკროსფეროების შეყვანის, ნარჩენების განადგურებისა და იმპლანტაციის შემდგომი მოვლის თვალსაზრისით.

რადიაციული ჰიგიენის პრინციპები ყოველთვის უნდა იყოს გათვალისწინებული. მოკლედ, ეს ნიშნავს, რომ კლინიკურ პერსონალზე, საექთნო პერსონალზე დოზის ზემოქმედება და პაციენტზე გაუთვალისწინებელი დოზის ზემოქმედება უნდა

იყოს „იმდენად დაბალი, რამდენადაც შესაძლებელია გონივრულ ფარგლებში“ (ALARA) შემდეგი ასპექტების გათვალისწინებით:

- **დრო** – მინიმუმამდე შეამცირეთ ზემოქმედების დრო
- **მანძილი** – მაქსიმალურად გაზარდეთ მანძილი რადიაციის წყაროსა და სხეულს/ სხეულის კიდურებს შორის
- **ეკრანირება** – მიიღეთ შესაბამისი დამცავი ზომები

იმ პაციენტების შარდთან და ნაღველთან (მიმღები პარკები და ჭრილობის სახვევები) კონტაქტის თავიდან აცილებამ, რომლებსაც ჩაუტარდათ SIRT, შეიძლება შეამციროს რადიაციის ზემოქმედების რისკი ინდივიდებისთვის, განსაკუთრებით იმპლანტაციის შემდეგ პირველი 24 საათის განმავლობაში.

პერსონალის, ადჟურვილობის ან სამკურნალო კაბინეტის (საექვო) რადიოაქტიური დაბინძურების შემთხვევაში:

- განსაზღვრეთ რადიოაქტიური დაბინძურების ხარისხი ჰოლმიუმ-166-ის გამა ფოტონის გამოსხივების გაზომვით შესაბამისი ხელის გამოსხივების დეტექტორით.
- დაიცავით მოქმედი ადგილობრივი გაიდლაინები დაბინძურებული ზედაპირების გაწმენდის ან კარანტინის შესახებ.

### დანართი I – იმპლანტაციის შემდგომი ექსპოზიციის გაზომვა

დოზის სიმძლავრეები გაზომილი იმ პაციენტების (n=3) მუცლიდან 1,0 მ მანძილზე, რომლებიც იმპლანტირებული იყვნენ ჰოლმიუმ-166 მიკროსფეროების აქტივობით, ასოცირებული იყო მთელი ღვიძლში აბსორბირებულ რეკომენდებულ საშუალო დოზასთან 60 Gy.

ამ გაზომვების შედეგები წარმოდგენილია ცხრილში 2.

**ცხრილი 2 - დოზის სიმძლავრეები ნამკურნალევი პაციენტებიდან 1,0 მ მანძილზე მკურნალობიდან t = 0, 6, 24 და 48 საათში.**

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

### დანართი II – დაშლის შესწორება


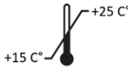














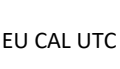






ჰოლმიუმ-166-ის ნახევარდაშლის ფიზიკური პერიოდი არის 26,8 საათი. QuiremSpheres™ აქტიურობის გამოსათვლელად ნებისმიერ მომენტში საკონტროლო დროის შემდეგ საკონტროლო აქტიურობა გაამრავლეთ დაშლის შესაბამის კოეფიციენტზე, რომელიც ნაჩვენებია ცხრილში 3.

ეტალონური დრო უნდა იყოს მითითებული მომხმარებლის ლოკალურ დროში დაშლის შესწორებამდე.

**ცხრილი 3 - QuiremSpheres™ დაშლის ფაქტორები**

საათები	დაშლის ფაქტორი	საათები	დაშლის ფაქტორი
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 (დღე 2)	0,289
7	0,834	72 (დღე 3)	0,155
8	0,813	96 (დღე 4)	0,083

### დანართი III – სიმბოლოების ახსნა შეფუთვისა და ეტიკეტირებაზე

 მწარმოებელი	 ტემპერატურის შეზღუდვა	 გამოიყენეთ აღნიშნულ თარიღამდე
 წარმოების თარიღი	 ფრთხილად, შეიცავს რადიოაქტიურ მასალას	 ამ მხარით ზევით
 სერიული ნომერი	 პროდუქტის საცნობარო კოდი	 შეინახეთ მზისგან დაცულ ადგილას
 სტერილური ბარიერის ჩვენება	 სტერილური ასეპტიკური დამუშავების ტექნიკის გამოყენებით	 შეინახეთ მშრალად
 სამედიცინო მოწყობილობის ჩვენება	 მოწყობილობის უნიკალური იდენტიფიკატორი	 არ გამოიყენოთ, თუ შეფუთვა დაზიანებულია ან გახსნილია
 ევროპული შესაბამისობა	 კალიბრაციის ევროპული დრო UTC	 ერთმანეთზე დაწყობის ზღვარია 3 ყუთი
 მხოლოდ ერთი პაციენტის მიერ გამოსაყენებლად	 მოსახსნელი ეტიკეტები ორივე მხრიდან	 მტკრევადი შიგთავსი
 გაეცანით გამოყენების ინსტრუქციას	 მრტ შეთავსებადია გარკვეული პირობებით	



## 1. PRIETAISO APRAŠYMAS

„QuiremSpheres™“ sudaro poli-L-laktinės rūgšties (PLLA) mikrosferos, kuriose yra holmio-166, 2 ml suspensijos buferiniame tirpale. Vidutinis mikrosferų skersmuo – 25–35 mikrometrai. 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, kurių energija yra 81 KeV (6,7 %). Holmio-166 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™“ suleidžiamas į kepenų arteriją per mikrokaterį. „QuiremSpheres™“ pasiskirsto kepenyse netolygiai. Taip yra pirmiausia dėl kepenų arterijos srauto į navikinius ir normalius kepenų audinius skirtumų, navikinių ir normalių kepenų audinių gyslotumo santykio ir naviko dydžio. „QuiremSpheres™“ galima vizualizuoti „in-vivo“ naudojant MRT ir (arba) SPECT.

## 2. NUMATYTOJI PASKIRTIS

„QuiremSpheres™“ skirtas implantuoti į kepenų navikus per kepenų arteriją gydant pacientus, turinčius neoperuotinus kepenų navikus.

## 3. NUMATYTASIS NAUDOTOJAS

„QuiremSpheres™“ skirtas branduolinės medicinos ir intervencinės radiologijos specialistams.

Tik numatytieji naudotojai ir kitas klinikinis personalas, išklauses „QuiremSpheres™“ mokymo programą, gali užsakyti, naudoti ir (arba) implantuoti „QuiremSpheres™ Holmium-166“ mikrosferas.

## 4. NAUDOJIMO INDIKACIJOS

„QuiremSpheres™“ skirtas pacientams, turintiems neoperuotinus kepenų navikus, gydyti.

## 5. KLINIKINĖ NAUDA

Remiantis turimais „QuiremSpheres™“ klinikiniais duomenimis, nustatyta tokia nauda:

- neoperuotinų kepenų navikų ligų kontrolė, užtikrinanti neprogresavimą ir bendrą išgyvenamumą pagal naujausius pasiekimus (nauda pacientui);
- gerai toleruojamas gydymas numatytoje pacientų populiacijoje (nauda pacientui);
- gydymas su ribotos trukmės šalutiniu poveikiu (nauda pacientui);
- simptominis palengvėjimas pacientams, kuriems pasireiškia naviko sukelti simptomai (nauda pacientui);
- patikrinimas po gydymo naudojant SPECT ir MRT (nauda naudotojui).

## 6. SAUGUMO IR KLINIKINIO VEIKSMINGUMO SANTRAUKA

Saugumo ir klinikinio veiksmingumo santrauką (SSCP) rasite apsilankę <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> (BAZINIS UDI-DI: 8719266QS-V001ZV).

## 7. KONTRAINDIKACIJOS

„QuiremSpheres™“ negalima naudoti:

- pacientams, kuriems prognozuojamoji plaučių dozė viršija 30 Gy per vieną procedūrą;
- pacientams, kuriems nustatyti stipriai pakitę sintetinės ir ekskrecinės kepenų funkcijos tyrimų rezultatai (LFT);
- pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytas kepenų išorinis spindulinis gydymas;
- pacientams, kuriems yra visiška vartų venos trombozė;
- pacientams, kuriems nustatytas nepataisomai didelis ne kepenyse esančio surogatinio žymeklio kiekis. Leistinas dozės aktyvumas vidiniame kepenų raištyje, vartų limfmazgiuose ir tulžies pūslėje;
- pacientams, kurių inkstų funkcija nepakankama;
- nėščioms pacientėms;
- vaikams (<18 metų).

## 8. NEPAGEIDAUJAMAS POVEIKIS

Remiantis baigtais klinikiniais tyrimais, buvo nustatytas šis „QuiremSpheres™“ nepageidaujamų reiškinių profilis:

- 1 ir 2 laipsnio reiškiniai, pastebėti po SIRT naudojant „QuiremSpheres™“, > 10 % pacientų: pykinimas, pilvo skausmas, nuovargis, nugaros skausmas, vėmimas, galūnių edema, paroksizminė prieširdžių tachikardija, dusulys, alerginė (kontrastinės medžiagos) reakcija, ascitas, karščiavimas, galvos svaigimas;
- 3, 4, 5 laipsnio reiškiniai, pastebėti po SIRT naudojant „QuiremSpheres™“, > 1–10 % pacientų: kepenų nepakankamumas, pykinimas, nuovargis, ascitas, kraujavimas iš viršutinės virškinimo trakto dalies, krūtinės ląstos skausmas, kraujavimas iš stemplės venų ir skrandžio išopėjimas; 3, 4, 5 laipsnio reiškiniai, nustatyti > 10 % pacientų, yra: pilvo skausmas;
- 1 ir 2 laipsnio laboratoriniai reiškiniai, pastebėti po SIRT naudojant „QuiremSpheres™“, > 10 % pacientų: y-gliutamilttransferazės aktyvumo padidėjimas, limfocitopenija, aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas, šarminės

fosfatazės aktyvumo padidėjimas, hiperglikemija, bendrojo bilirubino kiekio padidėjimas, alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas, hiponatremija, anemija / hemoglobino koncentracijos padidėjimas, trombocitopenija, albumino koncentracijos sumažėjimas, laktatdehidrogenazės aktyvumo padidėjimas, leukopenija, amoniako kiekio padidėjimas, INR padidėjimas, kreatinino koncentracijos padidėjimas, hipokalemija, eritrocitų kiekio padidėjimas, pailgėjęs DATL;

- 3 ir 4 laipsnio laboratoriniai reiškiniai, pastebėti po SIRT naudojant „QuiremSpheres™“, > 1–10 % pacientų: aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas, šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas, hiperglikemija, bendrojo bilirubino kiekio padidėjimas, alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas, hiponatremija, anemija / hemoglobino koncentracijos padidėjimas, trombocitopenija, albumino koncentracijos sumažėjimas, laktatdehidrogenazės aktyvumo padidėjimas;
- 3 ir 4 laipsnio laboratoriniai reiškiniai, pastebėti po SIRT naudojant „QuiremSpheres™“, > 10 % pacientų: y-gliutamilttransferazės aktyvumo padidėjimas, limfocitopenija.

#### **Sunkūs nepageidaujami reiškiniai, kuriuos gali sukelti intensyvi spinduliuotė**

- **Ūminis pankreatitas** – vidutinio stiprumo pilvo skausmų priežastis. Nustatomas atliekant SPECT vaizdų gavimo tyrimą ir amilazės kiekio serume tyrimą.
- **Ūminis gastritas** – pilvo skausmų priežastis. Nustatomas standartiniais skrandžio opų diagnozavimo būdais.
- **Ūminis cholecistitas** – sukelia didelius viršutinės pilvo srities skausmus ir gali prireikti cholecistektomijos. Nustatomas atitinkamais vaizdų gavimo tyrimais.
- **Kitos virškinimo trakto opos** – sukelia pilvo skausmą. Nustatomas standartiniais opų diagnozavimo būdais.
- **Spindulinis hepatitas (RESKL)** – nepaaiškinamo progresinio kepenų funkcijos blogėjimo priežastis. Nustatomas atlikus transkutaninę kepenų biopsiją.
- **Spindulinis pneumonitas** – intensyvaus sauso kosulio priežastis. Nustatoma rentgeno tyrimu arba aukštos skyros plaučių KT, įrodančia pneumonitą.

#### **9. ĮSPĖJIMAI**

Įspėjimų nenustatyta.

#### **10. ATSARGUMO PRIEMONĖS**

Atkreipiamas dėmesys į šias atsargumo priemones:

- pernelyg intensyvus spinduliuotės poveikis normaliai kepenų parenchimai gali būti rentgeno embolizacijos sukeltos kepenų ligos (RESKL), dar vadinamos radiaciniu hepatitu, priežastis;
- šis gaminytis yra radioaktyvus. Naudojant šią priemonę būtina laikytis vietinių reikalavimų.

#### **11. CHEMINĖ SUDĖTIS**

Mikrosferose yra poli (L-laktinės rūgšties), acetilacetono ir holmio chlorido. Vandeninės suspensijos buferiniame tirpale yra natrio divandenilio fosfato, dinatrio vandenilio fosfato, poloksamero 188 ir injekcinio vandens.

#### **12. PARUOŠIMAS**

##### **12.1. PACIENTŲ ATRANKA IR TYRIMAI PRIEŠ GYDYMĄ**

Gydymas „QuiremSpheres™“ gali būti taikomas tik pacientams, turintiems neoperuotinių kepenų navikų. Atrenkant pacientą, kuris bus gydomas „QuiremSpheres™“, turi būti priimtas medicininis sprendimas, kad naviko (-ų) gydymas kepenyse bus naudingas pacientui ir kad kepenų navikas (-ai) neoperuotinas (-i).

Prieš gydymą rekomenduojama atlikti toliau nurodytus paciento tyrimus.

- Kepenų angiograma kepenų arterijų anatomijai nustatyti.
- Kepenų funkcijos serologiniai tyrimai kepenų funkcijos pažeidimų dydžiui nustatyti.
- Inkstų funkcijos tyrimas, siekiant nustatyti inkstų funkcijos lygį.
- Suleisto surogatinio žymeklio branduolinės medicinos tyrimas, siekiant prognozuoti plaučių dozę, intrahepatinę dozę ir bet kokį suleisto medžiagos kiekį ne kepenyse po „QuiremSpheres™“ gydymo.
  - Kaip surogatinį žymeklį į kepenų arteriją per kateterį galima suleisti „QuiremScout™“ holmio-166 mikrosferas arba technecio-99m MAA.
  - Norint optimizuoti prognozuojamą šio tyrimo reikšmę, suleidžiant bet kurio surogatinio žymeklio kateterio antgalį rekomenduojama laikyti visiškai toje pačioje anatomicinėje vietoje, iš kurios bus suleista „QuiremSpheres™“.
  - Nedėkite kateterio antgalio per arti išsišakojimo arba arterijos sienelės, nes gali atsirasti sūkurių, kurie sumažins surogatinio žymeklio prognozuojamosios reikšmės tikslumą.

*! Pastaba! Prieš skiriant gydymą „QuiremSpheres™“, pacientas turi būti pasveikęs po didžiųjų chirurginių operacijų.*

*! Pastaba! Galimas sisteminių medžiagų prieš vėžį poveikis kepenų vaskuliarizacijai ir (arba) galimas jautrumas spinduliuotei kartu su „QuiremSpheres™“ nebuvo įvertintas.*

*! Pastaba! Šio prietaiso saugumas ir veiksmingumas žندانčioms moterims nenustatytas.*

##### **12.2. DOZĖS PLANAVIMAS**

Paprastai „QuiremSpheres™“ radioaktyvumo kiekis  $A$  [MBq], norint pasiekti spinduliuotės absorbuotą dozę  $D$  [Gy] audinyje, kurio masė  $M$  [kg], nustatomas pagal šią formulę:

$$A[\text{MBq}] = D[\text{Gy}] \times M[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}] \quad [1]$$

Čia  $M$  [kg] nustatoma pagal audinio tūrį  $V$  [l] ir tankį  $\rho$  [kg/l] tokiu būdu:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times \rho [\text{kg/L}] \quad [2]$$

Tankis  $\rho$  [kg/l], kurį galima naudoti nustatant kepenų audinio (normalaus ir navikinio)  $M$  [kg], yra 1,06 kg/l.

Gydomam pacientui skiriamą spinduliuotės dozę galima apskaičiuoti pagal gydomą kepenų tūrį (5.2.2 skyrius) arba remiantis dozės imitavimu naudojant surogatinį žymeklį (5.2.3 skyrius).

### 12.2.1. DOZĖS PLANAVIMO REKOMENDACIJOS

Dozės planavimui taikomos šios rekomendacijos:

- rekomenduojama vidutinė visoms kepenims planuojama skirti absorbuojama dozė yra 60 Gy;
- gydant tik vieną kepenų skiltį arba jų (sub)segmentą, planuojama vidutinė absorbuojama spinduliuotės dozė, skirta gydomam tūriui, gali viršyti 60 Gy. Vis dėlto reikėtų įvertinti vidutinę visų kepenų absorbuojamą dozę ir toliau taikyti rekomenduojamą vidutinę absorbuojamą 60 Gy dozę.

**! Atsargiai!** *pernelyg intensyvus spinduliuotės poveikis normaliai kepenų parenchimai gali būti rentgeno embolizacijos sukeltos kepenų ligos (RESKL), dar vadinamos radiaciniu hepatitu, priežastis;*

**! Pastaba!** *Pernelyg didelis šuntavimas į plaučius gali sukelti radiacinį pneumonitą.*

**! Pastaba!** *Netyčinis „QuiremSpheres™“ suleidimas į tulžies pūslę, virškinamąjį traktą arba kasą gali sukelti ūminį gastritą, virškinamojo trakto išopėjimą, ūminį pankreatitą arba ūminį cholecistitą.*

### 12.2.2. AKTYVUMO SKAIČIAVIMAS PAGAL KEPENŲ TŪRĮ

Taikant šį metodą naudojamas tik kepenų tūris, į kurį bus suleista „QuiremSpheres™“, kaip įvestis reikiamam aktyvumui, reikalingam pasiekti tam tikrą dozę kepenų audinyje, apskaičiuoti pagal [1] ir [2] formulę. Tūris  $V$  matuojamas remiantis mediciniais vaizdų gavimo duomenimis ir naudojamas kepenų audinio masei  $M$  nustatyti.

Dėl netolygaus „QuiremSpheres™“ pasiskirstymo navikiniuose ir normaliuose kepenų audiniuose tikėtina, kad santykinai didesnė absorbuojama spinduliuotės dozė teks navikiniams audiniams. Nepaisant to, rekomenduojama, kad intrahepatinis pasiskirstymas būtų tiriamas kaip pasirengimo dalis, naudojant surogatinį žymeklį.

### 12.2.3. VEIKLOS SKAIČIAVIMAS PAGAL DOZĖS IMITAVIMĄ NAUDOJANT SUROGATINĮ ŽYMEKLĮ

Taikant šį metodą naudojamas surogatinis žymeklis, kad būtų imituojama tikėtina spinduliuotės absorbuojama dozė tam tikram gydymo aktyvumui naviko audinyje ir normaliame kepenų audinyje pasiekti. Kaip surogatinį žymeklį galima naudoti „QuiremScout™“ holmio-166 mikrosferas arba technecio-99m MAA. Bet kurio iš surogatinių žymeklių pasiskirstymas įvertinamas SPECT(-CT) vaizdų gavimo metodu, pagal kurį viso dominančio tūrio (VOI) viso aktyvumo frakcija  $F$  nustatoma pagal:

$$F = \frac{\text{Counts}_{\text{VOI}}}{\text{Counts}_{\text{Total Volume}}} \quad [3]$$

Čia *counts* (skaičius) nurodo SPECT impulsų skaičių, išmatuotą atitinkamuose tūriuose, o *Total Volume* (bendras tūris) nurodo bendrą kepenų tūrį, kuriam planuojama skirti „QuiremSpheres™“ poveikį. Jei aptinkamas plaučių šuntas, į *Total Volume* (bendrą tūrį) taip pat įtraukiamas plaučių tūris. Tuomet aktyvumas, reikalingas absorbuojamai dozei  $D$  [Gy] dominančiame tūryje (VOI) pasiekti, apskaičiuojamas pagal formulę [4] tokiu būdu:

$$A = \frac{D_{\text{VOI}}[\text{Gy}] \times M_{\text{VOI}}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]}{F} \quad [4]$$

Naudojant  $M_{\text{VOI}}$ , apskaičiuotą pagal formulę [2]. Tūris  $V$  matuojamas remiantis mediciniais vaizdų gavimo duomenimis ir naudojamas tiek normalaus kepenų audinio, tiek naviko audinio masei  $M$  dominančiame tūryje (VOI) nustatyti.

### 12.3. PLAUČIŲ DOZĖS PROGNOZAVIMAS NAUDOJANT SUROGATINĮ ŽYMEKLĮ

Surogatinį žymeklį galima naudoti norint imituoti numatomą tam tikro gydymo aktyvumo spinduliuotės absorbuojamą dozę plaučiuose. Kaip surogatinį žymeklį galima naudoti „QuiremScout™“ holmio-166 mikrosferas arba technecio-99m MAA. Bet kurio surogatinio žymeklio pasiskirstymą galima įvertinti naudojant SPECT(-KT) vaizdų gavimą arba plokštuminę scintigrafiją, pagal kuriuos apskaičiuojamas plaučių šuntavimo procentas  $L$  [%] naudojant šią formulę:

$$L [\%] = \frac{\text{counts of total lung}}{\text{counts of total lung} + \text{counts of liver}} \times 100 \quad [5]$$

Čia *counts* (skaičius) – tai SPECT-CT arba planariosios scintigrafijos reikšmių, išmatuotų atitinkamuose dominančių sričių vaizduose, skaitinė išraiška.

Spinduliuotės absorbuojamą dozę plaučiui galima prognozuoti remiantis išmatuotu plaučių šuntu  $L$  [%], skiriamo holmio-166 aktyvumo  $A$  kiekiu [MBq] ir plaučių mase  $M_{\text{lung}}$  [kg], naudojant šią formulę:

$$D_{\text{lung}} [\text{Gy}] = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{\text{lung}}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]} \quad [6]$$

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

## 13. NAUDOJIMO INSTRUKCIJOS

### 13.1. PATEIKIMAS IR LAIKYMAS

Paruošti galima lignoninės skyriuje, kuriame tvarkomos radioaktyviosios medžiagos (pvz., branduolinės medicinos laboratorijoje), arba lignoninės skyriuje (pvz., angiografijos patalpoje), kuris patvirtintas kaip tinkamas „QuiremSpheres™“ ir (arba) „QuiremScout™“ suleidimo procedūrai atlikti.

**! Atsargiai! Šis gaminy yra radioaktyvus. Naudojant šią priemonę būtina laikytis vietinių reikalavimų.**

„QuiremSpheres™“ mikrosferos tiekiamos suspensijoje, konkrečiam pacientui būdingo aktyvumo, ne daugiau kaip trijuose uždengtuose V buteliukuose. Išsami informacija apie kalibravimo datą, kalibravimo veiksmus ir galiojimo terminą nurodyta pakuotės etiketėse. Gaminy „QuiremSpheres™“ tiekiamas sterilius ir skirtas vienkartiniam naudojimui vienam pacientui. Kiekvienas V buteliukas tiekiamas šviniñėje talpyklėje, supakuotoje į A tipo transportavimo dėžę. Prieš naudojant buteliuką ir jo turinį reikia laikyti transportavimo talpyklėje kambario temperatūroje (15–25 °C (59–77 °F)).

**! Pastaba!** Gavę „QuiremSpheres™“, patikrinkite, ar nepažeista pakuotė. Jeigu V buteliukas arba pakuotė pažeisti, gaminio nenaudokite.

**! Pastaba!** „QuiremSpheres™“ skirtas naudoti tik vienam pacientui.

**! Pastaba!** Nenaudokite gaminio pasibaigus galiojimo laikui, nurodytam gaminio etiketėje.

**! Pastaba!** Prieš naudodami „QuiremSpheres™“, patikrinkite gauto (-ų) buteliuko (-ų) aktyvumą naudodami dozės kalibratorių, sukalibruotą matuoti holmj-166.

### 13.2. SAVEIKAUJANTYS PRIETAISAI IR PRIEDAI

Norėdami perkelti „QuiremSpheres™“ iš paciento V buteliuko į paciento kateterį naudokite „QuiremSpheres™“ suleidimo rinkinį (QS-D001).

„QuiremSpheres™“ suleidimo procedūros metu naudokite „QuiremSpheres™“ kliento rinkinį (QS-C001) kaip priemonę, padedančią apsisaugoti nuo nenumatytos spinduliuotės.

Patartina naudoti bent 0,65 mm vidinio skersmens kateterį. Jei naudojamas mažesnio vidinio skersmens kateteris, tikėtinas mažesnis srauto greitis suleidimo proceso metu. Mažesnis srauto greitis:

- lems greitesnį skysčio kiekio V buteliuke padidėjimą, kuriam normalizuotis prireiks daugiau laiko. Todėl tarp suleidimo ciklų pakankamai ilgai palaukite, kol skysčio lygis V buteliuke normalizuosis;
- dėl to „QuiremSpheres™“ suleidimo rinkinyje ir mikrokaterijoje gali susikaupti daugiau mikrosferų.

**! Pastaba!** Nepalikus pakankamai laiko tarp suleidimo ciklų skysčio lygiui V buteliuke normalizuotis, V buteliuke gali susidaryti per didelis slėgis, dėl kurio galiausiai gali atsirasti pertvaros nuotėkis ir sumažėti slėgis.

### 13.3. RADIOLOGINIS KATETERIO ĮSTŪMIMAS

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

Standartiniu metodu įstumkite mikrokaterį į kepenų arteriją (bendrąją, dešiniąją, kairiąją arba vieną iš kitų kepenų šakų). Intervencinis radiologas turi būti susipažinęs su dažniais arterijų, kuriomis kraujas patenka į kepenis ir iš kepenų į aplinkinius organus, nukrypimais. Reikia imtis visų priemonių, kad mikrosferos būtų suleistos į kepenų arteriją taip, kad spinduliuotė patektų tik į tikslią kepenų sritį. Jei navikai yra tik vienoje kepenų skiltyje arba (sub)segmente, kateterį galima įstumti selektyviai į arteriją, krauju aprūpinančią tą skiltį arba (sub)segmentą, kad būtų tausojamas sveikas kepenų audinys.

### 13.4. „QUIREMSPHERES™“ SULEIDIMAS

„QuiremSpheres™“ turi būti suleidžiamas lignoninės skyriuje (pvz., angiografijos patalpoje), kuris pripažintas tinkamu „QuiremSpheres™“ holmio-166 mikrosferų suleidimo procedūrai.

Išplėstinį ir iliustruotą pasiruošimo „QuiremSpheres™“ suleidimo procedūrai ir jos vykdymo aprašymą galima rasti suleidimo procedūros vadove (LC-80072) ir „QuiremSpheres™“ suleidimo rinkinio naudojimo instrukcijose (LC-80076). Prieš naudojant būtina perskaityti ir suprasti visas šias instrukcijas.

Toliau pateiktos rekomendacijos taikomos „QuiremSpheres™“ suleidimui

- „QuiremSpheres™“ į kepenų arteriją reikia suleisti lėtai (0,1 ml per vieną paspaudimą per sekundę), naudojant fiziologinį tirpalą (0,9 % NaCl). Greitas suleidimas gali sukelti grįžtamąjį srautą.
- Per suleidimo procedūrą kateterį reikia reguliariai skalauti fiziologiniu tirpalu (0,9 % NaCl), kad neužsikimštų.
- Per suleidimo procedūrą periodiškai tikrinkite, ar kateterio antgalis lieka planuotoje padėtyje.
- Kad mikrosferos būtų tinkamai suleistos, reikia periodiškai tikrinti, ar nesustojusi kraujo tėkmė ir nėra galimo grįžtamojo mikrosferų srauto; tai atliekama periodiškai suleidžiant kontrastinės medžiagos.

### 13.5. RADIOAKTYVIŲJŲ ATLIEKŲ UTILIZAVIMAS

„QuiremSpheres™“ V buteliuke, „QuiremSpheres™“ suleidimo rinkinyje, (mikro)kateteriuose ir kituose vienkartinuose reikmenyse gali būti nedidelis likusių mikrosferų kiekis, todėl reikia stebėti radioaktyvumą. Šiuos reikmenis reikia utilizuoti pagal vietines procedūras. Tai gali būti laikymas, kad suirtų prieš šalinant per įprastą įstaigos atliekų sistemą. Procedūros pabaigoje reikia stebėti visus uždangalus ir chirurginius instrumentus. Užterštus reikmenis reikia sudėti į maišus, pažymėti ir grąžinti į branduolinės medicinos skyrių arba kitą paskirtą vietą, kad suirtų, kol bus galima saugiai skalbti arba utilizuoti.



### 13.6. TYRIMAI PO GYDYMO

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

### 14. MAGNETINIO REZONANSO TOMOGRAFIJOS (MRT) SAUGA

Neklinikiniai tyrimai parodė, kad „QuiremSpheres™“ holmio-166 mikrosferos yra sąlyginai saugios naudoti MR aplinkoje. Pacientas, kuriam naudojama ši priemonė, gali būti saugiai skenuojamas 1 lentelėje nurodytomis sąlygomis. Nesilaikant šių sąlygų, galima pakenkti pacientui. Papildomos MRT saugos informacijos galima paprašyti el. paštu [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com).

#### 1 lentelė. MR skenavimo sąlygos



#### Sąlyginai saugu MR aplinkoje

Parametras	Naudojimo sąlygos / informacija
Statinio magnetinio lauko stipris ( $B_0$ )	1,5 T, 3 T
Statinio magnetinio lauko ( $B_0$ ) orientacija	Horizontali, cilindrinė anga
Maksimalus erdvinis lauko gradientas (SFG)	9 T/m (900 gausų/cm)
RD poliarizacija	Apskritiminė poliarizacija (AP)
RD siūstovo ritė	Galima naudoti bet kurią RD siūstovo ritę.
RD imtuvo ritė	Galima naudoti bet kurią RD imtuvo ritę.
MR sistemos (RD) veikimo režimai arba apribojimai	Įprastas veikimo režimas
Maksimali viso kūno SAR	2 W/kg (įprastas veikimo režimas)
Maksimali galvos SAR	3,2 W/kg (įprastas veikimo režimas)
$B1^+_{rms}$	Maksimalaus $B1^+_{rms}$ nėra
Skenavimo trukmė	2 W/kg vidutinė viso kūno SAR – nepertraukiamas RD 60 minučių (seka arba nuosekli serija / skenavimas be pertraukų), paskui aušinimas 15 minučių.
MR vaizdo artefaktai	Esant šiam implantui, gali būti vaizdo artefaktų. Norint kompensuoti artefaktus, gali reikėti pakeisti skenavimo parametrus.

### 15. PRANEŠIMAS APIE PROBLEMAS

Įvykus su „QuiremSpheres™“ susijusiam incidentui, praneškite apie jį „Quirem Medical B.V.“: [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com). Įvykus *rimtam* su „QuiremSpheres™“ susijusiam incidentui, praneškite apie jį „Quirem Medical B.V“ ir valstybės narės, kurioje yra naudotojas arba pacientas, kompetentingai institucijai.

### 16. RADIACINĖ SAUGA

Pasiruošimo ir suleidimo procedūra turi būti laikoma galinčia kelti didelį spinduliuotės pavojų klinikiniam personalui. Būtina laikytis teisės aktų ir radioaktyvių medžiagų vietinių tvarkymo rekomendacijų, susijusių su paruošimu, mikrosferų suleidimu, atliekų tvarkymu ir poimplantacine priežiūra.

Visada būtina atsižvelgti į radiacijos higienos principus. Apibendrinant tai reiškia, kad dozės ekspozicija klinikiniam, slaugančiam personalui ir netyčinė dozės ekspozicija pacientui turi būti kiek įmanoma mažesnė, atkreipiant dėmesį į toliau nurodytus aspektus.

- **TRUKMĘ** – sutrumpinkite poveikio trukmę.
- **ATSTUMĄ** – padidinkite atstumą tarp radiacijos šaltinio ir kūno / galūnių tiek, kiek įmanoma.
- **EKRANAVIMĄ** – naudokite atitinkamas apsaugos priemones.

Vengiant sąlyčio su pacientų, kuriems buvo atlikta SIRT, šlapimu ir tulžimi (surinkimo maišeliuose ir žaizdų tvarsčiuose), galima sumažinti spinduliuotės poveikio riziką asmenims, ypač per pirmąsias 24 valandas po implantavimo.

Jei yra arba įtariamas radioaktyvus personalo, įrangos arba gydymo patalpos užteršimas:

- nustatykite radioaktyvaus užteršimo mastą, matuodami holmio-166 gama fotonų emisiją atitinkamu nešiojamuoju spinduliuotės detektoriumi;
- vadovaukitės galiojančiomis vietinėmis rekomendacijomis, susijusiomis su užterštų paviršių valymu ir prieigos prie jų ribojimu.

## I PRIEDAS. POVEIKIO PO IMPLANTACIJOS MATAVIMAS

Dozės greitis matuotas 1,0 m atstumu nuo pacientų pilvo (n = 3), jiems implantavus holmio-166 mikroferas, kurių aktyvumas susijęs 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 = 0 h	t = 6 h	t = 24 h	t = 48 h
Dozės greitis $\dot{D}$ ( $\mu\text{Sv/h}$ )	31 (18–53)	27 (16–46)	17 (10–29)	9 (5–15)

## II PRIEDAS. SKILIMO KOREGAVIMAS


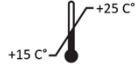





















Holmio-166 fizinė pusėjimo trukmė yra 26,8 val. Norint apskaičiuoti „QuiremSpheres™“ aktyvumą bet kuriuo atskaitinio laiko momentu, reikia padauginti atskaitinį aktyvumą iš atitinkamo skilimo koeficiento, nurodyto 3 lentelėje.

Prieš koreguojant skilimą atskaitinis laikas turi būti naudotojo vietos laiku.

3 lentelė. „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		Tinka naudoti iki
	Pagaminimo data		Dėmesio: sudėtyje yra radioaktyviųjų medžiagų		Šia puse į viršų
	Serijos numeris		Gaminio nuorodos kodas		Laikyti atokiau nuo saulės šviesos
	Sterilumo barjero indikacija		Sterilu, naudoti aseptiniai apdorojimo būdai		Laikyti sausoje vietoje
	Medicinos priemonės indikacija		Unikalus prietaiso identifikatorius		Nenaudoti, jei pakuotė buvo pažeista ar atidaryta
	Atitinka Europos standartus		Europos kalibravimo laikas (UTC – suderintasis pasaulinis laikas)		Vertikalaus krovimo riba yra trys dėžės
	Naudoti tik vienam pacientui		Nuplėšiamosios etiketės abiejose pusėse		Trapus turinys
	Žr. naudojimo instrukcijas		Sąlyginai saugu MR aplinkoje		



## 1. PRODUCTBESCHRIJVING

QuiremSpheres™ bestaat uit microsferen van poly-L-lactinezuur (PLLA) die holmium-166 bevatten in een suspensiebuffer van 2 ml. Deze microsferen 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. Daarnaast straalt holmium-166 primaire gamma fotonen uit met een energie van 81 KeV (6,7%). De halveringstijd van holmium-166 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 microsfeer ongeveer 200-400 Bq. QuiremSpheres™ zijn een permanent implantaat.

QuiremSpheres™ worden via een microkatheter toegediend in de leverslagader. QuiremSpheres™ worden ongelijkmatig in de lever gedistribueerd. Dit is vooral het gevolg van verschillen in de doorstroming van de leverslagader naar de tumor(en) en niet-tumorweefsel in de lever, de verhouding van vasculariteit tussen tumor- en niet-tumorweefsel in de lever, en de grootte van de tumor. QuiremSpheres™ kunnen *in vivo* worden gevisualiseerd met MRI en/of SPECT.

## 2. BEOOGD DOEL

QuiremSpheres™ zijn bedoeld voor implantatie in levertumoren door toediening via de leverslagader voor de behandeling van patiënten met niet-reseceerbare levertumoren.

## 3. BEOOGD GEBRUIKER

De beoogde gebruikers van de QuiremSpheres™ omvatten specialisten in nucleaire geneeskunde en specialisten in interventionele radiologie.

Alleen beoogde gebruikers en andere klinische medewerkers die het QuiremSpheres™-trainingsprogramma hebben voltooid, mogen QuiremSpheres™ holmium-166 microsferen bestellen, hanteren en/of implanteren.

## 4. INDICATIES VOOR GEBRUIK

QuiremSpheres™ is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met niet-reseceerbare levertumoren.

## 5. KLINISCH VOORDEEL

Op basis van de beschikbare klinische gegevens van QuiremSpheres™ worden de volgende voordelen geïdentificeerd:

- Ziektebestrijding van niet-reseceerbare levertumoren, resulterend in progressievrije en totale overleving in overeenstemming met de laatste stand van de techniek (patiëntvoordeel).
- Goed verdragen behandeling bij de beoogde patiëntenpopulatie (patiëntvoordeel).
- Een behandeling met beperkte duur van bijwerkingen (patiëntvoordeel).
- Symptomatische verlichting bij patiënten van symptomen die voortkomen uit de tumor (patiëntvoordeel).
- Verificatie na behandeling via SPECT en MRI (gebruikersvoordeel).

## 6. SAMENVATTING VAN DE VEILIGHEID EN KLINISCHE PRESTATIES

Ga voor de samenvatting van de veiligheid en klinische prestaties ('safety and clinical performance' of SSCP) naar <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> (BASIC UDI-DI: 8719266QS-V001ZV).

## 7. CONTRA-INDICATIES

QuiremSpheres™ zijn gecontra-indiceerd bij:

- patiënten met een voorspelde longdosis van meer dan 30 Gy in één behandeling;
- patiënten met een significant afwijkende synthetische capaciteit en excretie in hun leverfunctietests;
- patiënten die eerder externe stralingstherapie voor de lever hebben gekregen;
- patiënten met volledige trombose van de belangrijkste leverpoortader;
- patiënten met een niet-corrigeerbare extrahepatische afzetting van een surrogaatmarker; Afzetting van activiteit in het ligamentum falciforme, lymfeknopen bij de poortader en de galblaas is acceptabel.
- patiënten met onvoldoende nierfunctie;
- patiënten die zwanger zijn;
- kinderen (< 18 jaar).

## 8. BIJWERKINGEN

Op basis van de voltooide klinische onderzoeken werd het volgende bijwerkingenprofiel voor QuiremSpheres™ vastgesteld:

- Voorvallen van graad 1 en 2 die werden waargenomen na SIRT met QuiremSpheres™ bij > 10% van de patiënten zijn: misselijkheid, buikpijn, vermoeidheid, rugpijn, braken, oedeem in ledematen, paroxysmale atriale tachycardie, dyspneu, allergische reactie op contrastmiddel, ascites, koorts, duizeligheid.
- Voorvallen van graad 3, 4 en 5 die werden waargenomen na SIRT met QuiremSpheres™ bij > 1-10% van de patiënten zijn: leverfalen, misselijkheid, vermoeidheid, ascites, bloeding in het bovenste deel van het maagdkanaal, pijn

op de borst, bloedingen uit slokdarmvarices en maagzweren. Voorvallen van graad 3, 4 en 5 waargenomen bij > 10% van de patiënten zijn: buikpijn.

- Laboratoriumvoorvallen van graad 1 en 2 die werden waargenomen na SIRT met QuiremSpheres™ bij > 10% van de patiënten zijn: verhoogde  $\gamma$ -glutamyltransferase, lymfocytopenie, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde alkalische fosfatase, hyperglykemie, verhoogde totale bilirubine, verhoogde alanineaminotransferase, hyponatriëmie, anemie/hemoglobine, trombocytopenie, verlaagde albumine, verhoogde lactaatdehydrogenase, leukopenie, verhoogde ammoniak, verhoogde INR, verhoogde creatinine, hypokaliëmie, erythrocyten, verlengde APTT.
- Laboratoriumvoorvallen van graad 3 en 4 die werden waargenomen na SIRT met QuiremSpheres™ bij > 1-10% van de patiënten zijn: verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde alkalische fosfatase, hyperglykemie, verhoogde totale bilirubine, verhoogde alanineaminotransferase, hyponatriëmie, anemie/hemoglobine, trombocytopenie, verlaagde albumine, verhoogde lactaatdehydrogenase.
- Laboratoriumvoorvallen van graad 3 en 4 die werden waargenomen na SIRT met QuiremSpheres™ bij > 10% van de patiënten zijn: verhoogde  $\gamma$ -glutamyltransferase, lymfocytopenie.

#### Mogelijke ernstige bijwerkingen ten gevolge van sterke straling:

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

#### 9. WAARSCHUWINGEN

Er zijn geen waarschuwingen geïdentificeerd.

#### 10. VOORZORGSMAATREGELEN

Wij vragen uw aandacht voor de volgende voorzorgsmaatregelen:

- Overmatige straling van het normale leverparenchym kan leiden tot door radio-embolisatie geïnduceerde leverziekte (REILD), ook wel stralingshepatitis genoemd.
- Dit product is radioactief. Bij de omgang met dit hulpmiddel moeten plaatselijk geldende richtlijnen worden aangehouden.

#### 11. CHEMISCHE SAMENSTELLING

De microsferen bevatten poly (L-lactinezuur), acetylaceton en holmiumchloride. De waterige suspensiebuffer bevat natriumdihydrogenfosfaat, dinatriumwaterstoffosfaat, poloxameer 188 en water voor injectie.

#### 12. VOORBEREIDING

##### 12.1. SELECTIE VAN PATIËNTEN EN ONDERZOEKEN VOORAFGAANDE AAN DE BEHANDELING

Alleen patiënten met niet-reseceerbare levertumoren kunnen in aanmerking komen voor behandeling met QuiremSpheres™. De selectie van patiënten voor behandeling met QuiremSpheres™ vereist een medisch oordeel dat behandeling van de levertumor(en) voordeel voor de patiënt oplevert en dat de tumor(en) niet-reseceerbaar is/zijn.

Het wordt aanbevolen de volgende patiëntonderzoeken vóór de behandeling uit te voeren:

- Een leverangiogram om de arteriële anatomie van de lever vast te stellen.
- Serologische tests van de leverfunctie om te bepalen in hoeverre de leverfunctie is aangetast.
- Een nierfunctietest om de nierfunctie te bepalen.
- Een nucleaire geneeskundige scan van een toedienende surrogaatmarker om de longdosis, intrahepatische dosis en eventuele extrahepatische afzetting als gevolg van de QuiremSpheres™-behandeling te voorspellen.
  - Als surrogaatmarker kunnen QuiremScout™ holmium-166 microsferen of technetium-99m MAA via een katheter in de leverslagader worden geïnjecteerd.
  - Om de voorspellende waarde voor deze test te optimaliseren, wordt aanbevolen om tijdens de injectie van een van beide surrogaatmarkers de kathetertip op dezelfde anatomische positie te plaatsen als waar QuiremSpheres™ wordt toegediend.
  - Plaats de kathetertip niet te dicht bij een bifurcatie of de arteriële wand, aangezien dit de voorspellende waarde van de surrogaatmarker kan beperken.

*! Opmerking ! De patiënt moet hersteld zijn van eventuele zware chirurgische ingrepen voordat deze met QuiremSpheres™ wordt behandeld.*

*! Opmerking ! Het potentiële effect van systemische antikankermiddelen op de levervascularisatie en/of een potentieel radiosensibiliserend effect is niet onderzocht in combinatie met QuiremSpheres™.*

*! Opmerking ! Het is niet bewezen dat dit product veilig en effectief is voor moeders die borstvoeding geven.*

## 12.2. DOSISPLANNING

Als algemeen beginsel wordt de hoeveelheid QuiremSpheres™ radioactiviteit  $A$  [MBq] voor het bereiken van een geabsorbeerde stralingsdosis  $D$  [Gy] in een weefsel met massa  $M$  [kg] bepaald met de volgende formule:

$$A[\text{MBq}] = D[\text{Gy}] \times M[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}] \quad [1]$$

waarbij  $M$  [kg] wordt bepaald door het volume  $V$  [L] en de dichtheid  $\rho$  [kg/L] van het weefsel op de volgende wijze wordt bepaald:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times \rho [\text{kg/L}] \quad [2]$$

De dichtheid  $\rho$  [kg/L] die kan worden gebruikt voor de bepaling van  $M$  [kg] van leverweefsel (zowel normaal als tumorachtig) is 1,06 kg/l.

De radioactiviteit die moet worden toegediend voor een behandeling van de patiënt kan worden berekend op basis van het te behandelen levervolume (paragraaf 5.2.2.) of op basis van een simulatie van de dosis met behulp van een surrogaatmarker (paragraaf 5.2.3.).

### 12.2.1. AANBEVELINGEN VOOR DOSISPLANNING

Voor het plannen van de dosis geldt het volgende:

- 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 stralingsdosis naar dat behandelvolume groter zijn dan 60 Gy. De gemiddelde geabsorbeerde dosis naar de hele lever moet nog worden geëvalueerd en de aanbevolen gemiddelde geabsorbeerde dosis van 60 Gy is nog steeds van toepassing.

**! Voorzorgsmaatregel !** *Overmatige straling van het normale leverparenchym kan leiden tot door radio-embolisatie geïnduceerde leverziekte (REILD), ook wel stralingshepatitis genoemd.*

*! Opmerking !* *Overmatig shunten naar de longen kan leiden tot stralingspneumonitis.*

*! Opmerking !* *Onbedoelde toediening van QuiremSpheres™ aan de galblaas, het maag-darmkanaal of de alveeskluis kan acute gastritis, ulceratie van het maag-darmkanaal, acute pancreatitis of acute cholecystitis veroorzaken.*

### 12.2.2. BEREKENING ACTIVITEIT OP BASIS VAN LEVERVOLUME

Deze methode gebruikt uitsluitend het levervolume waarin QuiremSpheres™ worden geïnjecteerd als input voor de berekening van de vereiste activiteit die nodig is om een bepaalde dosis op het leverweefsel te bereiken volgens formule [1] en [2]. Het volume  $V$  wordt gemeten op basis van medische beeldvormingsgegevens en wordt gebruikt om de massa  $M$  van leverweefsel te bepalen.

Vanwege de ongelijkmatige verspreiding van QuiremSpheres™ over leverweefsel met en zonder tumoren kan worden verwacht dat een proportioneel hogere geabsorbeerde stralingsdosis aan het tumorweefsel wordt afgegeven. Niettemin wordt aanbevolen de intrahepatische distributie te onderzoeken als onderdeel van de voorbereiding (work-up) met een surrogaatmarker.

### 12.2.3. BEREKENING VAN DE ACTIVITEIT OP BASIS VAN DOSISSIMULATIE MET BEHULP VAN EEN SURROGAATMARKER

Deze methode gebruikt een surrogaatmarker om de verwachte geabsorbeerde stralingsdosis te simuleren voor een bepaalde behandelingsactiviteit in tumorweefsel en normaal leverweefsel. Als vervangende marker kunnen QuiremScout™ holmium-166 microsferen of technetium-99m MAA worden gebruikt. De verdeling van beide surrogaatmarkers wordt beoordeeld aan de hand van SPECT(-CT)-beeldvorming op basis waarvan de fractie  $F$  van de totale activiteit in een concentratievolume ( $VOI$ ) wordt bepaald volgens:

$$F = \frac{\text{Counts}_{VOI}}{\text{Counts}_{\text{Total Volume}}} \quad [3]$$

Waarbij *aantal* betrekking heeft op de SPECT-tellingen gemeten binnen de overeenkomstige volumes en het *totale volume* verwijst naar het totale levervolume waarop de QuiremSpheres™-activiteit naar verwachting zal worden toegediend. Als een longshunt wordt gedetecteerd, omvat het *totale volume* ook het longvolume. De activiteit die nodig is om een geabsorbeerde dosis  $D$  [Gy] in een VOI te bereiken, wordt vervolgens op basis van formule [4] op de volgende wijze berekend:

$$A = \frac{D_{VOI}[\text{Gy}] \times M_{VOI}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]}{F} \quad [4]$$

Met  $M_{VOI}$  berekend volgens formule [2]. Het volume  $V$  wordt gemeten op basis van medische beeldvormingsgegevens en wordt gebruikt om de massa  $M$  van weefsel in de VOI te bepalen voor zowel het normale leverweefsel als het tumorweefsel.

### 12.3. VOORSPELLING VAN DE LONGDOSIS MET BEHULP VAN EEN SURROGAATMARKER

Een surrogaatmarker kan worden gebruikt om de verwachte geabsorbeerde stralingsdosis in de longen te simuleren voor een bepaalde behandelingsactiviteit. Als vervangende marker kunnen QuiremScout™ holmium-166 microsferen of technetium-99m MAA worden gebruikt. De verdeling van beide surrogaatmarkers kan worden beoordeeld met behulp van SPECT(-CT)-beeldvorming of planaire scintigrafie op basis waarvan het percentage longshunting  $L$  [%] wordt berekend met behulp van de volgende formule:

$$L [\%] = \frac{\text{counts of total lung}}{\text{counts of total lung} + \text{counts of liver}} \times 100 \quad [5]$$

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

De geabsorbeerde straling aan de long kan worden voorspeld op basis van de gemeten longshunt  $L$  [%], de hoeveelheid holmium-166 activiteit  $A$  [MBq] die moet worden toegediend en de massa van de longen  $M_{lung}$  [kg] met behulp van de volgende formule:

$$D_{lung} \text{ [Gy]} = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{lung}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/l}]} \quad [6]$$

De massa van longweefsel  $M_{lung}$  [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.

### 13. GEBRUIKSAANWIJZING

#### 13.1. PRESENTATIE EN OPSLAG

De voorbereidingen kunnen worden uitgevoerd in een ziekenhuisfaciliteit voor het werken met radioactief materiaal (bijv. een laboratorium voor nucleaire geneeskunde) of in een ziekenhuisfaciliteit (bijv. een angiografieruimte) die is goedgekeurd voor de QuiremSpheres™- en/of QuiremScout™-toedieningsprocedure.

***! Voorzorgsmaatregel ! Het product is radioactief. Bij de omgang met dit hulpmiddel moeten plaatselijk geldende richtlijnen worden aangehouden.***

QuiremSpheres™-microsferen worden geleverd in suspensie met een patiëntspecifieke activiteit in maximaal drie gesloten V-flacons. Details over de kalibratiedatum, activiteit bij de kalibratie en uiterste gebruiksdatum worden vermeld op de verpakkingsetiketten. QuiremSpheres™ worden steriel geleverd en zijn bedoeld voor eenmalig gebruik bij één patiënt. 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).

- ! Opmerking !* Controleer de verpakking bij ontvangst van QuiremSpheres™ onmiddellijk op eventuele beschadiging. Gebruik dit product niet als de V-flacon of de verpakking is beschadigd.
- ! Opmerking !* QuiremSpheres™ is uitsluitend bedoeld voor gebruik bij één patiënt.
- ! Opmerking !* Gebruik het product niet na de uiterste gebruiksdatum en -tijd, zoals aangegeven op het etiket van het product.
- ! Opmerking !* Controleer vóór gebruik van QuiremSpheres™ de activiteit van de ontvangen flacon(s) met behulp van een dosiskalibrator die gekalibreerd is voor het meten van holmium-166.

#### 13.2. INTERACTIES MET HULPMIDDELEN EN ACCESSOIRES

Gebruik de QuiremSpheres™-toedieningsset (QS-D001) voor het overbrengen van QuiremSpheres™ van de V-flacon voor de patiënt naar de patiëntkatheter.

Gebruik de QuiremSpheres™-klientenset (QS-C001) als middel ter bescherming tegen onbedoelde straling tijdens de toedieningsprocedure van QuiremSpheres™.

Het is raadzaam om een microkatheter met een binnendiameter van ten minste 0,65 mm te gebruiken. Als een katheter met een kleinere binnendiameter wordt gebruikt, wordt tijdens het toedieningsproces een lagere stroomsnelheid verwacht. Een lagere stroomsnelheid:

- zal leiden tot een snellere stijging van het vloeistofniveau in de V-flacon, wat langer duurt om te normaliseren. Laat daarom voldoende tijd vrij tussen toedieningscycli om het vloeistofniveau in het V-flacon te laten normaliseren;
- kan leiden tot een verhoogde retentie van microsferen in de QuiremSpheres™-toedieningsset en de microkatheter.

- ! Opmerking !* Als niet voldoende tijd tussen toedieningscycli wordt aangehouden om het vloeistofniveau in het V-flacon te normaliseren, kan dit leiden tot overmatige druk in het V-flacon, wat uiteindelijk tot septumlekkage en drukverlies leidt.

#### 13.3. PLAATSING VAN DE KATHETER MET BEHULP VAN RADIOLOGIE

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.

Breng met standaardtechnieken de microkatheter aan in de leverslagader (arteria hepatica communis, rechts, links of een van de andere vertakkingen naar de lever). De interventieradioloog moet bekend zijn met de frequente arteriële variaties in de bloedtoevoer naar de lever en van de lever naar de omliggende organen. Alles moet in het werk worden gesteld om de microsferen toe te dienen in de leverslagaders zodat de straling uitsluitend aan het doelgebied in de lever wordt toegediend. Als de tumoren beperkt zijn tot één kwab of (sub)segment van de lever, dan kan de katheter selectief worden ingebracht in de slagader die aflevert aan de doelkwab of het (sub)segment, waardoor gezond leverweefsel wordt gespaard.

#### 13.4. TOEDIENING VAN QUIREMSPHERES™

Toediening van QuiremSpheres™ moet worden uitgevoerd in een ziekenhuisinstelling (bijv. een angiografieruimte) die is goedgekeurd voor de toedieningsprocedure van QuiremSpheres™ holmium-166 microsferen.

Raadpleeg voor een uitgebreide en geïllustreerde beschrijving van de voorbereiding en uitvoering van de QuiremSpheres™-toedieningsprocedure de Handmatige toedieningsprocedure (LC-80072) en de gebruiksaanwijzing van de QuiremSpheres™-toedieningsset (LC-80076). Deze instructies moeten vóór gebruik volledig worden gelezen en begrepen.

De volgende aanbevelingen gelden voor de toediening van QuiremSpheres™

- Toediening van QuiremSpheres™ in de leverslagader moet langzaam (0,1 ml per druk per seconde) worden uitgevoerd met behulp van zoutoplossing (0,9% NaCl). Snelle toediening kan reflux veroorzaken.
- De katheter moet tijdens de toediening met regelmatige tussenpozen worden gespoeld met een fysiologische zoutoplossing (0,9% NaCl) om blokkering te voorkomen.
- Voer een routinecontrole van de punt van de katheter uit om te zorgen dat deze op de geplande positie blijft tijdens de toedieningsprocedure.
- Controleer de stase van de bloedstroom en een mogelijke terugstroming van microsferen door tussentijdse toediening van contrastmiddel om een ongewenste toediening van microsferen te voorkomen.

### 13.5. RADIOACTIEF AFVAL AFVOEREN

De QuiremSpheres™ V-flacon, QuiremSpheres™-toedieningsset, (micro)katheters en andere hulpmiddelen voor eenmalig gebruik bevatten kleine resthoeveelheden microsferen en vereisen speciale controle wegens radioactieve straling. Deze items moeten worden afgevoerd volgens de plaatselijk geldende procedures. Dit kan betekenen dat ze bewaard moeten worden voor verval totdat ze kunnen worden afgevoerd via het gebruikelijke afvalstelsel van de instelling. Alle OK-kleding en chirurgische hulpmiddelen moeten aan het einde van iedere procedure worden gecontroleerd. Verontreinigde items moeten worden verpakt, gelabeld en geretourneerd naar de afdeling voor medische fysica of een andere aangewezen afdeling voor verval totdat het veilig is om deze te wassen of weg te gooien.

### 13.6. ONDERZOEKEN NA DE BEHANDELING

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 microsferen in de lever en de afzetting buiten de lever te beoordelen.

### 14. VEILIGHEID BIJ MAGNETISCHE-RESONANTIEBEELDVORMING (MRI)

Niet-klinische tests hebben aangetoond dat de Holmium-166 microsferen van QuiremSpheres™ MR voorwaardelijk zijn. Een patiënt met dit hulpmiddel kan veilig worden gescand onder de voorwaarden zoals weergegeven in tabel 1. Het niet voldoen aan deze voorwaarden kan resulteren in letsel voor de patiënt. Aanvullende informatie over MRI-veiligheid kan worden opgevraagd via [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com).

Tabel 1 – Voorwaarden voor MR scannen



#### MRI-voorwaardelijk

Parameter	Gebruiksvoorwaarde/informatie
Sterkte van statisch magnetisch veld ( $B_0$ )	1,5 T, 3 T
Oriëntatie van statisch magnetisch veld ( $B_0$ )	Horizontaal, cilindrische boring
Maximale gradiënt van het ruimtelijke veld (SFG)	9 T/m (900 gauss/cm)
RF-polarisatie	Circulair gepolariseerd (CP)
RF-zendspoel	Elke RF-zendspoel kan worden gebruikt.
RF-ontvangstspool	Elke RF-ontvangstspool kan worden gebruikt.
Bedieningsmodi of beperkingen MR-systeem (RF)	Normale bedieningsmodus
Maximaal lichaams-SAR	2 W/kg (normale bedieningsmodus)
Maximaal hoofd-SAR	3,2 W/kg (normale bedieningsmodus)
$B1^+_{rms}$	Geen maximale $B1^+_{rms}$
Scanduur	Gemiddeld lichaams-SAR van 2 W/kg gedurende 60 minuten of continue RF (een seriële of opeenvolgende reeks/scan zonder onderbrekingen) gevolgd door een afkoelperiode van 15 minuten.
MR-beeldartefacten	De aanwezigheid van dit implantaat kan beeldartefacten produceren. Enige aanpassing van de scanparameters kan nodig zijn om de artefacten te compenseren.

### 15. INCIDENTEN MELDEN

Als zich een incident voordoet met betrekking tot QuiremSpheres™, dan moet dit incident worden gemeld bij Quirem Medical B.V.: [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com). Als zich een *ernstig* incident met betrekking tot QuiremSpheres™ voordoet, dan moet dit incident worden gemeld aan Quirem Medical B.V. en de bevoegde instantie van de lidstaat waar de gebruiker of patiënt is gevestigd.

### 16. 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 opgevolgd wat betreft de voorbereiding, toediening van microsferen, afvoer van afval en verzorging na de implantatie.

Er moet ten allen tijde rekening worden gehouden met de principes voor stralingshygiëne. Dit betekent, kortom, dat de blootstellingsdosis voor personeel van de kliniek, verplegend personeel en onbedoelde blootstelling aan de patiënt 'zo laag als redelijkerwijs mogelijk' 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 geschikte maatregelen voor afscherming

Contact vermijden met urine en gal van patiënten die SIRT hebben ondergaan (in verzamelzakken en wondverband) kan het risico van blootstelling aan straling voor personen tot een minimum beperken, met name tijdens de eerste 24 uur na de implantatie.

In geval van een (vermoedelijke) radioactieve verontreiniging van personeel, apparatuur of de behandelruimte:

- Bepaal de mate van radioactieve verontreiniging door de emissie van gamma fotonen van holmium-166 te meten met een geschikte hand-stralingsdetector.
- Volg de geldende plaatselijke richtlijnen voor reiniging of quarantaine van de verontreinigde oppervlakken.



## BIJLAGE I - METING VAN BLOOTSTELLING NA IMPLANTATIE

Doses zijn gemeten op 1,0 m afstand van de buik van patiënten (n=3) bij wie microsferen met actief holmium-166 waren geïmplant, 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 – Dosistempo's op 1,0 m afstand van behandelde patiënten bij t = 0, 6, 24 en 48 uur na de behandeling.**

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

## BIJLAGE II – CORRECTIE VOOR VERVAL




















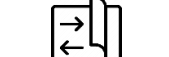



De fysieke halveringstijd van holmium-166 is 26,8 uur. Als u de activiteit van QuiremSpheres™ wilt berekenen op enig moment na het referentietijdstip, vermenigvuldigt u de referentieactiviteit met de betreffende vervalfactor in tabel 3.

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

**Tabel 3 – Vervalfactoren van QuiremSpheres™**

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		Temperatuurbereik		Uiterste gebruiksdatum
	Fabricagedatum		Pas op, bevat radioactief materiaal		Deze kant naar boven richten
	Serienummer		Referentiecode product		Uit het zonlicht houden
	Indicatie steriele barrière		Gesteriliseerd met aseptische verwerkingstechnieken		Droog houden
	Indicatie medisch hulpmiddel		Unieke apparaat-ID		Niet gebruiken als de verpakking beschadigd of geopend is
	Europese conformiteit		Europese kalibratietijd UTC		Stapellimiet is drie dozen
	Uitsluitend voor gebruik bij één patiënt		Losse labels aan beide zijden		Breekbare inhoud
	Lees de gebruiksaanwijzing		MRI-voorwaardelijk		

NO

LC-80043 [09] (NO), utstedelsesdato: 2024-10-18, dato for CE-utstedelse: 2023-04-04

QuiremSpheres™  
CE 0344



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

## 1. UTSTYRSBESKRIVELSE

QuiremSpheres™ består av poly-L-melkesyre (PLLA)-mikrokuler som inneholder holmium-166 i en 2 mL-bufferløsning. Mikrokulene har en gjennomsnittlig diameter på 25–35 mikrometer. Holmium-166 er en høyenergi-betaemitterende isotop for terapeutisk bruk. Betapartiklenes maksimale energi er 1,85 MeV (50,0 %) og 1,77 MeV (48,7 %). Maksimum rekkevidde av de emitterte betapartiklene i vev er 8,7 mm med et gjennomsnitt på 2,5 mm. I tillegg sender holmium-166 ut primære gammafotoner med en energi på 81 KeV (6,7 %). Halveringstiden til holmium-166 er 26,8 timer, noe som betyr at mer enn 90 % av strålingen leveres innen de første 4 dagene etter administrering. Ved planlagt behandlingstidspunkt er aktiviteten per mikrokule ca. 200–400 Bq. QuiremSpheres™ er et permanent implantat.

QuiremSpheres™ administreres i leverarterien via et mikro-kateter. QuiremSpheres™ vil distribueres ujevnt i leveren. Dette skyldes hovedsakelig forskjeller i leverarteriell strømning til tumor(er) og ikke-tumorlevervev, forholdet i vaskularitet mellom tumor og ikke-tumorlevervev, og tumorstørrelse. QuiremSpheres™ kan visualiseres in vivo med MR og/eller SPECT.

## 2. TILTENKT FORMÅL

QuiremSpheres™ er ment for implantasjon i levertumorer ved levering via leverarterien for behandling av pasienter med ikke-opererbare levertumorer.

## 3. TILTENKT BRUKER

Den tiltenkte brukeren av QuiremSpheres™ inkluderer fagfolk innen nukleærmedisin og intervensjonsradiologi.

Kun tiltenkte brukere og annet klinisk personell som har fullført QuiremSpheres™-opplæringsprogrammet er autorisert til å bestille, håndtere og/eller implantere QuiremSpheres™ Holmium-166-mikrokuler.

## 4. BRUKSINDIKASJONER

QuiremSpheres™ er indisert for behandling av pasienter med ikke-opererbare levertumorer.

## 5. KLINISK FORDEL

Basert på tilgjengelige kliniske data for QuiremSpheres™, er følgende fordeler identifisert:

- Sykdomskontroll av ikke-opererbare levertumorer, noe som resulterer i progresjonsfri og total overlevelse i tråd med nåværende teknologiske utviklingstrinn (pasientfordel).
- Godt tolerert behandling i den tiltenkte pasientpopulasjonen (pasientfordel).
- Behandling med begrenset varighet av bivirkninger (pasientfordel).
- Symptomatisk lindring hos pasienter med symptomer som stammer fra svulsten (pasientfordel).
- Etterbehandlingsverifisering gjennom SPECT og MR (brukerfordel).

## 6. SAMMENDRAG AV SIKKERHET OG KLINISK YTELSE

For sammendrag av sikkerhet og klinisk ytelse (SSCP), vennligst besøk <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> (GRUNNLEGGENDE UDI-DI: 8719266QS-V001ZV).

## 7. KONTRAIKASJONER

QuiremSpheres™ er kontraindisert hos:

- pasienter som har en forventet lungedose som overstiger 30 Gy i en enkelt behandling.
- pasienter som har signifikante unormale syntetiserende og utskillende leverfunksjonstester (LFT-er);
- pasienter som tidligere har hatt ekstern strålebehandling av leveren.
- pasienter som har fullstendig hovedportvenetrombose.
- pasienter som har ukorrigerbar ekstrahepatisk avsetning av en surrogatmarkør. Avsetning av radioaktivitet i ligamentum falciforme, portallymfknutene og galleblæren er akseptert.
- pasienter som har utilstrekkelig nyrefunksjon.
- pasienter som er gravide.
- barn (<18 år).

## 8. BIVIRKNINGER

Basert på de fullførte kliniske studiene ble følgende bivirkningsprofil for QuiremSpheres™ etablert:

- Grad 1, 2-hendelser som ble observert etter SIRT med QuiremSpheres™ hos >10 % av pasientene er: kvalme, magesmerter, fatigue, ryggmerter, oppkast, ødem i lemmer, paroksysmal supraventrikulær takykardi, dyspné, allergisk (kontrastmiddel-)reaksjon, ascites, feber, svimmelhet.
- Grad 3, 4, 5-hendelser som ble observert etter SIRT med QuiremSpheres™ hos >1-10 % av pasientene er: leversvikt, kvalme, fatigue, ascites, øvre gastrointestinale blødninger, thoraxmerter, blødende øsofagusvaricer og magesår. Grad 3,4,5-hendelser observert hos >10 % av pasientene er: magesmerter.
- Grad 1, 2-laboratoriehendelser som ble observert etter SIRT med QuiremSpheres™ hos >10 % av pasientene er: gamma-glutamyltransferaseøkning, lymfocytopeni, aspartat-aminotransferaseøkning, alkalisk fosfataseøkning,

hyperglykemi, total bilirubinøkning, alanin-aminotransferaseøkning, hyponatremi, anemi/hemoglobin, trombocytopeni, albuminreduksjon, laktatdehydrogenaseøkning, leukopeni, ammoniakkøkning, økt INR, kreatininøkning, hypokalemi, erytrocyter, forlenget APTT.

- Grad 3, 4-laboratoriehendelser som ble observert etter SIRT med QuiremSpheres™ hos >1–10 % av pasientene er: aspartat-aminotransferaseøkning, alkalisk fosfataseøkning, hyperglykemi, total bilirubinøkning, alanin-aminotransferaseøkning, hyponatremi, anemi/hemoglobin, trombocytopeni, albuminreduksjon, laktatdehydrogenaseøkning.
- Grad 3, 4-laboratoriehendelser som ble observert etter SIRT med QuiremSpheres™ hos >10 % av pasientene er: gamma-glutamyltransferaseøkning, lymfocytopeni.

#### Potensielle alvorlige bivirkninger på grunn av høy stråling:

- **Akutt pankreatitt** ---- forårsaker umiddelbare alvorlige magesmerter. Verifiser ved SPECT-undersøkelse av magen og test for amylase i serum.
- **Akutt gastritt** ---- forårsaker magesmerter. Verifiser ved standardmetoder for å diagnostisere magesår.
- **Akutt kolecystitt** ---- forårsaker betydelige øvre magesmerter og kan kreve kolecystektomi for lindring. Verifiser ved hjelp av passende bildeundersøkelser.
- **Andre sårdannelse i mage-tarmkanalen (GI)** ---- forårsaker magesmerter. Verifiser ved standardmetoder for å diagnostisere sårdannelse.
- **Strålingshepatitt (REILD)** ---- forårsaker uforklarlig progressiv forverring av leverfunksjonen. Verifiser med transkutan kjernebiopsi av leveren.
- **Strålingspneumonitt** ---- forårsaker overdreven ikke-produktiv hoste. Verifiser ved hjelp av røntgen- eller HR-lunge-CT-bevis på pneumonitt.

#### 9. ADVARSLER

Ingen advarsler ble identifisert.

#### 10. FORHOLDSREGLER

Følgende forholdsregler gjøres oppmerksom på:

- Overdreven stråling til det normale leverparenkymet kan resultere i radioemboliseringsindusert leversykdom (REILD), også kjent som strålingshepatitt.
- Dette produktet er radioaktivt. Lokale forskrifter må følges når du håndterer dette produktet.

#### 11. KJEMISK OPPBYGNING

Mikrokulene inneholder poly-(L-melkesyre), acetylaceton og holmiumklorid. Den vandige bufferløsningen inneholder natriumdihydrogenfosfat, dinatriumhydrogenfosfat, poloksamer 188 og vann til injeksjon.

#### 12. KLARGJØRING

##### 12.1. PASIENTVALG OG FORBEHANDLINGSSTESTER

Bare pasienter med ikke-opererbare levertumorer kan vurderes for behandling med QuiremSpheres™. Pasientvalg for behandling med QuiremSpheres™ krever en medisinsk vurdering om at behandling av svulster i leveren vil resultere i pasientfordeler og at svulsten/svulstene er ikke-opererbare.

Det anbefales at følgende pasienttester utføres før behandling:

- Angiografi av leveren for å etablere arteriell anatomi av leveren.
- Serologiske tester av leverfunksjon for å bestemme omfanget av leverfunksjonsskader.
- En nyrefunksjonstest for å bestemme omfanget av nyrefunksjonen.
- En nukleærmedisinsk skanning av en administrert surrogatmarkør for å forutsi lungedose, intrahepatisk dose og eventuell ekstrahepatisk avsetning fra QuiremSpheres™-behandlingen.
  - Som en surrogatmarkør kan QuiremScout™ Holmium-166-mikrokuler eller Technetium-99m MAA injiseres via et kateter i leverarterien.
  - For å optimalisere den prediktive verdien for denne testen, anbefales det at kateterspissen under injeksjonen av en av surrogatmarkørene plasseres i nøyaktig samme anatomiske posisjon som QuiremSpheres™ skal administreres fra.
  - Ikke plasser kateterspissen for nær en forgrening eller arterieveggen, da dette kan introdusere virvler som begrenser den prediktive verdien til surrogatmarkøren.

*! OBS! Pasienten må være restituert etter alle større kirurgiske operasjoner før behandling med QuiremSpheres™.*

*! OBS! Den potensielle effekten av systemiske antikreftmidler på levervaskularisering og/eller en potensiell radiosensibiliserende effekt har ikke blitt evaluert i kombinasjon med QuiremSpheres™.*

*! OBS! Sikkerheten og effektiviteten til dette produktet hos ammende mødre har ikke blitt fastslått.*

##### 12.2. DOSEPLANLEGGING

Som et generelt prinsipp er mengden QuiremSpheres™ radioaktivitet  $A$  [MBq] for å oppnå en absorbert strålingsdose  $D$  [Gy] i et vev med masse  $M$  [kg] bestemt av følgende formel:

$$A[\text{MBq}] = D[\text{Gy}] \times M[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}] \quad [1]$$

hvor  $M$  [kg] bestemmes av volumet  $V$  [L] og tettheten  $\rho$  [kg/L] av vevet på følgende måte :

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times \rho [\text{kg/L}] \quad [2]$$

Tettheten  $\rho$  [kg/L] som kan brukes for å bestemme  $M$  [kg] av levervev (både normalt og tumorøst) er 1,06 kg/L.

Radioaktiviteten som skal administreres for en pasientbehandling kan beregnes basert på levervolumet som skal behandles (avsnitt 5.2.2.) eller basert på en dosesimulering ved bruk av en surrogatmarkør (avsnitt 5.2.3.).

### 12.2.1. ANBEFALINGER FOR DOSEPLANLEGGING

Følgende gjelder for doseplanlegging:

- Den anbefalte gjennomsnittlige hellever-absorberte dosen er 60 Gy.
- Når bare én lobe eller (under)segment av leveren behandles, kan den planlagte gjennomsnittlige absorberte strålingsdosen til det behandlingsvolumet overstige 60 Gy. Den gjennomsnittlige absorberte dosen til hele leveren bør fortsatt vurderes, og den anbefalte gjennomsnittlige absorberte dosen på 60 Gy gjelder fortsatt.

**! Forholdsregel! Overdreven stråling til det normale leverparenkymet kan resultere i radioemboliseringsindusert leversykdom (REILD), også kjent som strålingshepatitt.**

**! OBS!** Overdreven shunting til lungene kan føre til strålingspneumonitt.

**! OBS!** Utilsiktet tilførsel av QuiremSpheres™ til galleblæren, mage-tarmkanalen eller bukspyttkjertelen kan forårsake akutt gastritt, sårdannelse i GI-kanalen, akutt pankreatitt eller akutt kolecystitt.

### 12.2.2. AKTIVITETSBEREGNING BASERT PÅ LEVERVOLUM

Denne metoden bruker utelukkende levervolumet som QuiremSpheres™ skal injiseres i, som inngangsverdi for å beregne nødvendig aktivitet for å oppnå en viss dose på levervevet i henhold til formel [1] og [2]. Volumet  $V$  måles basert på medisinske bildedata og brukes for å bestemme massen  $M$  av levervev.

På grunn av ujevn fordeling av QuiremSpheres™ til tumorvev og ikke-tumorlevervev, kan det forventes at en proporsjonalt høyere absorbert strålingsdose vil bli levert til tumorvevet. Det anbefales likevel at den intrahepatiske fordelingen studeres som en del av avklaringen ved å bruke en surrogatmarkør.

### 12.2.3. AKTIVITETSBEREGNING BASERT PÅ DOSESIMULERING VED BRUK AV EN SURROGATMARKØR

Denne metoden bruker en surrogatmarkør for å simulere forventet absorbert strålingsdose for en gitt behandlingsaktivitet i tumorvev og normalt levervev. QuiremScout™ Holmium-166 mikrokuler eller Technetium-99m MAA kan brukes som surrogatmarkør. Fordelingen av hver surrogatmarkør vurderes ved SPECT(-CT)-undersøkelse. Basert på dette bestemmes brøkdelen  $F$  av den totale aktiviteten i et interessevolum ( $VOI$ ) slik:

$$F = \frac{\text{Counts}_{VOI}}{\text{Counts}_{Total Volume}} \quad [3]$$

der  $counts$  betegner SPECT-tellinger målt innenfor de tilsvarende volumene, og der  $Total Volume$  betegner det totale levervolumet som QuiremSpheres™-radioaktiviteten er planlagt levert til. Hvis det oppdages en lungeshunt, inkluderer  $Total Volume$  også lungevolumet. Radioaktiviteten som kreves for å oppnå en absorbert dose  $D$  [Gy] i en  $VOI$ , beregnes deretter basert på formel [4] på følgende måte:

$$A = \frac{D_{VOI}[\text{Gy}] \times M_{VOI}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]}{F} \quad [4]$$

der  $M_{VOI}$  er beregnet etter formel [2]. Volumet  $V$  måles basert på medisinske bildedata og brukes til å bestemme massen  $M$  av vev i  $VOI$  for både normalt levervev og tumorvev.

### 12.3. LUNGEDOSEPREDIKSJON VED BRUK AV EN SURROGATMARKØR

En surrogatmarkør kan brukes for å simulere forventet absorbert strålingsdose i lungene for en gitt behandlingsaktivitet. QuiremScout™ Holmium-166 mikrokuler eller Technetium-99m MAA kan brukes som surrogatmarkør. Fordelingen av den ene eller den andre surrogatmarkøren kan vurderes gjennom SPECT(-CT)-undersøkelse eller planar scintigrafi basert på hvilken prosentandel av lungeshunting  $L$  [%] beregnes ved å bruke følgende formel:

$$L [\%] = \frac{\text{counts of total lung}}{\text{counts of total lung} + \text{counts of liver}} \times 100 \quad [5]$$

der  $counts$  betegner SPECT-CT- eller planar scintigrafi-tellinger målt på bilder innenfor de tilsvarende interesseområdene.

Den absorberte strålingsdosen til lungene kan forutsies basert på den målte lungeshuntingen  $L$  [%], mengden holmium-166-aktivitet  $A$  [MBq] som skal administreres, og massen av lungene  $M_{lung}$  [kg] med følgende formel:

$$D_{lung} [\text{Gy}] = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{lung}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]} \quad [6]$$

Lungvevsmassen  $M_{lung}$  [kg] kan beregnes ved bruk av pasientspesifikk lungevestetthet og lungevolum basert på et CT-skann, eller kan estimeres som 1 kg.

## 13. BRUKSANVISNING

### 13.1. PRESENTASJON OG OPPBEVARING

Klargjøring kan enten utføres av en sykehusfunksjon for håndtering av radioaktive materialer (for eksempel et nukleærmedisinsk laboratorium) eller i en sykehusfasilitet (for eksempel et angiografirom) godkjent for administrering av QuiremSpheres™ og/eller QuiremScout™.

**! Forholdsregel! Dette produktet er radioaktivt. Lokale forskrifter må følges når du håndterer dette produktet.**

QuiremSpheres™-mikrokuler leveres i suspensjon med en pasientspesifikk radioaktivitet i opptil tre hetteglass med V-bunn. Detaljer om kalibreringsdatoen, radioaktivitet ved kalibrering og utløpsinformasjon er angitt på pakningsetikettene.

QuiremSpheres™ leveres sterilt og er beregnet på enkeltpasient, engangsbruk. Hvert hetteglass leveres i en blybeholder, pakket i en type A-transportboks. Hetteglasset og dets innhold skal oppbevares i transportbeholderen ved romtemperatur (15–25 °C, 59–77 °F) frem til bruk.

**! OBS!** Ved mottak av QuiremSpheres™ sjekk om pakningen er skadet. Ikke bruk produktet dersom hetteglasset eller pakningen er skadet.

**! OBS!** QuiremSpheres™ er kun til bruk på en enkelt pasient.

**! OBS!** Ikke bruk produktet etter utløpsdatoen og -tiden, som angitt på produktetiketten.

**! OBS!** Før du bruker QuiremSpheres™, verifiser aktiviteten til det/de mottatte hetteglassene ved å bruke en dosekalibrator som er kalibrert for måling av holmium-166.

### 13.2. UTSTYR OG TILBEHØR SOM BRUKES SAMMEN

Bruk QuiremSpheres™ Delivery Set (QS-D001) for overføring av QuiremSpheres™ fra pasientens V-hetteglass til pasientkateteret.

Bruk QuiremSpheres™ Customer Kit (QS-C001) som et hjelpemiddel for å beskytte mot utilsiktet stråling under administrering av QuiremSpheres™.

Vi anbefaler bruk av et mikro-kateter med en indre diameter på minst 0,65 mm. Hvis et kateter med mindre indre diameter brukes, forventes det en lavere strømningshastighet under administreringsprosessen. Lavere strømningshastighet:

- vil føre til raskere økning i væsknivået i V-hetteglasset som tar lengre tid å normalisere. La det derfor gå nok tid mellom administreringssyklusene for at væsknivået i hetteglasset normaliserer seg.
- kan føre til økt retensjon av mikrokuler i QuiremSpheres™ Delivery Set og mikrokateteret.

**! OBS!** Hvis det ikke går nok tid mellom administreringssyklusene for å normalisere væsknivået i hetteglasset, kan det oppstå for høyt trykk i hetteglasset, som til slutt kan føre til septumlekkasje og tap av trykk.

### 13.3. RADIOLOGISK Plassering AV KATETER

For transarteriell implantasjon av QuiremSpheres™ føres et kateter under røntgenveiledning inn via arteria femoralis eller arteria radialis. Dette skal kun utføres av en opplært intervensjonsradiolog.

Plasser et mikrokateter inn i leverarterien (felles, høyre, venstre eller en av de andre grenene til leveren), ved hjelp av standardteknikker. Intervensjonsradiologen må være kjent med de hyppige arterielle variasjonene i blodtilførselen til leveren og fra leveren til de omkringliggende organene. Det skal gjøres ethvert forsøk på å levere mikrokulene inn i leverarteriene på en slik måte at strålingen kun administreres til målområdet i leveren. Hvis tumorene er begrenset til én lobe eller (under)segment av leveren, kan kateteret settes selektivt inn i arterien som forsyner målloben eller (under)segmentet, og dermed spare friskt levervev.

### 13.4. ADMINISTRERING AV QUIREMSPHERES™

Administrering av QuiremSpheres™ skal utføres i en sykehusfasilitet (f.eks. et angiografirom) godkjent for administrering av QuiremSpheres™ Holmium-166-mikrokuler.

For en utvidet og illustrert beskrivelse av klargjøring og utførelse av QuiremSpheres™-administreringsprosedyren, se den manuelle administreringsprosedyren (LC-80072) og bruksanvisningen for QuiremSpheres™ Delivery Set (LC-80076). Disse instruksjonene skal leses og forstås i sin helhet før bruk.

Følgende anbefalinger gjelder for administrering av QuiremSpheres™

- Levering av QuiremSpheres™ til leverarterien må utføres sakte (0,1 ml per trykk per sekund) med saltvann (0,9 % NaCl). Rask levering kan forårsake refluks.
- Under leveringsprosedyren skal kateteret med jevne mellomrom skylles med saltløsning (0,9 % NaCl) for å hindre blokkering.
- Kontroller kateterspissen rutinemessig for å sikre at den forblir i planlagt posisjon gjennom hele administreringsprosedyren.
- Kontroller stase av blodstrøm og potensielle refluks av mikrokuler gjennom periodisk administrering av kontrastmiddel for å forhindre utilsiktet levering av mikrokuler.

### 13.5. KASSERING AV RADIOAKTIVT AVFALL

QuiremSpheres™-hetteglasset, QuiremSpheres™ Delivery Set, (mikro-)katetrene og andre engangsprodukter vil inneholde små restmengder av mikrokuler og krever overvåking av radioaktivitet. Disse elementene skal kasseres i henhold til lokale prosedyrer. Dette kan innebære oppbevaring til nedbrytning før kassering gjennom det vanlige sykehusavfallssystemet. Alle operasjonsfrakker

og kirurgisk utstyr må overvåkes ved slutten av hver prosedyre. Forurensede elementer skal pakkes, merkes og returneres til avdelingen for medisinsk fysikk eller annet område som er bestemt for nedbrytning, til det er trygt for vasking eller kassering.

### 13.6. ETTERBEHANDLINGSTESTER

Det anbefales å utføre en etterbehandlings-SPECT/CT-skanning av øvre mageregion for å undersøke intrahepatisk fordeling og ekstrahepatisk avsetning av de administrerte mikrokulene.

### 14. MAGNETISK RESONANSTOMOGRAFISIKKERHET

Ikke-klinisk testing har vist at Holmium-166 Microspheres av QuiremSpheres™ er MR-betinget. En pasient med denne enheten kan trygt skannes under forholdene vist i tabell 1. Unnlattelse av å følge disse betingelsene kan føre til skade på pasienten. Ytterligere MR-sikkerhetsinformasjon kan bes om via [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com).

Tabell 1 – MR-skanningsforhold



MR-betinget

Parameter	Betingelse for bruk/informasjon
Statisk magnetfeltstyrke ( $B_0$ )	1,5 T, 3 T
Statisk magnetfelt ( $B_0$ )-orientering	Horisontal, sylindrisk boring
Maksimal spatial feltgradient (SFG)	9 T/m (900 gauss/cm)
RF-polarisering	Sirkulær polarisert (CP)
RF-sendespole	Enhver RF-sendespole kan brukes.
RF-mottaksspole	Enhver RF-mottaksspole kan brukes.
Driftsmoduser eller begrensninger for MR-systemet (RF)	Normal driftsmodus
Maksimal SAR for hele kroppen	2 W/kg (normal driftsmodus)
Maksimal SAR for hode	3,2 W/kg (normal driftsmodus)
$B1^+_{rms}$	Ingen maksimum $B1^+_{rms}$
Skannevarighet	2 W/kg gjennomsnittlig SAR for hele kroppen for 60 minutter med kontinuerlig RF (en sekvens eller kontinuerlig serie/skanning uten pauser) etterfulgt av en avkjølingsperiode på 15 minutter.
MR-bildeartefakter	Tilstedeværelsen av dette implantatet kan produsere bildeartefakter. Noe manipulering av skanneparametere kan være nødvendig for å kompensere for artefaktene.

### 15. RAPPORTERE OM HENDELSER

Hvis en hendelse relatert til QuiremSpheres™ oppstår, rapporter hendelsen til Quirem Medical B.V.: [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com). Hvis en *alvorlig* hendelse relatert til QuiremSpheres™ oppstår, rapporter denne hendelsen til Quirem Medical B.V og den kompetente myndigheten i medlemsstaten der brukeren eller pasienten er bosatt/etablert.

### 16. STRÅLINGSSIKKERHET

Klargjøring og administrering må anses som prosedyrer med potensiell alvorlig strålingsfare for det kliniske personalet. Regulative og lokale retningslinjer for håndtering av stråling bør følges når det gjelder oppsett, mikrokuleadministrering, avfallshåndtering og post-implantasjonsbehandling.

Strålingshygieniske prinsipper bør tas i betraktning til enhver tid. Kort sagt betyr dette at doseeksponering for klinisk personell, sykepleiere og utilsiktet doseeksponering for pasienten skal være 'så lavt som praktisk mulig (ALARA) med tanke på følgende aspekter:

- **TID** – Minimer eksponeringstiden
- **AVSTAND** – Øk avstanden mellom strålekilden og kroppen/lemmer så mye som mulig.
- **SKJERMING** – Iverksett passende skjermingstiltak

Å unngå kontakt med urin og galle fra pasienter som har gjennomgått SIRT (i oppsamlingsposer og sårbandasjer) kan minimere risikoen for strålingseksponering for enkeltpersoner, spesielt i løpet av de første 24 timene etter implantasjon.

Ved (mistenkt) radioaktiv forurensning av personale, utstyr eller behandlingsrom:

- Bestem omfanget av den radioaktive forurensningen ved å måle gammafotonemisjonen av holmium-166 med en egnet håndholdt strålingsdetektor.
- Følg gjeldende lokale retningslinjer for rengjøring eller karantene av den/de forurensede overflaten(e).

## VEDLEGG I – MÅLING AV POST-IMPLANTERINGSEKSPONERING

Doseringshastigheten ble målt ved 1,0 m avstand fra abdomen av pasienter (n=3) implantert med Holmium-166-mikrokuleaktivitet, assosiert med en anbefalt gjennomsnittlig hellever-absorbert dose på 60 Gy.

Resultatene av målingene presenteres i Tabell 2.

**Tabell 2 – Doseringshastighet ved 1,0 m avstand fra behandlede pasienter ved t = 0, 6, 24 and 48 t etter behandling.**

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

## VEDLEGG II – KORREKSJON FOR NEDBRYTNING

Den fysiske halveringstiden for holmium-166 er 26,8 timer. For å beregne aktiviteten til QuiremSpheres™ når som helst etter referansetiden multipliserer du referanseaktiviteten med den aktuelle nedbrytningsfaktoren vist i tabell 3.

Referansetiden må være i brukerens lokale tid før korrigering for nedbrytning.

**Tabell 3 – Nedbrytningsfaktorer for QuiremSpheres™**

Timer	Nedbrytningsfaktor	Timer	Nedbrytningsfaktor
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

## VEDLEGG III – FORKLARING AV SYMBOLER PÅ EMBALLASJE OG ETIKETTER



Produsent



Produksjonsdato



Serienummer



Indikasjon på sterilt barrieresystem



Indikasjon på medisinsk utstyr



CE-merket



Kun til bruk på én pasient



Se bruksanvisningen



Temperaturbegrensning



Forsiktig, inneholder radioaktivt materiale



Produktreferansekode



Steril ved bruk av aseptiske behandlingsteknikker



Unik utstyrsidentifikasjon

EU CAL UTC

Europeisk tid (UTC) for kalibrering



Peel-off etiketter på begge sider



MR-betinget



Bruk før dato



Denne siden opp



Hold unna sollys



Hold tørt



Ikke bruk hvis pakken har blitt skadet eller åpnet



Stable maks. tre esker



Skjørt innhold



## 1. OPIS WYROBU MEDYCZNEGO

QuiremSpheres™ składa się z mikrosfer kwasu poli L-mlekowego (PLLA) zawierających holm-166 w 2 ml zawiesiny buforującej. Mikrosfery mają średnicę rzędu 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. Ponadto holm-166 emituje podstawowe fotony gamma o energii 81 KeV (6,7%). Połowiczny okres rozpadu holmu-166 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. Mikrosfery QuiremSpheres™ są produktem do implantacji stałej.

QuiremSpheres™ podaje się do tętnicy wątrobowej przez mikrocewnik. QuiremSpheres™ zostaną rozprowadzone 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 zobaczyć in vivo podczas obrazowania metodą rezonansu magnetycznego i/lub SPECT.

## 2. PRZEZNACZENIE

Mikrosfery QuiremSpheres™ są przeznaczone do wszczęcia do nowotworów wątroby poprzez tętnicę wątrobową w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnymi nowotworami wątroby.

## 3. UŻYTKOWNIK DOCELOWY

Użytkownikiem docelowym mikrosfer QuiremSpheres™ jest personel medyczny specjalizujący się w zakresie medycyny nuklearnej i radiologii interwencyjnej.

Wyłącznie użytkownicy docelowi i inny personel kliniczny, którzy ukończyli program szkoleniowy QuiremSpheres™, są uprawnieni do zamawiania, obsługi i/lub wszczęcia mikrosfer QuiremSpheres™ zawierających holm-166.

## 4. WSKAZANIA

Mikrosfery QuiremSpheres™ są przeznaczone do leczenia pacjentów z nieoperacyjnymi guzami wątroby.

## 5. KORZYŚCI KLINICZNE

Na podstawie dostępnych danych klinicznych dotyczących mikrosfer QuiremSpheres™ można wskazać następujące korzyści:

- Opanowanie choroby poprzez leczenie nieoperacyjnych guzów wątroby, co skutkuje całkowitym przeżyciem bez progresji i całkowitym czasem przeżycia zgodnie z stanem wiedzy (korzyść dla pacjenta).
- Dobrze tolerowane leczenie w docelowej populacji pacjentów (korzyść dla pacjenta).
- Leczenie o ograniczonym czasie trwania działań niepożądanych (korzyść dla pacjenta).
- Ustąpienie objawów u pacjentów z objawami wynikającymi z guza (korzyść dla pacjenta).
- Weryfikacja pozabiegowa za pomocą SPECT i MRI (korzyść dla użytkownika).

## 6. PODSUMOWANIE DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA I SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ

Podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej (SSCP) można znaleźć na stronie <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> (BASIC UDI-DI: 8719266QS-V001ZV).

## 7. PRZECIWSKAZANIA

Stosowanie mikrosfer QuiremSpheres™ jest niewskazane w przypadku:

- pacjentów, u których przewidywana dawka do płuc przekracza 30 Gy podczas jednego zabiegu;
- pacjentów, którzy mają istotnie nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych oceniających funkcję syntetyczną i wydalniczą wątroby (LFT);
- pacjentów, którzy wcześniej zostali poddani radioterapii wątroby z wykorzystaniem wiązki zewnętrznej;
- pacjentów z całkowitą zakrzepicą żyły wrotnej;
- pacjentów, u których nie można skorygować pozawątrobowej depozycji markera zastępczego. Dopuszcza się depozycję aktywności w węzłach sierpowatym, węzłach chłonnych wrotnych oraz w pęcherzyku żółciowym.
- pacjentów z niewystarczającą czynnością nerek;
- pacjentek w ciąży;
- dzieci (<18 lat).

## 8. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Na podstawie zakończonych badań klinicznych ustalono następujący profil działań niepożądanych mikrosfer QuiremSpheres™:

- Zdarzenia stopnia 1., 2., które zaobserwowano po zastosowaniu mikrosfer QuiremSpheres™ u >10% pacjentów to: nudności, ból brzucha, zmęczenie, ból pleców, wymioty, obrzęk kończyn, napadowy częstoskurcz przedsionkowy, duszność, reakcja alergiczna (na środek kontrastowy), wodobrzusze, gorączka, zawroty głowy.
- Zdarzenia stopnia 3., 4., 5., które zaobserwowano po zastosowaniu mikrosfer QuiremSpheres™ u >1–10% pacjentów to: niewydolność wątroby, nudności, zmęczenie, wodobrzusze, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego, ból



w klatce piersiowej, krwotoki do zatok przetyku i wrzody żołądka. Zdarzenia stopnia 3., 4., 5. zaobserwowane u >10% pacjentów to ból brzucha.

- Zdarzenia laboratoryjne stopnia 1., 2. zaobserwowane po zastosowaniu terapii SIRT z użyciem mikrofer QuiremSpheres™ u >10% pacjentów to: zwiększenie aktywności  $\gamma$ -glutamylotransferazy, limfocytopenia, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, hiperglikemia, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, hiponatremia, niedokrwistość / zmiany w poziomie hemoglobiny, trombocytopenia, zmniejszenie stężenia albumin, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej, leukopenia, zwiększenie stężenia amoniaku, wydłużenie czasu protrombinowego, zwiększenie stężenia kreatyniny, hipokaliemia, zmiany w ilości erytrocytów, przedłużony APTT.
- Zdarzenia laboratoryjne stopnia 3., 4. zaobserwowane po zastosowaniu terapii SIRT przy użyciu mikrofer QuiremSpheres™ u >1–10% pacjentów to: zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, hiperglikemia, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, hiponatremia, niedokrwistość / zmiany w poziomie hemoglobiny, trombocytopenia, zmniejszenie stężenia albumin, zwiększenie dehydrogenazy mleczanowej.
- Zdarzenia laboratoryjne stopnia 3., 4. zaobserwowane po zastosowaniu terapii SIRT przy użyciu mikrofer QuiremSpheres™ u >10% pacjentów to: zwiększenie aktywności  $\gamma$ -glutamylotransferazy, limfocytopenia.

#### **Potencjalne ciężkie zdarzenia niepożądane w wyniku wysokiego promieniowania:**

- **Ostre zapalenie trzustki** ---- powoduje natychmiastowy ostry ból w jamie brzusznej. Zweryfikować stan, wykorzystując obrazowanie SPECT brzucha oraz wykonać badanie poziomu amylazy w surowicy.
- **Ostre zapalenie żołądka** ---- powoduje ból w jamie brzusznej. Zweryfikować stan, wykorzystując standardowe metody w rozpoznawaniu choroby wrzodowej żołądka.
- **Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego** ---- powoduje znaczny ból w górnej części jamy brzusznej i może wymagać cholecystektomii w celu usunięcia. Zweryfikować stan, wykorzystując odpowiednie badania obrazowe.
- **Inne owrzodzenie przewodu pokarmowego (GI)** ---- powoduje ból brzucha. Zweryfikować stan, wykorzystując standardowe metody w rozpoznawaniu choroby wrzodowej.
- **Popromienne zapalenie wątroby (REILD)** ---- powoduje niewyjaśnione, postępujące pogorszenie się czynności wątroby. Zweryfikować stan, wykonując przezskórną biopsję wątroby.
- **Popromienne zapalenie płuc** ---- powoduje nadmierny nieproduktywny kaszel. Zweryfikować stan, wykonując zdjęcie RTG lub TK płuc HR pod kątem objawów zapalenia płuc.

## **9. OSTRZEŻENIA**

Nie zidentyfikowano żadnych ostrzeżeń.

## **10. ŚRODKI OSTROŻNOŚCI**

Należy zwrócić uwagę na następujące środki ostrożności:

- Nadmierne promieniowanie do prawidłowego miększu wątroby może prowadzić do choroby wątroby wywołanej radioembolizacją (REILD), znanej również jako popromienne zapalenie wątroby.
- Ten produkt jest radioaktywny. Należy postępować z nim zgodnie z miejscowymi przepisami.

## **11. SKŁAD CHEMICZNY**

Mikrosfery zawierają kwas poli (L- mlekowy), acetyloaceton i chlorek holmu. Wodna zawiesina buforowa zawiera diwodorofosforan sodu, wodorofosforan disodu, poloksamer 188 i wodę do wstrzykiwań.

## **12. PRZYGOTOWANIE**

### **12.1. DOBÓR PACJENTÓW I BADANIA PRZED LECZENIEM**

Leczenie mikroferami QuiremSpheres™ można rozważyć u pacjentów z nieoperacyjnymi guzami wątroby. Dobór pacjentów do leczenia mikroferami QuiremSpheres™ wymaga sporządzenia opinii medycznej stwierdzającej, że leczenie nowotworu/nowotworów w wątrobie będzie korzystne dla pacjenta oraz że nowotwór nie może zostać poddany / nowotwory nie mogą zostać poddane resekcji.

Zaleca się wykonanie następujących badań pacjenta przed leczeniem:

- Angiografię wątroby w celu ustalenia anatomii tętnic wątroby.
- Badania serologiczne funkcji wątroby w celu ustalenia zakresu uszkodzenia czynności wątroby.
- Badanie czynności nerek w celu określenia zakresu czynności nerek.
- Badanie nuklearne podanego markera zastępczego w celu określenia dawki do płuc, dawki wewnątrzwątrobowej i wszelkich pozawątrobowych depozycji w wyniku leczenia QuiremSpheres™.
  - Mikrofer QuiremScout™ holm-166 lub technet-99m MAA, stosowane jako marker zastępczy, można wstrzykiwać przez cewnik do tętnicy wątrobowej.
  - Aby zoptymalizować wartość predykcyjną tego testu, zaleca się umieszczenie końcówki cewnika podczas wstrzykiwania jednego z markerów zastępczych w dokładnie tej samej pozycji anatomicznej, w której zostaną podane mikrofer QuiremSpheres™.
  - Nie należy umieszczać końcówki cewnika zbyt blisko rozwidlenia lub ściany tętnicy, ponieważ może to spowodować wiry krwi, które ograniczają predykcyjną wartość markera zastępczego.

**! Uwaga!** *Przed leczeniem QuiremSpheres™ pacjent musi przejść rekonwalescencję po poważnych zabiegach chirurgicznych.*

**! Uwaga!** Nie badano potencjalnego wpływu ogólnoustrojowych środków przeciwnowotworowych na unaczynienie wątroby i/lub potencjalne działanie uczulające na promieniowanie w połączeniu z mikrosferami QuiremSpheres™.

**! Uwaga!** Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności tego wyrobu medycznego u matek karmiących.

## 12.2. PLANOWANIE DAWKI

Ogólną zasadą jest, że ilość radioaktywności mikrosfer QuiremSpheres™ do uzyskania dawki absorbowanej promieniowania  $D$  [Gy] w tkance o masie  $M$  [kg] określa się za pomocą następującego wzoru:

$$A[\text{MBq}] = D[\text{Gy}] \times M[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}] \quad [1]$$

gdzie  $M$  [kg] określa się za pomocą objętości  $V$  [l] oraz gęstości tkanki [kg/l] w następujący sposób:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times \rho [\text{kg/L}] \quad [2]$$

Gęstość  $\rho$  [kg /l], którą można zastosować do określenia  $M$  [kg] tkanki wątroby (zarówno prawidłowej, jak i guzowej) wynosi 1,06 kg/l.

Radioaktywność, którą należy podać w celu leczenia pacjenta, można obliczyć na podstawie objętości wątroby, która ma być leczona (pkt 5.2.2.) lub na podstawie symulacji dawki za pomocą markera zastępczego (pkt 5.2.3.).

### 12.2.1. ZALECENIA DOTYCZĄCE PLANOWANIA DAWKI

Do planowania dawki stosuje się następujące zasady:

- Zalecana średnia planowana dawka wchłaniana przez całą wątrobę wynosi 60 Gy.
- Jeśli zabieg dotyczy tylko jednego płata lub (sub)segmentu wątroby, planowana średnia dawka promieniowania 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.

**! Przestroga!** Nadmierne promieniowanie do prawidłowego mięszu wątroby może prowadzić do choroby wątroby wywołanej radioembolizacją (REILD), znanej również jako popromienne zapalenie wątroby.

**! Uwaga!** Nadmierny przeciek do płuc może prowadzić do popromiennego zapalenia płuc.

**! Uwaga!** Nieumyślne wprowadzenie mikrosfer QuiremSpheres™ do pęcherzyka żółciowego, przewodu pokarmowego lub trzustki może spowodować ostre zapalenie błony śluzowej żołądka, owrzodzenie przewodu pokarmowego, ostre zapalenie trzustki lub ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego.

### 12.2.2. OBLICZANIE AKTYWNOŚCI NA PODSTAWIE OBJĘTOŚCI WĄTROBY

Metoda ta wykorzystuje wyłącznie objętość wątroby, do której zostaną wstrzyknięte QuiremSpheres™, jako dane wejściowe do obliczenia wymaganej aktywności niezbędnej do uzyskania określonej dawki w tkance wątroby zgodnie ze wzorem [1] i [2]. Objętość  $V$  jest mierzona na podstawie danych obrazowych i służy do określania masy  $M$  tkanki wątroby.

Ze względu na niejednorodną dystrybucję mikrosfer QuiremSpheres™ w nowotworze oraz tkance wątroby nieobjętej nowotworem można oczekiwać, że do tkanki nowotworu dostarczona zostanie proporcjonalnie wyższa dawka promieniowania. Niemniej jednak zaleca się, aby dystrybucja wewnątrz wątroby była analizowana w ramach etapu przygotowania przy użyciu markera zastępczego.

### 12.2.3. OBLICZANIE AKTYWNOŚCI W OPARCIU O SYMULACJĘ DAWKI ZA POMOCĄ MARKERA ZASTĘPCZEGO

Metoda ta wykorzystuje marker zastępczy do symulacji oczekiwanej dawki absorbowanej promieniowania dla danej aktywności terapeutycznej w tkance nowotworowej i prawidłowej tkance wątroby. Jako marker zastępczy można stosować mikrosfery QuiremScout™ holm-166 lub Technet-99m MAA. Rozkład jednego z tych markerów zastępczych ocenia się za pomocą obrazowania SPECT(-TK), na podstawie którego określana jest frakcja  $F$  całkowitej aktywności w objętości zainteresowania ( $VOI$ ) według:

$$F = \frac{\text{Counts}_{VOI}}{\text{Counts}_{\text{Total Volume}}} \quad [3]$$

Gdzie *dane liczbowe* to dane SPECT zmierzone w odpowiednich objętościach i *objętość całkowita* to całkowita objętość wątroby, do której planuje się podać aktywne mikrosfery QuiremSpheres™. W przypadku wykrycia przecieku do płuc *Objętość całkowita* obejmuje również objętość płuc. Aktywność wymaganą do uzyskania dawki absorbowanej  $D$  [Gy] w  $VOI$  oblicza się następnie na podstawie wzoru [4] w następujący sposób:

$$A = \frac{D_{VOI}[\text{Gy}] \times M_{VOI}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]}{F} \quad [4]$$

$M_{VOI}$  obliczono zgodnie ze wzorem [2]. Objętość  $V$  jest mierzona na podstawie danych obrazowych i służy do określania masy  $M$  tkanki w  $VOI$  zarówno dla prawidłowej tkanki wątroby, jak i tkanki nowotworowej.

## 12.3. PRZEWIDYWANIE DAWKI DLA PŁUC PRZY UŻYCIU MARKERA ZASTĘPCZEGO

W celu symulacji oczekiwanej dawki promieniowania absorbowanej w płucach dla danej aktywności terapeutycznej można zastosować marker zastępczy. Jako marker zastępczy można stosować mikrosfery QuiremScout™ holm-166 lub Technet-99m MAA. Rozkład jednego z markerów zastępczych można ocenić za pomocą obrazowania SPECT(-TK) lub scyntygrafii planarnej, na podstawie której procent przecieku do płuc  $L$  [%] oblicza się przy użyciu następującego wzoru:

$$L [\%] = \frac{\text{counts of total lung}}{\text{counts of total lung} + \text{counts of liver}} \times 100 \quad [5]$$

Jeśli dane liczbowe pozyskano podczas SPECT-TK lub scyntygrafii planarnej, są to dane zmierzone na obrazach konkretnych obszarów zainteresowania.

Pochłanianą dawkę promieniowania do płuc można przewidzieć na podstawie zmierzonego przecieku do płuc  $L$  [%], ilości aktywnego holmu-166  $A$  [MBq], który ma być podany, oraz masy płuc  $M_{lung}$  [kg] przy użyciu następującego wzoru:

$$D_{lung} \text{ [Gy]} = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{lung}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/l}]} \quad [6]$$

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

### 13. INSTRUKCJA UŻYTKOWANIA

#### 13.1. WYGLĄD I PRZECHOWYWANIE

Przygotowania mogą być wykonywane w szpitalnym zakładzie specjalistycznym zajmującym się materiałami radioaktywnymi (np. laboratorium medycyny nuklearnej) lub w innej jednostce szpitalnej (np. w gabinecie do angiografii) dopuszczalnej do wykonywania zabiegu wszczepiania mikrosfer QuiremSpheres™ i/lub QuiremScout™.

**! Przestroga!** Ten produkt jest radioaktywny. Należy postępować z nim zgodnie z miejscowymi przepisami.

Mikrosfery QuiremSpheres™ dostarczane są w zawieszynie o aktywności specyficznej dla pacjenta w maksymalnie trzech zamkniętych fiolkach V. Na etykiecie opakowania podana jest data kalibracji, aktywność promieniotwórcza w momencie kalibracji oraz termin przydatności do użytku. Mikrosfery QuiremSpheres™ są dostarczane w stanie sterylnym i są przeznaczone do jednorazowego użytku. Każda fiołka V zapakowana została w ołowiany pojemnik, znajdujący się w opakowaniu transportowym typu A. Fiolkę oraz jej zawartość należy przechowywać wewnątrz pojemnika transportowego w temperaturze pokojowej (15–25°C, 59–77°F) do czasu użycia.

**! Uwaga!** Po otrzymaniu QuiremSpheres™ opakowanie należy sprawdzić pod kątem uszkodzeń. Nie używać produktu, jeżeli fiołka V lub opakowanie są uszkodzone.

**! Uwaga!** Mikrosfery QuiremSpheres™ przeznaczone są do stosowania wyłącznie u jednego pacjenta.

**! Uwaga!** Nie stosować produktu po upływie terminu ważności i godziny podanych na etykiecie produktu.

**! Uwaga!** Przed użyciem mikrosfer QuiremSpheres™ należy sprawdzić aktywność otrzymanych fiołek, używając kalibratora dawki skalibrowanego do pomiaru holmu-166.

#### 13.2. URZĄDZENIA POMOCNICZE I AKCESORIA

Użyć zestawu wprowadzającego QuiremSpheres™ Delivery Set (QS-D001) do podania mikrosfer QuiremSpheres™ z fiołki V pacjenta do cewnika pacjenta.

Użyć zestawu Customer Kit QuiremSpheres™ (QS-C001) jako środka ochrony przed niezamierzonym promieniowaniem podczas zabiegu podawania mikrosfer QuiremSpheres™.

Zaleca się stosowanie mikrocewnika o średnicy wewnętrznej równej przynajmniej 0,65 mm. Jeśli stosowany jest cewnik o mniejszej średnicy wewnętrznej, należy spodziewać się niższego tempa przepływu podczas zabiegu. Niższe tempo przepływu:

- doprowadzi do szybszego wzrostu poziomu płynu w fiołce V, którego normalizacja wymaga więcej czasu. Dlatego należy zapewnić wystarczającą ilość czasu pomiędzy cyklami podawania mikrosfer, aby umożliwić normalizację poziomu płynu w fiołce V.
- może prowadzić do zwiększonego zatrzymania mikrosfer w zestawie wprowadzającym QuiremSpheres™ i mikrocewniku.

**! Uwaga!** Brak wystarczającego czasu na normalizację poziomu płynu w fiołce V pomiędzy cyklami podawania może spowodować nadmierne ciśnienie w fiołce V, co ostatecznie prowadzi do wycieku przez przegrodę i utraty ciśnienia.

#### 13.3. RADIOLOGICZNE UMIESZCZENIE CEWNIKA

Do przetestowanego podania mikrosfer QuiremSpheres™ używa się cewnika wprowadzanego przez tętnicę udową lub promieniową pod kontrolą RTG. Powinien to wykonywać przeszkolony radiolog interwencyjny.

Stosując standardową technikę, umieścić mikrocewnik w tętnicy wątrobowej (wspólnej, prawej, lewej lub jednym z innych odgałęzień prowadzących do wątroby). Radiolog interwencyjny musi być zaznajomiony z często występującymi różnicami w tętnicach doprowadzających krew do wątroby oraz z wątroby do otaczających narządów. Należy podjąć próbę podania mikrosfer do tętnic wątrobowych w taki sposób, aby promieniowanie podawać jedynie do docelowego obszaru w wątrobie. Jeśli guzy znajdują się tylko w jednym płacie lub (pod)segmentcie wątroby, cewnik można wprowadzić do tętnicy zasilającej płat lub (pod)segment docelowy, przez co oszczędza się zdrowe tkanki wątroby.

#### 13.4. PODAWANIE MIKROSFER QUIREMSPHERES™

Podawanie mikrosfer QuiremSpheres™ należy przeprowadzać w placówce szpitalnej (np. w gabinecie do angiografii) dopuszczalnej do przeprowadzenia zabiegu wszczepiania mikrosfer QuiremSpheres™ holm-166.

Szczegółowy i ilustrowany opis przygotowania do zabiegu i przeprowadzenia zabiegu podawania mikrosfer QuiremSpheres™ można znaleźć w Opisie Procedury Podawania (LC-80072) oraz w instrukcji użytkowania zestawu Delivery Set do wprowadzania mikrosfer QuiremSpheres™ (LC-80076). Należy dokładnie i ze zrozumieniem zapoznać się z tymi dokumentami przed użyciem produktu.

Poniższe zalecenia dotyczą podawania mikrosfer QuiremSpheres™

- Podawanie mikrosfer QuiremSpheres™ do tętnicy wątrobowej należy przeprowadzać powoli (0,1 ml na sekundę), używając soli fizjologicznej (0,9% NaCl). Szybkie podawanie może powodować refluks.
- W trakcie zabiegu podawania cewnik należy przepłukiwać solą fizjologiczną (0,9%) w regularnych odstępach, aby zapobiegać niedrożności.
- Rutynowo należy sprawdzać końcówkę cewnika w celu zapewnienia, że pozostaje w planowanym położeniu przez cały zabieg podawania.
- Kontrolować zastój przepływu krwi i potencjalny refluks mikrosfer poprzez okresowe podawanie środka kontrastowego, aby zapobiec przypadkowemu podaniu mikrosfer.

### 13.5. UTYLIZACJA ODPADÓW RADIOAKTYWNYCH

Fiolki V po mikrosferach QuiremSpheres™, zestaw do wprowadzania Delivery Set, (mikro)cewniki i inne materiały eksploatacyjne jednorazowego użytku używane do podawania mikrosfer QuiremSpheres™ zawierają niewielkie pozostałości mikrosfer i jako takie wymagają monitorowania pod kątem radioaktywności. Należy je utylizować zgodnie z miejscowymi procedurami. Zakres niezbędnych czynności może obejmować przechowywanie odpadów do momentu rozpadu, a następnie utylizację z wykorzystaniem standardowego systemu gospodarki odpadami stosowanego w placówce. Po zakończeniu każdego zabiegu monitorować wszystkie fartuchy i osprzęt chirurgiczny. Skażone przedmioty należy zapakować w woreczki, oznaczyć etykietami i odesłać do wydziału fizyki medycznej lub innego wyznaczonego miejsca, w którym będą oczekiwały na rozpad do momentu, gdy ich stan pozwalać będzie na bezpieczne wypranie lub utylizację.

### 13.6. BADANIA PO ZABIEGU

Po zabiegu zaleca się wykonanie skanu SPECT/TK górnej części jamy brzusznej w celu sprawdzenia dystrybucji podanych mikrosfer wewnątrz wątroby i odkładania się poza wątrobą.

### 14. BEZPIECZEŃSTWO OBRAZOWANIA METODĄ REZONANSU MAGNETYCZNEGO (MRI)

Badania niekliniczne wykazały, że mikrosfery zawierające holm-166 QuiremSpheres™ nie stanowią niebezpieczeństwa w określonych warunkach ekspozycji w badaniu MR (MR Conditional). Pacjenta po wszczępieniu takiego wyrobu można bezpiecznie skanować w warunkach określonych w tabeli 1. Nieprzestrzeganie tych warunków może stwarzać zagrożenie dla pacjenta. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa w środowisku MRI można uzyskać pod adresem [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com).

Tabela 1 – warunki badania MR



#### Wyrób warunkowo bezpieczny w środowisku rezonansu magnetycznego

Parametr	Warunki użycia/informacja
Natężenie statycznego pola magnetycznego (B <sub>0</sub> )	1,5 T, 3 T
Orientacja statycznego pola magnetycznego (B <sub>0</sub> )	Poziomy, cylindryczny otwór
Maksymalny gradient przestrzenny pola magnetycznego (SFG)	9 T/m (900 gausów/cm)
Polaryzacja RF	Polaryzacja kołowa (CP)
Cewka nadawcza RF	Można stosować dowolną cewkę nadawczą RF.
Cewka odbiorcza RF	Można stosować dowolną cewkę odbiorczą RF.
Tryby pracy lub ograniczenia systemu MR (RF)	Normalny tryb pracy
Maksymalny współczynnik absorpcji swoistej (SAR) dla całego ciała	2 W/kg (normalny tryb pracy)
Maksymalny współczynnik absorpcji swoistej (SAR) dla głowy	3,2 W/kg (normalny tryb pracy)
B1 <sup>+</sup> <sub>rms</sub>	Brak maksymalnej wartości B1 <sup>+</sup> <sub>rms</sub>
Czas trwania skanowania	Uśredniony współczynnik absorpcji swoistej (SAR) dla całego ciała na poziomie 2 W/kg przez 60 minut ciągłej emisji RF (seria sekwencyjna lub seria skanowania kolejno po sobie / skanowanie bez przerw), po której następuje 15-minutowy czas chłodzenia.
Artefakty w obrazowaniu MRI	Obecność tego implantu może być przyczyną artefaktów na obrazie. W celu skompensowania artefaktów może być konieczna pewna modyfikacja parametrów skanowania.

## 15. ZGŁASZANIE ZDARZEŃ

W przypadku wystąpienia poważnego zdarzenia związanego z QuiremSpheres™ należy je zgłosić do firmy Quirem Medical B.V.: [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com). Wystąpienie *poważnego* zdarzenia związanego z QuiremSpheres™ należy zgłosić firmie Quirem Medical B.V i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik lub pacjent ma siedzibę.

## 16. BEZPIECZEŃSTWO RADIOAKTYWNE

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

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

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

Unikanie kontaktu z moczem i zółcią u pacjentów poddanych SIRT (w workach do zbiórki moczu i opatrunkach na rany) może zminimalizować ryzyko narażenia osób na promieniowanie, szczególnie w ciągu pierwszych 24 godzin po implantacji.

W przypadku (podejrzenia) skażenia radioaktywnego personelu, sprzętu lub gabinetu zabiegowego:

- Ustalić zasięg skażenia radioaktywnego, mierząc emisję fotonów gamma holmu 166 za pomocą odpowiedniego przenośnego detektora promieniowania.
- Oczyszczyć i poddać kwarantannie skażone powierzchnie zgodnie z miejscowymi przepisami.

## 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 przy t = 0,6, 24 i 48 godz. po zabiegu.**

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

## ZAŁĄCZNIK II – KOREKTA ZE WZGLĘDU NA ROZPAD


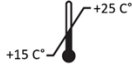





















Fizyczny połowiczny czas rozpadu holmu 166 wynosi 26,8 godziny. W celu wyliczenia aktywności QuiremSpheres™ w dowolnym momencie po czasie referencyjnym należy pomnożyć aktywność referencyjną przez odpowiedni współczynnik rozpadu wskazany w Tabeli 3.

Czas referencyjny musi być podany w czasie lokalnym użytkownika przed korektą ze względu na rozpad.

**Tabela 3 – Współczynniki 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		Zakres temperatur		Data ważności
	Data produkcji		Uwaga, zawiera materiał radioaktywny		Tą stroną do góry
	Numer seryjny		Kod referencyjny produktu		Chronić przed światłem słonecznym
	Oznaczenie bariery sterylnej		Wysterylizowano za pomocą technik aseptycznych		Chronić przed wilgocią
	Wskazania do stosowania wyrobu medycznego		Unikalny identyfikator urządzenia		Nie używać, jeśli opakowanie zostało uszkodzone lub otwarte
	Zgodność z normami europejskimi		Europejski czas kalibracji (UTC)		Limit układania w stos – trzy opakowania
	Do użytku wyłącznie u jednego pacjenta		Etykiety do oderwania po obu stronach		Zawartość krucha
	Zapoznać się z instrukcją użytkownika		Wyrób warunkowo bezpieczny w środowisku rezonansu magnetycznego		



## 1. DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO

QuiremSpheres™ consiste em microesferas de ácido poli-L-láctico (PLLA) que contêm hólmio-166 num numa solução de suspensão de 2 ml. 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 fótons gama primários com uma energia de 81 KeV (6,7%). A semivida do hólmio-166 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 administradas na artéria hepática através de um microcateter. 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 QuiremSpheres™ podem ser visualizadas in-vivo com ressonância magnética e/ou SPECT.

## 2. FINALIDADE PRETENDIDA

As QuiremSpheres™ destinam-se à implantação em tumores hepáticos por fornecimento através da artéria hepática para o tratamento de doentes com tumores hepáticos sem possibilidade de ressecção.

## 3. UTILIZADOR PRETENDIDO

O utilizador pretendido de QuiremSpheres™ inclui profissionais de medicina nuclear e de radiologia de intervenção.

Apenas os utilizadores pretendidos e outro pessoal clínico que tenham completado o programa de formação QuiremSpheres™ estão autorizados a encomendar, manusear e/ou implantar as Microesferas de Hólmio-166 QuiremSpheres™.

## 4. INDICAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

As QuiremSpheres™ estão indicadas para o tratamento de doentes com tumores hepáticos sem possibilidade de ressecção.

## 5. BENEFÍCIO CLÍNICO

Com base nos dados clínicos disponíveis de QuiremSpheres™, são identificados os seguintes benefícios:

- Controlo da doença de tumores hepáticos sem possibilidade de ressecção, resultando em sobrevida global e sem progressão, de acordo com o estado da arte (benefício do paciente).
- Tratamento bem tolerado na população de doentes pretendida (benefício do doente).
- Um tratamento com duração limitada de efeitos secundários (benefício para o doente).
- Alívio sintomático em doentes com sintomas decorrentes do tumor (benefício do doente).
- Verificação pós-tratamento através de SPECT e MRI (benefício do utilizador).

## 6. RESUMO DA SEGURANÇA E DO DESEMPENHO CLÍNICO

Para o resumo da segurança e desempenho clínico (SSCP), visite <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> (BASIC UDI-DI: 8719266QS-V001ZV).

## 7. CONTRAINDICAÇÕES

As QuiremSpheres™ estão contra-indicadas em:

- doentes que tenham uma dose pulmonar prevista superior a 30 Gy num único tratamento.
- doentes que tenham provas funcionais do fígado (LFTs) sintéticas e excretórias marcadamente anómalas;
- doentes que tenham feito radioterapia de feixes externos no fígado.
- doentes que têm trombose venosa portal principal completa.
- doentes que têm deposição extra-hepática, impossível de corrigir, de um marcador substituto. É aceitável a deposição da atividade no ligamento falciforme, gânglios linfáticos portais e vesícula biliar.
- doentes que têm uma função renal inadequada.
- doentes que estão grávidas.
- crianças (<18 anos).

## 8. ACONTECIMENTOS ADVERSOS

Com base nos estudos clínicos concluídos, foi estabelecido o seguinte perfil de eventos adversos para QuiremSpheres™:

- Eventos de grau 1, 2 que foram observados após SIRT com QuiremSpheres™ em >10% dos doentes são: náuseas, dor abdominal, fadiga, dores nas costas, vômitos, edema dos membros, taquicardia paroxística auricular, dispneia, reação alérgica (de contraste), ascite, febre, tonturas.
- Os eventos de grau 3, 4, 5 que foram observados após SIRT com QuiremSpheres™ em >1-10% dos doentes são: insuficiência hepática, náuseas, fadiga, ascite, hemorragia gastrointestinal superior, dor torácica, hemorragia das varizes esofágicas e ulceração gástrica. Os eventos de grau 3, 4, 5 observados em >10% dos doentes são: dor abdominal.

- Os eventos laboratoriais de grau 1, 2 que foram observados após SIRT com QuiremSpheres™ em >10% dos doentes são: aumento da  $\gamma$ -glutamil transferase, linfocitopenia, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da fosfatase alcalina, hiperglicemia, aumento da bilirrubina total, aumento da alanina-aminotransferase, hiponatremia, anemia / hemoglobina, trombocitopenia, diminuição da albumina, aumento da desidrogenase láctica, leucopenia, aumento do amoníaco, aumento da INR, aumento da creatinina, hipocalemia, eritrócitos, APTT prolongado.
- Os eventos laboratoriais de grau 3, 4 que foram observados após SIRT com QuiremSpheres™ em >1-10% dos doentes são: aumento da aspartato aminotransferase, aumento da fosfatase alcalina, hiperglicemia, aumento da bilirrubina total, aumento da alanina-aminotransferase, hiponatraemia, anemia / hemoglobina, trombocitopenia, diminuição da albumina, aumento da desidrogenase láctica.
- Os eventos laboratoriais de grau 3, 4 que foram observados após SIRT com QuiremSpheres™ em >10% dos doentes são: aumento da  $\gamma$ -glutamil transferase, linfocitopenia.

#### Potenciais acontecimentos adversos graves devidos a radiação elevada:

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

#### 9. AVISOS

Não foram identificados avisos.

#### 10. PRECAUÇÕES

Chama-se a atenção para as seguintes precauções:

- Uma radiação excessiva ao parênquima hepático normal pode resultar em doença hepática induzida por radioembolização (REILD), também conhecida como hepatite por radiação.
- Este produto é radioativo. Os regulamentos locais devem ser sempre seguidos quando se manuseia este dispositivo.

#### 11. COMPOSIÇÃO QUÍMICA

As microesferas contêm poli (ácido L-láctico), acetilacetona e cloreto de hólmio. A solução de suspensão aquosa contém di-hidrogenofosfato de sódio, hidrogénio fosfato de sódio, poloxamer 188 e água para injeção.

#### 12. PREPARAÇÃO

##### 12.1. SELEÇÃO DE DOENTES E TESTES DE PRÉ-TRATAMENTO

Doentes com tumores hepáticos sem possibilidade de ressecção podem ser considerados para tratamento com QuiremSpheres™. A seleção do doente para tratamento com QuiremSpheres™ implica uma opinião médica de que o tratamento do(s) tumor(es) dentro do fígado irá resultar em benefício para o doente e de que o(s) tumor(es) não têm possibilidade de ressecção.

Recomenda-se que sejam realizados os seguintes testes de doentes antes do tratamento:

- Uma angiografia hepática para estabelecer a anatomia arterial do fígado.
- Testes serológicos da função hepática para determinar a extensão de danos na função hepática.
- Um teste de função renal para determinar a extensão da função renal.
- Um scan de medicina nuclear de um marcador substituto administrado para prever a dose pulmonar, a dose intra-hepática e qualquer deposição extra-hepática do tratamento QuiremSpheres™.
  - Como marcador substituto, as microesferas de Hólmio-166 QuiremScout™ ou Technetium-99m MAA podem ser injetadas através de um cateter na artéria hepática.
  - Para otimizar o valor preditivo para este teste, recomenda-se que a ponta do cateter durante a injeção de qualquer um dos marcadores substitutos seja colocada exatamente na mesma posição anatómica a partir da qual serão administradas QuiremSpheres™.
  - Não colocar a ponta do cateter demasiado perto de uma bifurcação ou da parede da artéria, pois isto pode introduzir vórtices que limitam o valor preditivo do marcador substituto.

*! Nota!* O doente tem de recuperar de quaisquer operações cirúrgicas grandes antes de ser tratado com QuiremSpheres™.

*! Nota!* O efeito potencial dos agentes sistémicos-anti-cancro na vascularização do fígado e/ou um potencial efeito de sensibilização ao rádio não foi avaliado em combinação com QuiremSpheres™.

*! Nota!* A segurança e eficácia deste dispositivo em mulheres a amamentar ainda não foi estabelecida.

##### 12.2. PLANEAMENTO DE DOSAGEM

Como princípio geral, a quantidade de radioatividade de QuiremSpheres™ A [MBq] para alcançar uma dose absorvida de radiação D [Gy] num tecido com massa M [kg] é determinada pela seguinte fórmula:

$$A[\text{MBq}] = D[\text{Gy}] \times M[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}] \quad [1]$$



onde  $M$  [kg] é determinado pelo volume  $V$  [L] e a densidade  $\rho$  [kg/L] do tecido da seguinte forma:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times \rho [\text{kg/L}] \quad [2]$$

A densidade  $\rho$  [kg/L] que pode ser usada para determinar  $M$  [kg] de tecido hepático (tanto normal como tumoral) é de 1,06 kg/L.

A radioatividade a administrar para um tratamento de um doente pode ser calculada com base no volume do fígado a tratar (Secção 5.2.2.) ou baseada numa simulação de dose usando um marcador substituto (Secção 5.2.3.).

### 12.2.1. RECOMENDAÇÕES PARA PLANEAMENTO DA DOSAGEM

O seguinte aplica-se ao planeamento da dose:

- A dose absorvida média planeada de fígado total recomendada é de 60 Gy.
- Quando apenas um lobo ou (sub)segmento do fígado é tratado, a dose absorvida de radiação média planeada para esse volume de tratamento pode exceder 60 Gy. A dose média absorvida em todo o fígado deve ainda ser avaliada e a dose média absorvida recomendada de 60 Gy ainda se aplica.

**! Precaução!** *Uma radiação excessiva ao parênquima hepático normal pode resultar em doença hepática induzida por radioembolização (REILD), também conhecida como hepatite por radiação.*

**! Nota!** *Um shunt excessivo para os pulmões pode levar a uma pneumonite por radiação.*

**! Nota!** *Um fornecimento inadvertido de QuiremSpheres™ à vesícula biliar, trato gastrointestinal ou pâncreas pode causar gastrite aguda, ulceração do trato gastrointestinal, pancreatite aguda ou colecistite aguda.*

### 12.2.2. CÁLCULO DA ATIVIDADE COM BASE NO VOLUME DO FÍGADO

Este método utiliza apenas o volume do fígado no qual as QuiremSpheres™ são injetadas como informação para calcular a atividade necessária para atingir uma determinada dose no tecido hepático de acordo com a fórmula [1] e [2]. O volume  $V$  é medido com base em dados de imagiologia médica e é utilizado para determinar a massa  $M$  do tecido hepático.

Devido à distribuição não uniforme das QuiremSpheres™ no tecido hepático tumoral e normal, uma dose de radiação proporcionalmente maior será fornecida ao tecido do tumor. No entanto, recomenda-se que a distribuição intra-hepática seja estudada como parte do trabalho, utilizando um marcador substituto.

### 12.2.3. CÁLCULO DA ATIVIDADE COM BASE NA SIMULAÇÃO DE DOSE USANDO UM MARCADOR SUBSTITUTO

Este método utiliza um marcador substituto para simular a dose de radiação absorvida esperada para uma dada atividade de tratamento em tecido tumoral e tecido hepático normal. Como marcador substituto, podem utilizar-se as microesferas de Hólmio-166 QuiremScout™ ou Technetium-99m MAA. A distribuição de qualquer um dos marcadores substitutos é avaliada pela imagem SPECT(-CT) com base na qual a fração  $F$  da atividade total num volume de interesse ( $VOI$ ) é determinada de acordo com:

$$F = \frac{\text{Counts}_{VOI}}{\text{Counts}_{\text{Total Volume}}} \quad [3]$$

Onde as *contagens* se referem às contagens SPECT medidas dentro dos volumes correspondentes e o *Volume Total* refere-se ao volume total do fígado ao qual a atividade QuiremSpheres™ está planeada para ser entregue. Se for detetado shunt pulmonar, o *Volume Total* também inclui o volume pulmonar. A atividade necessária para alcançar uma dose absorvida  $D$  [Gy] numa  $VOI$  é subsequentemente calculada com base na fórmula [4] da seguinte forma:

$$A = \frac{D_{VOI}[\text{Gy}] \times M_{VOI}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]}{F} \quad [4]$$

Com  $M_{VOI}$  calculado de acordo com a fórmula [2]. O volume  $V$  é medido com base em dados de imagem médica e é utilizado para determinar a massa  $M$  de tecido na  $VOI$  tanto para tecido hepático normal como para tecido tumoral.

### 12.3. PREVISÃO DA DOSE PULMONAR USANDO UM MARCADOR SUBSTITUTO

Um marcador substituto pode ser utilizado para simular a dose esperada de radiação absorvida nos pulmões para uma dada atividade de tratamento. Como marcador substituto, podem utilizar-se as microesferas de Hólmio-166 QuiremScout™ ou Technetium-99m MAA. A distribuição do marcador substituto pode ser avaliada por imagiologia SPECT(-CT) ou cintilografia planar com base na qual a percentagem de shunt pulmonar  $L$  [%] é calculada utilizando a seguinte fórmula

$$L [\%] = \frac{\text{counts of total lung}}{\text{counts of total lung} + \text{counts of liver}} \times 100 \quad [5]$$

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 de radiação absorvida no pulmão pode ser prevista com base no shunt pulmonar  $L$  [%] medido, a quantidade de hólmio-166 de atividade  $A$  [MBq] a ser administrada e a massa dos pulmões  $M_{lung}$  [kg] usando a seguinte fórmula:

$$D_{lung} [\text{Gy}] = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{lung}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]} \quad [6]$$

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

## 13. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

### 13.1. APRESENTAÇÃO E ARMAZENAMENTO

A preparação pode ser realizada numa instalação hospitalar onde se manuseiem materiais radioativos (por ex., um laboratório de medicina nuclear) ou em instalações hospitalares (por ex., uma sala de angiografia) onde se possa realizar o procedimento de administração de QuiremSpheres™ e/ou QuiremScout™.

***! Precaução! Este produto é radioativo. Os regulamentos locais devem ser sempre seguidos quando se manuseia este dispositivo.***

As microesferas QuiremSpheres™ são fornecidas em suspensão com uma atividade específica do paciente em até três frascos com fundo cónico com tampa. Os detalhes da data de calibração, atividade na calibração e informação de expiração estão indicados nos rótulos da embalagem. As QuiremSpheres™ são fornecidas estéreis e destinam-se a uma utilização única por um único doente. Cada frasco com fundo 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.

***! Nota!*** Depois de receber as QuiremSpheres™, verifique se a embalagem apresenta danos. Não utilize o produto caso o frasco com fundo cónico ou a embalagem estejam danificados.

***! Nota!*** As QuiremSpheres™ destinam-se a ser utilizadas por um único doente.

***! Nota!*** Não utilizar o produto após a data e hora de validade, conforme indicado no rótulo do produto.

***! Nota!*** Antes de utilizar QuiremSpheres™, verificar a atividade do(s) frasco(s) recebido(s) utilizando um calibrador de dose calibrado para medir o hólmio-166.

### 13.2. INTERAGIR COM OS DISPOSITIVOS E ACESSÓRIOS

Utilizar o Sistema de Administração QuiremSpheres™ (QS-D001) para a transferência de QuiremSpheres™ do frasco com fundo cónico do doente para o cateter do doente.

Utilizar o Kit do Cliente QuiremSpheres™ (QS-C001) como meio de proteção contra a radiação não intencional durante o procedimento de administração de QuiremSpheres™.

Aconselha-se a utilização de um microcateter com um diâmetro interno de, no mínimo, 0,65 mm. Se for utilizado um cateter de menor diâmetro interno, espera-se uma taxa de fluxo mais baixa durante o processo de administração. Uma taxa de fluxo inferior:

- conduzirá a um aumento mais rápido do nível de fluido no frasco com fundo cónico, que demora mais tempo a normalizar. Por conseguinte, deixar passar tempo suficiente entre os ciclos de administração para permitir a estabilização do nível de fluido no frasco com fundo cónico.
- pode levar a uma maior retenção de microesferas no Sistema de Administração QuiremSpheres™ e microcateter.

***! Nota!*** A falta de tempo suficiente entre ciclos de administração para normalizar o nível de fluido no frasco com fundo cónico pode resultar em pressão excessiva no frasco com fundo cónico, levando em última análise a fuga septal e perda de pressão.

### 13.3. COLOCAÇÃO RADIOLÓGICA DO CATETER

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 de intervenção com formação.

Utilizando técnicas padrão, coloque um microcateter na artéria hepática (comum, direita, esquerda ou um dos outros ramos para o fígado). O radiologista de intervenção deve estar familiarizado com as frequentes variações arteriais no fornecimento de sangue ao fígado e do fígado para os órgãos circundantes. Deve tentar-se tudo para fornecer as microesferas nas artérias hepáticas de tal forma que a radiação apenas seja administrada na área alvo no fígado. Se os tumores forem limitados a um lóbulo ou (sub)segmento do fígado, o cateter pode ser inserido seletivamente na artéria que fornece o lobo ou (sub)segmento alvo, poupando assim tecido hepático saudável.

### 13.4. ADMINISTRAÇÃO DE QUIREMSPHERES™

A administração de QuiremSpheres™ deve ser realizada numa instalação hospitalar (por exemplo, uma sala de angiografia) aprovada para o procedimento de administração de microesferas de Hólmio-166 QuiremSpheres™.

Para uma descrição alargada e ilustrada da preparação e execução do procedimento de administração de QuiremSpheres™, consulte o Manual de Procedimento de Administração (LC-80072) e as instruções de utilização do Sistema de Administração QuiremSpheres™ (LC-80076). Estas instruções devem ser lidas e compreendidas totalmente antes da utilização.

As seguintes recomendações aplicam-se à administração de QuiremSpheres™

- O fornecimento de QuiremSpheres™ na artéria hepática deve ser feito lentamente (0,1 ml por empurrão por segundo) utilizando soro fisiológico (0,9% NaCl). A entrega rápida pode causar refluxo.
- Durante o processo de administração, o cateter deve ser lavado com uma solução salina (0,9% NaCl) em intervalos regulares para evitar a obstrução.
- Verifique regularmente a ponta do cateter para garantir que permanece na posição planeada durante o procedimento de administração.
- Verifique quanto a estase do fluxo sanguíneo e o potencial refluxo das microesferas através da administração intermitente de agente de contraste para evitar o fornecimento inadvertido de microesferas.

### 13.5. ELIMINAÇÃO DE RESÍDUOS RADIOATIVOS

O frasco com fundo cónico QuiremSpheres™, o Sistema de Administração de QuiremSpheres™, os (micro)cateteres e outros consumíveis de utilização única contêm pequenas quantidades residuais de microesferas, pelo que é necessário vigiar a radioatividade. Estes elementos deverão ser eliminados em conformidade com os procedimentos locais. Isto poderá implicar um período de armazenamento para permitir a desintegração antes da eliminação no sistema habitual de eliminação de resíduos. Todas as batas e instrumentos cirúrgicos deverão ser controlados depois de terminar cada procedimento. Os elementos contaminados devem ser colocadas em bolsas adequadamente etiquetadas e enviados ao departamento de física médica ou a outra zona destinada à desintegração até que seja seguro lava-los ou eliminá-los.

### 13.6. TESTES PÓS-TRATAMENTO

Recomenda-se que seja efetuado um exame SPECT/TAC pós-tratamento do abdómen superior para rever a distribuição intra-hepática e a deposição extra-hepática das microesferas administradas.

### 14. SEGURANÇA DE IMAGIOLOGIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (IRM)

Testes não clínicos demonstraram que as microesferas de hólmio-166 do QuiremSpheres™ são condicionais para RM. Um doente com este dispositivo pode ser examinado em segurança nas condições apresentadas no Quadro 1. O não cumprimento destas condições pode resultar em lesão para o doente. Podem ser solicitadas informações adicionais sobre a segurança para IRM através de [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com).

#### Quadro 1 - Condições para exame por RM



#### RM-condicionais

Parâmetro	Condição de utilização / Informação
Intensidade do Campo Magnético Estático ( $B_0$ )	1,5 T, 3 T
Orientação do Campo Magnético Estático ( $B_0$ )	Horizontal, Furo Cilíndrico
Gradiente Máximo de Campo Espacial (SFG)	9 T/m (900 gauss/cm)
Polarização RF	Circular Polarizado (CP)
Bobina de Transmissão RF	Pode ser utilizada qualquer bobina de Transmissão RF.
Bobina de Recepção RF	Pode ser utilizada qualquer bobina de Recepção RF.
Modos de funcionamento ou restrições do sistema de RM (RF)	Modo de funcionamento normal
SAR máxima para todo o corpo	2 W/kg (modo de funcionamento normal)
Cabeça máxima SAR	3,2 W/kg (modo de funcionamento normal)
$B1^+_{rms}$	Sem máximo $B1^+_{rms}$
Duração do exame	2 W/kg de SAR média para todo o corpo durante 60 minutos de RF contínua (uma sequência ou série/exame sem pausas) seguida de um período de arrefecimento de 15 minutos.
Artefactos de imagem de RM	A presença deste implante pode produzir artefactos de imagem. Poderá ser necessária alguma manipulação dos parâmetros de digitalização para compensar os artefactos.

### 15. COMUNICAÇÃO DE INCIDENTES

Caso ocorra um incidente grave relacionado com as QuiremSpheres™, comunique o incidente à Quirem Medical B.V.: [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com). Se ocorrer um incidente grave relacionado com as QuiremSpheres™, comunique este incidente à Quirem Medical B.V. e à Autoridade Competente do Estado Membro em que o utilizador ou doente se encontra estabelecido.

### 16. 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 diretrizes de orientação locais para manuseamento de radiação devem ser respeitados no que respeita a preparação, administração de microesferas, eliminação de resíduos e cuidados pós-implantação.

Os princípios de higiene radiológica devem ser tidos em consideração em todas as circunstâncias. 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" (ALARA) considerando os seguintes aspetos:

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

Evitar o contacto com a urina e a bÍlis dos doentes submetidos a SIRT (em sacos de recolha e pensos para feridas) pode minimizar o risco de exposição dos indivíduos à radiação, particularmente durante as primeiras 24 horas após a implantação.

Em caso de (suspeita de) contaminação radioativa de pessoal, equipamento ou sala de tratamento:

- Determine a extensão da contaminação radioativa medindo a emissão de fótons gama do hólmio-166 com um detetor de radiação portátil adequado.
- Siga as diretrizes locais aplicáveis relacionadas com a limpeza ou colocação em quarentena de superfícies contaminadas.

## APÊNDICE I – MEDIÇÃO DA EXPOSIÇÃO PÓS-IMPLANTE

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

Os resultados das medições estão apresentados no Quadro 2.

**Quadro 2 – Dosagens a uma distância de 1 m dos doentes tratados com t = 0, 6, 24 e 48 horas após o tratamento.**

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

## APÊNDICE II – CORREÇÃO PARA DESINTEGRAÇÃO


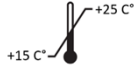




















A semivida física do hólmio-166 é de 26,8 horas. Para calcular a atividade das QuiremSpheres™ a qualquer momento após a hora de referência, multiplique a atividade de referência pelo fator de desintegração apropriado apresentado no Quadro 3.

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

**Quadro 3 - Fatores de decomposição de 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 RÓTULOS

	Fabricante		Limitação de temperatura		Data de validade
	Data de fabrico		Cuidado, contém material radioativo		Este lado para cima
	Número de série		Código de referência do produto		Manter afastado da luz solar
	Indicação de barreira estéril		Estéril utilizando técnicas de processamento asséticas		Manter seco
	Indicação de Dispositivo Médico		Identificador Único de Dispositivo		Não utilizar se a embalagem tiver sido danificada ou aberta
	Conformidade Europeia	EU CAL UTC	Tempo de calibração europeu UTC		O limite de empilhamento é de três caixas
	Apenas para uso de um único doente		Descolar os rótulos em ambos os lados		Conteúdo frágil
	Consulte as instruções de utilização		RM-condicionais		



## 1. DESCRIEREA DISPOZITIVULUI

QuiremSpheres™ constă din microsferă de acid poli-L-lactic (PLLA) care conțin holmiu-166 în 2 ml de soluție tampon în suspensie. Microsferele au un diametru mediu de 25-35 micrometri. Holmiul-166 este un izotop cu emisie beta de înaltă energie pentru uz terapeutic. Energia maximă a particulelor beta este de 1,85 MeV (50,0%) și 1,77 MeV (48,7%). Distanța maximă a particulelor beta emise în țesut este de 8,7 mm, cu o medie de 2,5 mm. În plus, holmiul-166 emite fotoni gamma primari cu o energie de 81 KeV (6,7%). Timpul de înjumătățire plasmatică al holmiului-166 este de 26,8 ore, ceea ce înseamnă că peste 90% din radiații sunt emise în primele 4 zile de la procedura de administrare. La momentul planificat al tratamentului, activitatea per microsferă este de 200-400 Bq. QuiremSpheres™ este un implant permanent.

QuiremSpheres™ se administrează în artera hepatică prin intermediul unui microcateter. QuiremSpheres™ se va distribui neuniform la nivel hepatic. Acest lucru este cauzat, în primul rând, de diferențele dintre fluxul arterial hepatic către tumoare (tumori) și țesutul hepatic netumoral, de raportul de vascularizare dintre țesutul hepatic tumoral și cel netumoral și de dimensiunea tumorii. QuiremSpheres™ pot fi vizualizate *in vivo* prin IRM și/sau SPECT.

## 2. DESTINAȚIA DE UTILIZARE

QuiremSpheres™ este destinat implantării în tumorile hepatice prin administrare prin artera hepatică pentru tratarea pacienților cu tumori hepatice nerezekabile.

## 3. UTILIZATORUL VIZAT

Utilizatorul vizat al QuiremSpheres™ include profesioniști din domeniul medicinei nucleare și al radiologiei intervenționale.

Numai utilizatorii vizați și alți membri ai personalului medical care au finalizat programul de instruire QuiremSpheres™ sunt autorizați să comande, să manipuleze și/sau să implanteze microsferă de holmiu-166 QuiremSpheres™.

## 4. INDICAȚII DE UTILIZARE

QuiremSpheres™ este indicat pentru tratarea pacienților cu tumori hepatice nerezekabile.

## 5. BENEFICIU CLINIC

Pe baza datelor clinice disponibile cu privire la QuiremSpheres™, sunt identificate următoarele beneficii:

- Controlul bolii în cazul tumorilor hepatice nerezekabile, ceea ce duce la o supraviețuire fără evoluția bolii și la o supraviețuire globală conformă cu cele mai avansate tehnologii (beneficiu pentru pacient).
- Tratament bine tolerat la grupurile de pacienți vizate (beneficiu pentru pacient).
- Un tratament cu durată limitată a reacțiilor adverse (beneficiu pentru pacient).
- Ameliorare simptomatică la pacienții cu simptome cauzate de tumoare (beneficiu pentru pacient).
- Verificare post-tratament prin SPECT și IRM (beneficiu pentru utilizator).

## 6. REZUMATUL SIGURANȚEI ȘI AL PERFORMANȚELOR CLINICE

Pentru rezumatul siguranței și al performanțelor clinice (SSCP), vă rugăm să vizitați <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> (UDI-DI DE BAZĂ: 8719266QS-V001ZV).

## 7. CONTRAINDICAȚII

QuiremSpheres™ este contraindicat la:

- pacienți cu o doză pulmonară previzionată care depășește 30 Gy într-un singur tratament.
- pacienți care prezintă rezultate semnificativ anormale la probele funcționale hepatice sintetice și excretorii (LFT).
- pacienți care au fost supuși anterior radioterapiei cu fascicul extern la nivel hepatic.
- pacienți care au tromboză completă a venei porte principale.
- pacienți care au depozit extrahepatic necorectabil al unui marker surrogat. Este acceptat depozitul de activitate în ligamentul falciform, în ganglionii limfatici portalii și în vezicula biliară.
- pacienți care au o funcție renală inadecvată.
- paciente gravide.
- copii (< 18 ani).

## 8. EVENIMENTE ADVERSE

Pe baza studiilor clinice finalizate, a fost stabilit următorul profil de evenimente adverse pentru QuiremSpheres™:

- Evenimentele de gradul 1, 2 care au fost observate după SIRT cu QuiremSpheres™ la > 10% dintre pacienți sunt: greață, durere abdominală, oboseală, dursă, vărsături, edem la nivelul membrelor, tahicardie atrială paroxistică, dispnee, reacție alergică (la substanța de contrast), ascită, febră, amețea.
- Evenimentele de gradul 3, 4, 5 care au fost observate după SIRT cu QuiremSpheres™ la > 1-10% dintre pacienți sunt: insuficiență hepatică, greață, oboseală, ascită, hemoragie gastrointestinală superioară, durere toracică, hemoragie a varicelor esofagiene și ulceratie gastrică. Evenimentele de gradul 3, 4, 5 observate la > 10% dintre pacienți sunt: durere abdominală.

- Evenimentele de laborator de gradul 1, 2 care au fost observate după SIRT cu QuiremSpheres™ la > 10% dintre pacienți sunt: creșterea  $\gamma$ -glutamilttransferazei, limfocitopenie, creșterea aspartataminotransferazei, creșterea fosfatazei alcaline, hiperglicemie, creșterea bilirubinei totale, creșterea alaninaminotransferazei, hiponatremie, anemie/hemoglobină, trombocitopenie, scăderea albuminei, creșterea lactat dehidrogenazei, leucopenie, creșterea amoniacului, creșterea INR, creșterea creatininei, hipokaliemie, eritrocite, APTT prelungit.
- Evenimentele de laborator de gradul 3, 4 care au fost observate după SIRT cu QuiremSpheres™ la > 1-10% dintre pacienți sunt: creșterea aspartataminotransferazei, creșterea fosfatazei alcaline, hiperglicemie, creșterea bilirubinei totale, creșterea alaninaminotransferazei, hiponatremie, anemie/hemoglobină, trombocitopenie, scăderea albuminei, creșterea lactat dehidrogenazei.
- Evenimentele de laborator de gradul 3, 4 care au fost observate după SIRT cu QuiremSpheres™ la > 10% dintre pacienți sunt: creșterea  $\gamma$ -glutamilt transferazei, limfocitopenie.

#### Posibile evenimente adverse grave cauzate de radiațiile înalte:

- **Pancreatită acută** ---- provoacă durere abdominală severă imediată. Verificați prin imagistică SPECT la nivelul abdomenului și testați amilaza serică.
- **Gastrită acută** ---- provoacă durere abdominală. Verificați prin metode standard de diagnosticare a ulcerății gastrice.
- **Colecistită acută** ---- provoacă durere abdominală superioară semnificativă și poate necesita colecistectomie pentru a fi remediată. Verificați prin studii imagistice adecvate.
- **Alte ulcerății ale tractului gastrointestinal (GI)** ---- provoacă durere abdominală. Verificați prin metode standard de diagnosticare a ulcerății.
- **Hepatită de iradiere (REILD)** ---- provoacă o deteriorare progresivă inexplicabilă a funcției hepatice. Verificați prin endobiopsie transcutanată la nivel hepatic.
- **Pneumonie de iradiere** ---- provoacă o tuse neproductivă excesivă. Verificați prin radiografie sau CT pulmonară HR dovada pneumoniei.

#### 9. AVERTISMENTE

Nu au fost identificate avertismente.

#### 10. PRECAUȚII

Se atrage atenția asupra următoarelor măsuri de precauție:

- Iradierea excesivă la nivelul parenchimului hepatic normal poate duce la boala hepatică indusă de radioembolizare (REILD), cunoscută și sub denumirea de hepatită de iradiere.
- Acest produs este radioactiv. La manipularea acestui dispozitiv trebuie respectate reglementările locale.

#### 11. COMPOZIȚIA CHIMICĂ

Microsferele conțin poli(acid L-lactic), acetilacetonă și clorură de holmiu. Soluția tampon în suspensie apoasă conține dihidrogenofosfat de sodiu, hidrogenofosfat disodic, poloxamer 188 și apă pentru preparate injectabile.

#### 12. PREGĂTIRE

##### 12.1. ALEGEREA PACIENȚILOR ȘI TESTE DE PRETRATAMENT

Numai pacienții cu tumori hepatice nerezecabile pot fi incluși în vedere pentru tratamentul cu QuiremSpheres™. Alegerea pacienților pentru tratamentul cu QuiremSpheres™ necesită o opinie medicală conform căreia tratamentul tumorii (tumorilor) de la nivel hepatic va avea ca rezultat un beneficiu pentru pacient și tumoarea (tumorile) este (sunt) nerezecabilă (nerezecabile).

Se recomandă ca următoarele teste pentru pacienți să fie efectuate înainte de tratament:

- O angiogramă hepatică pentru a stabili anatomia arterială a ficatului.
- Teste serologice ale funcției hepatice pentru a determina gradul de afectare a funcției hepatice.
- Un test al funcției renale pentru a determina gradul de funcționare a rinichilor.
- O scanare de medicină nucleară cu un marker surrogat, administrat pentru a preziona doza la nivel pulmonar, intrahepatic și orice depunere extrahepatică din tratamentul cu QuiremSpheres™.
  - Ca marker surrogat, microsferele de holmiu-166 QuiremScout™ sau MAA de tehniciu-99m pot fi injectate prin intermediul unui cateter în artera hepatică.
  - Pentru a optimiza valoarea predictivă a acestui test, se recomandă ca vârful cateterului în timpul injectării oricărui marker surrogat să fie plasat exact în aceeași poziție anatomică din care va fi administrat QuiremSpheres™.
  - Nu poziționați vârful cateterului prea aproape de o bifurcație sau de peretele arterial, deoarece acest lucru poate introduce vărtejuri care limitează valoarea predictivă a markerului surrogat.

**! Notă !** *Pacientul trebuie să se recupereze după orice intervenție chirurgicală majoră înainte de a fi tratat cu QuiremSpheres™.*

**! Notă !** *Efectul potențial al agenților antineoplazici sistemici asupra vascularizării hepatice și/sau un efect potențial de radiosensibilizare nu au fost evaluate în asociere cu QuiremSpheres™.*

**! Notă !** *Siguranța și eficacitatea acestui dispozitiv la mamele care alăptează nu au fost stabilite.*

##### 12.2. PLANIFICAREA DOZEI

Ca principiu general, cantitatea de radioactivitate QuiremSpheres™ A [MBq] pentru a obține o doză de radiație absorbită D [Gy] într-un țesut cu masa M [kg] se determină prin următoarea formulă:

$$A[\text{MBq}] = D[\text{Gy}] \times M[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}] \quad [1]$$

unde  $M$  [kg] este determinat de volumul  $V$  [L] și de densitatea  $\rho$  [kg/L] a țesutului în felul următor:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times \rho [\text{kg/L}] \quad [2]$$

Densitatea  $\rho$  [kg/L] care poate fi utilizată pentru determinarea  $M$  [kg] a țesutului hepatic (atât normal, cât și tumoral) este de 1,06 kg/l.

Radioactivitatea care trebuie administrată pentru tratamentul unui pacient poate fi calculată pe baza volumului hepatic care urmează să fie tratat (punctul 5.2.2.) sau pe baza unei simulări a dozei cu ajutorul unui marker surrogat (punctul 5.2.3.).

### 12.2.1. RECOMANDĂRI PENTRU PLANIFICAREA DOZELOR

Pentru planificarea dozelor se aplică următoarele reguli:

- Doza medie recomandată absorbită planificată la nivel hepatic integral este de 60 Gy.
- Atunci când este tratat un singur lob sau (sub)segment hepatic, doza planificată de radiație absorbită planificată pentru acel volum de tratament poate depăși 60 Gy. Doza medie absorbită la nivelul întregului ficat ar trebui în continuare evaluată, iar doza medie absorbită recomandată de 60 Gy se aplică în continuare.

**! Precauție!** *Iradierea excesivă la nivelul parenchimului hepatic normal poate duce la boala hepatică indusă de radioembolizare (REILD), cunoscută și sub denumirea de hepatită de iradiere.*

**! Notă !** *O șuntare excesivă către plămâni poate duce la pneumonie de iradiere.*

**! Notă !** *Administrarea accidentală a QuiremSpheres™ în vezicula biliară, tractul gastrointestinal sau pancreas poate provoca gastrită acută, ulceratii ale tractului gastrointestinal, pancreatită acută sau colecistită acută.*

### 12.2.2. CALCULUL ACTIVITĂȚII PE BAZA VOLUMULUI HEPATIC

Această metodă utilizează exclusiv volumul hepatic în care vor fi injectate QuiremSpheres™ ca informație introdusă pentru a calcula activitatea necesară pentru a obține o anumită doză în țesutul hepatic, conform formulelor [1] și [2]. Volumul  $V$  este măsurat pe baza datelor de imagistică medicală și este utilizat pentru a determina masa  $M$  a țesutului hepatic.

Din cauza distribuției neuniforme a QuiremSpheres™ în țesutul hepatic tumoral și netumoral, poate fi de așteptat ca în țesutul tumoral să fie administrată o doză de radiație absorbită proporțional mai mare. Cu toate acestea, se recomandă ca distribuția intrahepatică să fie studiată ca parte a analizei utilizând un marker surrogat.

### 12.2.3. CALCULUL ACTIVITĂȚII PE BAZA SIMULĂRII DOZEI CU AJUTORUL UNUI MARKER SUROGAT

Această metodă utilizează un marker surrogat pentru a simula doza de radiație absorbită preconizată pentru o anumită activitate de tratament în țesutul tumoral și în țesutul hepatic normal. Ca marker surrogat se pot utiliza microsferă de holmiu-166 QuiremScout™ sau MAA de tehniciu-99m. Distribuția oricăruia dintre markerii surrogat este evaluată prin imagistică SPECT(-CT), pe baza căreia fracția  $F$  din activitatea totală într-un volum de interes (VOI) este determinată conform:

$$F = \frac{\text{Counts}_{\text{VOI}}}{\text{Counts}_{\text{Total Volume}}} \quad [3]$$

Unde *numărul* se referă la numărul SPECT măsurat în volumele corespunzătoare, iar *volumul total* se referă la volumul hepatic total în care se planifică administrarea activității QuiremSpheres™. În cazul în care se detectează un șunt pulmonar, *volumul total* include și volumul pulmonar. Activitatea necesară pentru a obține o doză absorbită  $D$  [Gy] într-un VOI se calculează ulterior pe baza formulei [4] în felul următor:

$$A = \frac{D_{\text{VOI}}[\text{Gy}] \times M_{\text{VOI}}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]}{F} \quad [4]$$

Cu  $M_{\text{VOI}}$  calculat conform formulei [2]. Volumul  $V$  este măsurat pe baza datelor de imagistică medicală și este utilizat pentru a determina masa  $M$  de țesut din VOI atât pentru țesutul hepatic normal, cât și pentru țesutul tumoral.

### 12.3. PREDICȚIA DOZEI PULMONARE UTILIZÂND UN MARKER SUROGAT

Se poate utiliza un marker surrogat pentru a simula doza de radiație absorbită în plămâni pentru o anumită activitate de tratament. Ca marker surrogat se pot utiliza microsferă de holmiu-166 QuiremScout™ sau MAA de tehniciu-99m. Distribuția oricăruia marker surrogat poate fi evaluată prin imagistică SPECT(-CT) sau scintigrafie planară, pe baza căreia se calculează procentul de șunt pulmonar  $L$  [%] cu ajutorul următoarei formule:

$$L [\%] = \frac{\text{counts of total lung}}{\text{counts of total lung} + \text{counts of liver}} \times 100 \quad [5]$$

În cazul în care *numerele* se referă la numerele SPECT-CT sau la cele de scintigrafie planară măsurate pe imagini din regiunile de interes corespunzătoare.

Doza de radiație absorbită la nivelul plămânilor poate fi prezisă pe baza șuntului pulmonar  $L$  [%] măsurat, a cantității de activitate  $A$  [MBq] de holmiu-166 care urmează să fie administrată și a masei plămânilor  $M_{\text{lung}}$  [kg], cu ajutorul următoarei formule:

$$D_{\text{lung}} [\text{Gy}] = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{\text{lung}}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]} \quad [6]$$

Masa țesutului pulmonar  $M_{\text{lung}}$  [kg] poate fi calculată utilizând o densitate a țesutului pulmonar specifică pacientului și volumul pulmonar pe baza unei tomografii computerizate sau poate fi estimată la 1 kg.



## 13. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

### 13.1. PREZENTARE ȘI DEPOZITARE

Pregătirea poate fi efectuată fie într-o unitate spitalicească pentru manipularea materialelor radioactive (de exemplu un laborator de medicină nucleară), fie într-o unitate spitalicească (de exemplu o sală de angiografie) aprobată pentru procedura de administrare a QuiremSpheres™ și/sau QuiremScout™.

**! Precauție!**      **Produsul este radioactiv. La manipularea acestui dispozitiv trebuie respectate reglementările locale.**

Microsferele QuiremSpheres™ sunt furnizate în suspensie cu o activitate specifică pacientului de până la trei flacoane V capsulate. Detaliile privind data calibrării, activitatea la calibrare și informațiile privind termenul de valabilitate sunt indicate pe etichetele ambalajelor. QuiremSpheres™ se livrează steril și este destinat unui singur pacient și unei singure utilizări. Fiecare flacon V este livrat într-un recipient din plumb, ambalat într-o cutie de transport de tip A. Flaconul și conținutul său trebuie păstrate în interiorul recipientului de transport la temperatura camerei (15-25°C, 59-77°F) până la utilizare.

- ! Notă !**      La primirea QuiremSpheres™, verificați dacă ambalajul este deteriorat. Nu utilizați produsul în cazul în care flaconul V sau ambalajul este deteriorat.
- ! Notă !**      QuiremSpheres™ este destinat pentru utilizare la un singur pacient.
- ! Notă !**      Nu utilizați produsul după data și ora de expirare, așa cum sunt indicate pe eticheta produsului.
- ! Notă !**      Înainte de a utiliza QuiremSpheres™, verificați activitatea flaconului (flacoanelor) primit(e) utilizând un calibrator de doză calibrat pentru măsurarea holmiului-166.

### 13.2. DISPOZITIVE DE INTERACȚIUNE ȘI ACCESORII

Utilizați setul de administrare QuiremSpheres™ (QS-D001) pentru transferul QuiremSpheres™ de la flaconul V al pacientului la cateterul pacientului.

Utilizați kitul QuiremSpheres™ pentru clienți (QS-C001) ca mijloc de protecție împotriva radiațiilor neintenționate în timpul procedurii de administrare a QuiremSpheres™.

Se recomandă utilizarea unui microcateter cu un diametru interior de cel puțin 0,65 mm. Dacă se utilizează un cateter cu un diametru interior mai mic, se anticipează un debit mai mic în timpul procesului de administrare. Un debit mai mic:

- va duce la o creștere mai rapidă a nivelului de lichid din flaconul V, care are nevoie de mai mult timp pentru a se normaliza. Prin urmare, lăsați suficient timp între ciclurile de administrare pentru a permite normalizarea nivelului de lichid din flaconul V.
- poate duce la o retenție crescută a microsferelor în setul de administrare QuiremSpheres™ și în microcateter.

**! Notă !**      Neacordarea unui timp suficient între ciclurile de administrare pentru normalizarea nivelului de lichid din flaconul V poate avea ca rezultat o presiune excesivă în flaconul V, ceea ce poate duce, în cele din urmă, la scurgeri septale și la pierderea presiunii.

### 13.3. POZIȚIONARE RADIOLOGICĂ A CATETERULUI

Pentru implantarea transarterială a QuiremSpheres™, se introduce un cateter fie prin artera femurală, fie prin artera radială, sub ghidaj radiologic. Acest lucru ar trebui să fie efectuat numai de către un radiolog intervenționist calificat.

Utilizând tehnici standard, poziționați microcateterul în artera hepatică (comună, dreaptă, stângă sau una dintre celelalte ramuri către ficat). Radiologul intervenționist trebuie să fie familiarizat cu variațiile arteriale frecvente în alimentarea cu sânge a ficatului și de la ficat la organele din jur. Trebuie depuse toate eforturile pentru a administra microsferile în arterele hepatice, astfel încât radiația să fie administrată numai în zona țintă de la nivel hepatic. În cazul în care tumorile sunt limitate la un lob sau (sub)segment al ficatului, cateterul poate fi introdus selectiv în artera care alimentează lobul sau (sub)segmentul țintă, evitându-se astfel țesutul hepatic sănătos.

### 13.4. ADMINISTRAREA QUIREMSPHERES™

Administrarea QuiremSpheres™ se efectuează într-o unitate spitalicească (de exemplu o sală de angiografie) aprobată pentru procedura de administrare a microsferelor de holmiu-166 QuiremSpheres™.

Pentru o descriere extinsă și ilustrată a pregătirii și executării procedurii de administrare a QuiremSpheres™, consultați Procedura de administrare manuală (LC-80072) și instrucțiunile de utilizare ale setului de administrare QuiremSpheres™ (LC-80076). Aceste instrucțiuni trebuie citite și înțelese în întregime înainte de utilizare.

Următoarele recomandări se aplică pentru administrarea QuiremSpheres™.

- Administrarea QuiremSpheres™ în artera hepatică trebuie efectuată lent (0,1 ml pe împingere pe secundă) utilizând soluție salină (NaCl 0,9%). Administrarea rapidă poate provoca reflux.
- În timpul procedurii de administrare, cateterul trebuie clătit cu soluție salină (NaCl 0,9%) la intervale regulate pentru a preveni blocarea.
- Verificați în mod regulat vârful cateterului pentru a vă asigura că acesta rămâne în poziția planificată pe toată durata procedurii de administrare.
- Verificați staza fluxului sanguin și potențialul reflux al microsferelor prin administrarea intermitentă de substanță de contrast, pentru a preveni administrarea accidentală a microsferelor.

### 13.5. ELIMINAREA DEȘEURILOR RADIOACTIVE

Flaconul V cu QuiremSpheres™, setul de administrare QuiremSpheres™, (micro)cateterele și alte produse de unică folosință vor conține mici cantități reziduale de microsferă și necesită monitorizare pentru radioactivitate. Aceste articole trebuie eliminate în conformitate cu procedurile locale. Aceasta poate implica depozitarea până la descompunere înainte de eliminarea prin sistemul obișnuit de gestionare a deșeurilor din unitate. Toate halatele și echipamentul chirurgical trebuie monitorizate la sfârșitul fiecărei proceduri. Articolele contaminate ar trebui să fie împachetate, etichetate și returnate la departamentul de fizică medicală sau în altă zonă desemnată pentru a se descompune până când acestea pot fi spălate sau eliminate în condiții de siguranță.

### 13.6. TESTE POST-TRATAMENT

Se recomandă efectuarea unei scanări SPECT/CT post-tratament a abdomenului superior pentru a analiza distribuția intrahepatică și depunerea extrahepatică a microsferelor administrate.

### 14. INFORMAȚII DE SIGURANȚĂ LEGATE DE IMAGISTICA PRIN REZONANȚĂ MAGNETICĂ (IRM)

Testele non-clinice au demonstrat că microsferele de Holmium-166 din QuiremSpheres™ sunt condiționate de rezonanța magnetică. Un pacient cu acest dispozitiv poate fi scanat în siguranță în condițiile prezentate în Tabelul 1. Nerespectarea acestor condiții poate avea ca rezultat vătămarea pacientului. Informații suplimentare privind siguranța IRM pot fi solicitate la adresa [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com).

Tabelul 1 - Condiții de scanare RM



#### Compatibilitate IRM condiționată

Parametru	Condiții de utilizare / Informații
Intensitatea câmpului magnetic static ( $B_0$ )	1,5 T; 3 T
Orientarea câmpului magnetic static ( $B_0$ )	Orizontal, diametru cilindric
Gradient spațial maxim câmp magnetic (SFG)	9 T/m (900 gauss/cm)
Polarizare RF	Polarizat circular (CP)
Bobină de transmisie RF	Se poate utiliza orice bobină de transmisie RF.
Bobină de recepție RF	Se poate utiliza orice bobină de recepție RF.
Moduri de funcționare sau constrângeri ale sistemului MR (RF)	Mod de funcționare normal
SAR maxim pentru întregul corp	2 W/kg (Mod de funcționare normal)
SAR maxim pentru cap	3,2 W/kg (Mod de funcționare normal)
$B1^+_{rms}$	Fără maxim $B1^+_{rms}$
Durata scanării	SAR mediu 2 W/kg pe întreg corpul timp de 60 de minute de RF continuă (o secvență sau o serie/scanare back-to-back fără pauze) urmată de o perioadă de răcire de 15 minute.
Artefacte de imagine RM	Prezența acestui implant poate produce artefacte de imagine. Poate fi necesară o anumită manipulare a parametrilor de scanare pentru a compensa artefactele.

### 15. RAPORTAREA INCIDENTELOR

Dacă apare un incident legat de QuiremSpheres™, raportați acest incident către Quirem Medical B.V.: [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com). Dacă apare un incident grav legat de QuiremSpheres™, raportați acest incident către Quirem Medical B.V. și către autoritatea competentă din statul membru în care își are reședința utilizatorul sau pacientul.

### 16. SIGURANȚĂ RADIOLOGICĂ

Procedura de pregătire și administrare trebuie considerată ca un risc potențial grav de radiații pentru personalul clinic. Trebuie respectate ghidurile de reglementare și locale privind manipularea radiațiilor în ceea ce privește pregătirea, administrarea microsferelor, eliminarea deșeurilor și îngrijirea post-implantare.

Principiile de igienă a radiațiilor trebuie luate în considerare în permanență. Pe scurt, acest lucru înseamnă că expunerea la doză a personalului clinic, a personalului de îngrijire și expunerea involuntară la doză a pacientului trebuie să fie „cât mai mică posibil” (ALARA), luând în considerare următoarele aspecte:

- **TIMPUL** - Reducerea la minim a timpului de expunere
- **DISTANȚA** - Măriți cât mai mult posibil distanța dintre sursa de radiații și corp/extremitățile corpului
- **ECRANAREA** - Luați măsuri de ecranare corespunzătoare

Evitarea contactului cu urina și bila pacienților care au fost supuși SIRT (în pungile de colectare și în pansamentele pentru plăgi) poate reduce la minim riscul de expunere la radiații pentru persoane, în special în primele 24 de ore de la implantare.

În caz de contaminare radioactivă (suspectată) a personalului, a echipamentului sau a sălii de tratament:

- Stabiliți gradul de contaminare radioactivă prin măsurarea emisiei de fotoni gamma a holmiului-166 cu un detector de radiații portabil adecvat.
- Respectați ghidurile locale aplicabile privind curățarea sau introducerea în carantină a suprafeței (suprafețelor) contaminate.

## ANEXA I - MĂSURAREA EXPUNERII POST-IMPLANTARE

Ratele dozelor au fost măsurate la o distanță de 1,0 m de la abdomenul pacienților (n=3) cărora li s-a implantat activitatea microsferelor de holmiu-166, asociată cu o doză medie recomandată de 60 Gy absorbită la nivelul întregului ficat.

Rezultatele măsurătorilor sunt prezentate în Tabelul 2.

**Tabelul 2 - Ratele dozelor la o distanță de 1,0 m față de pacienții tratați la t = 0, 6, 24 și 48 ore după tratament.**

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

## ANEXA II - CORECȚIE PENTRU DESCOMPUNERE


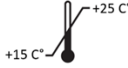














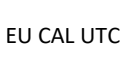






Timpul de înjumătățire plasmatică fizică al holmiului-166 este de 26,8 ore. Pentru a calcula activitatea QuiremSpheres™ în orice moment după timpul de referință, se înmulțește activitatea de referință cu factorul de descompunere corespunzător prezentat în Tabelul 3.

Ora de referință trebuie să fie în ora locală a utilizatorului înainte de corecția pentru descompunere.

**Tabelul 3 - Factorii de descompunere ai QuiremSpheres™**

Ore	Factor de descompunere	Ore	Factor de descompunere
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 (ziua 2)	0,289
7	0,834	72 (ziua 3)	0,155
8	0,813	96 (ziua 4)	0,083

## ANEXA III - EXPLICAȚIA SIMBOLURILOR DE PE AMBALAJ ȘI ETICHETARE

	Fabricant		Limite de temperatură		Data de expirare
	Data fabricației		Atenție, conține material radioactiv		Cu această parte în sus
	Număr de serie		Codul de referință al produsului		A se feri de lumina solară
	Indicație de barieră sterilă		Steril prin utilizarea tehnicilor de prelucrare aseptică		A se păstra uscat
	Indicația dispozitivului medical		Identificator unic al dispozitivului		A nu se utiliza dacă ambalajul a fost deteriorat sau deschis
	Conformitate europeană		Ora europeană de calibrare UTC		Limita de stivuire este de trei cutii
	Pentru utilizare la un singur pacient		Etichete detașabile pe ambele părți		Conținut fragil
	Consultați instrucțiunile de utilizare		Compatibilitate IRM condiționată		



## 1. ОПИСАНИЕ ИЗДЕЛИЯ

QuiremSpheres™ состоит из микросфер из поли-L-молочной кислоты (PLLA), содержащих гольмий-166, которые суспендированы в буферном растворе объемом 2 мл. Средний диаметр микросфер 25-35 микрон. Гольмий-166 — высокоэнергетический бета-излучающий изотоп, применяемый в терапевтических целях. Максимальная энергия бета-частиц составляет 1,85 МэВ (50,0%) и 1,77 МэВ (48,7%). Максимальный диапазон излучаемых бета-частиц в ткани составляет 8,7 мм со средним значением 2,5 мм. Кроме того, гольмий-166 излучает первичные гамма-фотоны с энергией 81 кэВ (6,7%). Период полураспада гольмия-166 составляет 26,8 часов. Это означает, что более 90% радиации доставляется в течение первых 4 дней после процедуры. В запланированное время проведения процедуры активность на одну микросферу составляет 200-400 Бк. QuiremSpheres™ — это постоянный имплантат.

QuiremSpheres™ вводится в печеночную артерию через микро-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. QuiremSpheres™ можно визуализировать in-vivo с помощью МРТ и (или) ОФЭКТ.

## 2. НАЗНАЧЕНИЕ

QuiremSpheres™ предназначен для имплантации в опухоли печени путем введения через печеночную артерию для лечения пациентов с неоперабельными опухолями печени.

## 3. ПРЕДПОЛАГАЕМЫЙ ПОЛЬЗОВАТЕЛЬ

Предполагаемые пользователи QuiremSpheres™ — это специалисты в области ядерной медицины и интервенционной радиологии.

Только предполагаемые пользователи и другой клинический персонал, прошедшие программу обучения QuiremSpheres™, имеют право заказывать, обрабатывать и (или) имплантировать микросферы QuiremSpheres™ с гольмием-166.

## 4. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

QuiremSpheres™ показан для лечения пациентов с неоперабельными опухолями печени.

## 5. КЛИНИЧЕСКАЯ ПОЛЬЗА

На основании имеющихся клинических данных о QuiremSpheres™ определена следующая польза от его применения:

- Контроль заболевания при неоперабельных опухолях печени, приводящий к выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в соответствии с передовыми достижениями (польза для пациента).
- Хорошо переносимое лечение в целевой популяции пациентов (польза для пациента).
- Лечение с ограниченной продолжительностью побочных эффектов (польза для пациента).
- Облегчение симптомов, обусловленных опухолью (польза для пациента).
- Контроль после лечения с помощью ОФЭКТ и МРТ (польза для пользователя).

## 6. СВОДНЫЕ ДАННЫЕ ПО БЕЗОПАСНОСТИ И КЛИНИЧЕСКОМУ ЭФФЕКТУ

Сводные данные по безопасности и клиническому эффекту (SSCP) см. на странице <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> (ОСНОВНОЙ UDI-DI: 8719266QS-V001ZV).

## 7. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Применение QuiremSpheres™ противопоказано у:

- пациентов, у которых прогнозируемая доза в легких превышает 30 Гр за один сеанс терапии;
- пациентов, у которых результаты синтетических и экскреторных функциональных тестов печени (ФТП) значительно отклоняются от нормы;
- пациентов, которым ранее была проведена наружная лучевая терапия печени;
- пациентов с полным тромбозом главной воротной вены;
- пациентов с некорректируемым внепеченочным осаждением суррогатного маркера. Приемлемым является осаждение активного продукта в серповидной связке печени, портальных лимфатических узлах и желчном пузыре;
- пациентов с недостаточной функцией почек;
- беременных пациенток;
- детей (до 18 лет).

## 8. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

На основании завершённых клинических исследований был установлен следующий профиль нежелательных явлений для QuiremSpheres™:

- Явления 1, 2 степени, которые наблюдались после SIRT с применением QuiremSpheres™ более чем у 10% пациентов: тошнота, боль в животе, усталость, боль в спине, рвота, отек конечностей, пароксизмальная

предсердная тахикардия, одышка, аллергическая реакция (на контрастное вещество), асцит, повышенная температура, головокружение.

- Явления 3, 4, 5 степени, которые наблюдались после SIRT с применением QuiremSpheres™ более чем у 1-10% пациентов: печеночная недостаточность, тошнота, усталость, асцит, кровоизлияние в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, боль в грудной клетке, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и изъязвление желудка. Явления 3, 4, 5 степени, наблюдаемые более чем у 10% пациентов: боль в животе.
- Патологические изменения лабораторных показателей 1, 2 степени, которые наблюдались после SIRT с применением QuiremSpheres™ более чем у 10% пациентов: повышение уровня у-глутамилтрансферазы, лимфоцитопения, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня щелочной фосфатазы, гипергликемия, повышение уровня общего билирубина, повышение уровня аланинаминотрансферазы, гипонатриемия, анемия / гемоглобин, тромбоцитопения, снижение уровня альбумина, повышение уровня лактатдегидрогеназы, лейкопения, повышение уровня аммиака, повышение МНО, повышение уровня креатинина, гипокалиемия, эритроциты, пролонгированное АЧТВ.
- Патологические изменения лабораторных показателей 3, 4 степени, которые наблюдались после SIRT с применением QuiremSpheres™ более чем у 1-10% пациентов: повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня щелочной фосфатазы, гипергликемия, повышение уровня общего билирубина, повышение уровня аланинаминотрансферазы, гипонатриемия, анемия / гемоглобин, тромбоцитопения, снижение уровня альбумина, повышение уровня лактатдегидрогеназы.
- Патологические изменения лабораторных показателей 3, 4 степени, которые наблюдались после SIRT с применением QuiremSpheres™ более чем у 10% пациентов: повышение уровня у-глутамилтрансферазы, лимфоцитопения.

#### **Потенциальные серьезные нежелательные явления, связанные с интенсивной радиацией:**

- **Острый панкреатит** – вызывает внезапную сильную боль в животе. Выполните проверку с помощью ОФЭКТ-визуализации брюшной полости и анализа на уровень сывороточной амилазы.
- **Острый гастрит** – вызывает боль в животе. Выполните проверку с помощью стандартных методов диагностики язв желудка.
- **Острый холецистит** – вызывает сильную боль в верхней части живота и может потребовать холецистэктомии для ее устранения. Выполните проверку с помощью соответствующих визуализационных исследований.
- **Другие изъязвления желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)** — вызывают боль в животе. Выполните проверку с помощью стандартных методов диагностики язв.
- **Лучевой гепатит (ЗПВРЭ)** – вызывает необъяснимое прогрессирующее ухудшение функции печени. Выполните проверку с помощью чрескожной биопсии печени.
- **Лучевой пневмонит** – вызывает избыточный непродуктивный кашель. Выполните проверку на наличие пневмонита с помощью рентгенографии или КТ легких с высоким разрешением.

#### **9. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ**

Предупреждения отсутствуют.

#### **10. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ**

Следует обратить внимание на следующие меры предосторожности:

- Чрезмерное облучение нормальной паренхимы печени может привести к заболеванию печени, вызванному радиоактивной эмболизацией (ЗПВРЭ), также известному как радиационный гепатит.
- Это изделие радиоактивно. При обращении с данным изделием необходимо соблюдать местные нормативные требования.

#### **11. ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ**

Микросферы содержат поли-L-молочную кислоту, ацетилацетон и хлорид гольмия. Водный суспензионный буфер содержит дигидрофосфат натрия, динатрия гидрофосфат дигидрат, поллоксамер 188 и воду для инъекций.

#### **12. ПОДГОТОВКА**

##### **12.1. ОТБОР ПАЦИЕНТОВ И ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПЕРЕД ТЕРАПИЕЙ**

Для лечения с применением изделия QuiremSpheres™ могут рассматриваться только пациенты с неоперабельными опухолями печени. Отбор пациентов для лечения с применением изделия QuiremSpheres™ требует медицинского заключения о том, что лечение опухолей в печени приведет к получению пользы пациентом и что эти опухоли являются неоперабельными.

Перед лечением рекомендуется провести следующие обследования пациентов:

- Ангиографию печени для определения анатомии артерий печени.
- Серологические тесты для проверки функции печени с целью определения степени нарушения функции печени.
- Анализ для проверки функции почек, чтобы определить степень сохранности функции почек.
- Радиоизотопное сканирование введенного суррогатного маркера для прогнозирования дозы в легких, внутрипеченочной дозы и любого внепеченочного осаждения в результате лечения с применением QuiremSpheres™.
  - В качестве суррогатного маркера можно вводить через катетер в печеночную артерию микросферы QuiremScout™ с гольмием-166 или технеций-99m MAA.
  - Чтобы оптимизировать прогностическую ценность этого обследования, наконечник катетера во время инъекции любого из суррогатных маркеров рекомендуется поместить в точно такое же анатомическое положение, из которого будет вводиться изделие QuiremSpheres™.

- Не размещайте наконечник катетера слишком близко к бифуркации или стенке артерии, так как это может привести к образованию вихревых воронок, которые ограничивают прогностическую ценность суррогатного маркера.

**! Примечание !** Перед лечением с применением QuiremSpheres™ пациент должен восстановиться после любых серьезных хирургических вмешательств.

**! Примечание !** Потенциальное влияние системных противоопухолевых препаратов на васкуляризацию печени и (или) потенциальное радиосенсибилизирующее действие в сочетании с QuiremSpheres™ не оценивались.

**! Примечание !** Безопасность и эффективность данного изделия у кормящих матерей не установлена.

## 12.2. ПЛАНИРОВАНИЕ ДОЗ

В качестве общего принципа количество радиоактивности QuiremSpheres™  $A$  [MBq] для достижения поглощенной дозы излучения  $D$  [Gy] в ткани с массой  $M$  [кг] определяется по следующей формуле:

$$A[\text{MBq}] = D[\text{Gy}] \times M[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}] \quad [1]$$

где  $M$  [кг] определяется объемом  $V$  [л] и плотностью  $\rho$  [кг/л] ткани следующим образом:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times \rho [\text{kg/L}] \quad [2]$$

Плотность  $\rho$  [кг/л], которую можно использовать для определения  $M$  [кг] ткани печени (как нормальной, так и опухолевой), составляет 1,06 кг/л.

Радиоактивность, подлежащая введению пациенту, может быть рассчитана на основе объема печени, подлежащего лечению (раздел 5.2.2), или на основе моделирования дозы с использованием суррогатного маркера (раздел 5.2.3).

### 12.2.1. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЛАНИРОВАНИЮ ДОЗЫ

К планированию дозы относится следующее:

- Рекомендуемая средняя запланированная поглощенная доза для всей печени составляет 60 Гр.
- Когда лечению подлежит только одна доля 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.

**! Внимание !** Чрезмерное облучение нормальной паренхимы печени может привести к заболеванию печени, вызванному радиоактивной эмболизацией (ЗПВРЭ), также известному как радиационный гепатит.

**! Примечание !** Чрезмерное шунтирование в легкие может привести к лучевому пневмониту.

**! Примечание !** Непреднамеренное введение изделия QuiremSpheres™ в желчный пузырь, желудочно-кишечный тракт или поджелудочную железу может вызвать острый гастрит, изъязвление желудочно-кишечного тракта, острый панкреатит или острый холецистит.

### 12.2.2. РАСЧЕТ АКТИВНОСТИ НА ОСНОВЕ ОБЪЕМА ПЕЧЕНИ

В данном методе используется только объем печени, в который будет вводиться изделие QuiremSpheres™, в качестве входных данных для расчета надлежащей активности, необходимой для достижения определенной дозы на ткани печени в соответствии с формулой [1] и [2]. Объем  $V$  измеряется на основе данных медицинской визуализации и используется для определения массы  $M$  ткани печени.

Из-за неравномерного распределения QuiremSpheres™ в опухолевой и неопухолевой тканях печени ожидается, что пропорционально более высокая поглощенная доза облучения будет доставлена в опухолевую ткань. Тем не менее рекомендуется изучать внутривенное распределение в рамках пробной процедуры с использованием суррогатного маркера.

### 12.2.3. РАСЧЕТ АКТИВНОСТИ НА ОСНОВЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ ДОЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СУРРОГАТНОГО МАРКЕРА

В данном методе используется суррогатный маркер для моделирования ожидаемой поглощенной дозы облучения для данной лечебной активности в опухолевой ткани и нормальной ткани печени. В качестве суррогатного маркера можно использовать микросферы QuiremScout™ с гольмием-166 или технеций-99m МАА. Распределение любого из суррогатных маркеров оценивают с помощью визуализации ОФЭКТ(-КТ), на основе которой определяют фракцию  $F$  от общей активности в интересующем объеме ( $VOI$ ) в соответствии с формулой:

$$F = \frac{\text{Counts}_{VOI}}{\text{Counts}_{Total Volume}} \quad [3]$$

где  $counts$  относятся к отсчетам ОФЭКТ, измеренным в соответствующих объемах, а  $Total Volume$  относится к общему объему печени, в который планируется ввести активность изделия QuiremSpheres™. Если обнаружен шунт легкого,  $Total Volume$  также включает объем легкого. Активность, необходимую для достижения поглощенной дозы  $D$  [Gy] в  $VOI$ , впоследствии рассчитывают по формуле [4] следующим образом:

$$A = \frac{D_{VOI}[\text{Gy}] \times M_{VOI}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]}{F} \quad [4]$$

С  $M_{VOI}$ , рассчитанной по формуле [2]. Объем  $V$  измеряется на основе данных медицинской визуализации и используется для определения массы  $M$  ткани в VOI как для нормальной ткани печени, так и для опухолевой ткани.

### 12.3. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ДОЗЫ В ЛЕГКИХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СУРРОГАТНОГО МАРКЕРА

Суррогатный маркер можно использовать для моделирования ожидаемой поглощенной дозы облучения в легких для данной лечебной активности. В качестве суррогатного маркера можно использовать микросферы QuiremScout™ с гольмием-166 или технеций-99m МАА. Распределение любого из суррогатных маркеров можно оценить с помощью визуализации ОФЭКТ(-КТ) или планарной сцинтиграфии, на основе которых процентная часть шунтирования легких  $L$  [%] рассчитывается по следующей формуле:

$$L [\%] = \frac{\text{counts of total lung}}{\text{counts of total lung} + \text{counts of liver}} \times 100 \quad [5]$$

Где *counts* относятся к отсчетам ОФЭКТ-КТ или планарной сцинтиграфии, измеренным на изображениях в соответствующих изучаемых областях.

Поглощенную дозу облучения легкого можно предсказать на основе измеренного шунта легкого  $L$  [%], количества вводимой активности гольмия-166  $A$  [MBq] и массы легких  $M_{lung}$  [кг] по следующей формуле:

$$D_{lung} [\text{Gy}] = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{lung}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]} \quad [6]$$

Массу легочной ткани  $M_{lung}$  [кг] можно рассчитать с использованием индивидуальной плотности легочной ткани пациента и объема легких на основании КТ или оценить как 1 кг.

## 13. ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

### 13.1. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ХРАНЕНИЕ

Подготовка может проводиться в больничном учреждении, приспособленном для работы с радиоактивными материалами (например, в лаборатории ядерной медицины), или в больничном учреждении (например, в кабинете ангиографии), одобренном для процедуры введения микросфер QuiremSpheres™ и (или) QuiremScout™.

**! Внимание !** Это изделие радиоактивно. При обращении с данным изделием необходимо соблюдать местные нормативные требования.

Микросферы QuiremSpheres™ поставляются в суспензии с индивидуальной для каждого пациента активностью в трех закрытых V-флаконах. Подробная информация о дате калибровки, активности при калибровке и сведения о сроке годности указаны на этикетках упаковки. Изделие QuiremSpheres™ поставляется стерильным и предназначено для одноразового использования у одного пациента. Каждый V-образный флакон поставляется в свинцовом контейнере, упакованном в коробку для транспортировки типа А. До применения флакон и его содержимое следует хранить в контейнере для транспортировки при комнатной температуре (15-25°C, 59-77°F).

**! Примечание !** При получении изделия QuiremSpheres™ проверьте упаковку на наличие повреждений. Не пользуйтесь изделием в случае повреждения V-образного флакона или упаковки.

**! Примечание !** Изделие QuiremSpheres™ предназначено для применения только у одного пациента.

**! Примечание !** Не пользуйтесь изделием после истечения срока и времени годности, которые указаны на этикетке изделия.

**! Примечание !** Перед применением QuiremSpheres™ проверьте активность полученных флаконов с помощью калибратора дозы, откалиброванного для измерения гольмия-166.

### 13.2. ИЗДЕЛИЯ И ПРИНАДЛЕЖНОСТИ ДЛЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С МИКРОСФЕРАМИ

Для переноса изделия QuiremSpheres™ из V-образного флакона в катетер пациента используйте комплект для введения QuiremSpheres™ (QS-D001).

Во время процедуры введения QuiremSpheres™ используйте индивидуальный комплект QuiremSpheres™ (QS-C001) в качестве средства защиты от нежелательного излучения.

Рекомендуется использовать катетер с внутренним диаметром не менее 0,65 мм. При использовании катетера с меньшим внутренним диаметром ожидается более низкая скорость потока в процессе введения. Более низкая скорость потока:

- приведет к более быстрому повышению уровня жидкости в V-образном флаконе, для нормализации которого потребуется больше времени. Поэтому между циклами введения необходимо дать достаточно времени для нормализации уровня жидкости в V-образном флаконе;
- может привести к концентрированию микросфер в комплекте для введения QuiremSpheres™ и микро-катетере.

**! Примечание !** Отсутствие достаточного времени между циклами введения для нормализации уровня жидкости в V-образном флаконе может привести к избыточному давлению в V-образном флаконе, что в конечном итоге приведет к негерметичности перегородки и потере давления.

### 13.3. УСТАНОВКА КАТЕТЕРА ПОД РЕНТГЕНОГРАФИЧЕСКИМ КОНТРОЛЕМ

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



Пользуясь стандартными методами, установите микро-катетер в печеночную артерию (общую, правую, левую или одну из других ветвей, ведущих к печени). Интервенционный рентгенолог должен быть знаком с распространенными вариациями артериального кровоснабжения, идущего к печени и от печени к окружающим органам. Следует прилагать все усилия для доставки микросфер в печеночные артерии таким образом, чтобы облучение достигало только целевой области печени. Если опухоли ограничиваются одной долей или (под)сегментом печени, катетер можно избирательно вводить в артерию, снабжающую кровью целевую долю или (под)сегмент, тем самым щадя здоровую ткань печени.

#### 13.4. ВВЕДЕНИЕ QUIREMSPHERES™

Изделие QuiremSpheres™ следует вводить в больничном учреждении (например, в ангиографическом кабинете), одобренном для процедуры введения микросфер QuiremSpheres™ с гольмием-166.

Подробное и иллюстрированное описание подготовки и выполнения процедуры введения QuiremSpheres™ см. в Руководстве по процедуре введения (LC-80072) и инструкциях по применению комплекта для введения QuiremSpheres™ (LC-80076). Перед применением изделия следует полностью прочитать и понять эти инструкции.

Для введения QuiremSpheres™ применяются следующие рекомендации.

- Введение QuiremSpheres™ в печеночную артерию должно выполняться медленно (0,1 мл за нажатие в секунду) с применением физиологического раствора (0,9% NaCl). Быстрое введение может вызвать обратный ток.
- Во время процедуры введения катетер следует регулярно промывать физиологическим раствором (0,9% NaCl) для предотвращения закупорки.
- Регулярно проверяйте наконечник катетера, чтобы убедиться, что он остается в запланированном положении на протяжении всей процедуры введения.
- Проверяйте стаз кровотока и потенциальный обратный ток микросфер путем введения контрастного вещества, чтобы предотвратить непреднамеренное введение микросфер.

#### 13.5. УТИЛИЗАЦИЯ РАДИОАКТИВНЫХ ОТХОДОВ

V-образный флакон QuiremSpheres™, комплект для введения QuiremSpheres™, (микро-)катетеры и другие одноразовые расходные материалы будут содержать небольшие остаточные количества микросфер и потребуют контроля радиоактивности. Эти предметы следует утилизировать в соответствии с местными правилами. К ним может относиться хранение до распада перед утилизацией посредством обычной системы утилизации отходов предприятия. В конце каждой процедуры следует проверять все медицинские халаты и хирургические приспособления. Загрязненные предметы следует упаковать, промаркировать и вернуть в отдел медицинской физики или другое специально отведенное место для распада до тех пор, пока они не станут безопасными для стирки или утилизации.

#### 13.6. ОБСЛЕДОВАНИЯ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

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

#### 14. БЕЗОПАСНОСТЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ (МРТ)

Неклиническое тестирование показало, что микросферы на основе гольмия-166 QuiremSpheres™ безопасны при МР-исследованиях с соблюдением определенных условий. Пациента с этим устройством можно безопасно сканировать в условиях, указанных в таблице 1. Несоблюдение данных условий может привести к причинению вреда пациенту. Дополнительную информацию о безопасности МРТ можно запросить по адресу [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com).

Таблица 1 — Условия МР-сканирования



#### Условно совместимо с МРТ

Параметр	Условие использования / информация
Напряженность статического магнитного поля ( $B_0$ )	1,5 Тл; 3 Тл
Ориентация статического магнитного поля ( $B_0$ )	Горизонтальное, цилиндрическое отверстие
Максимальный пространственный градиент поля (SFG)	9 Тл/м (900 Гаусс/см)
Радиочастотная поляризация	Круговая поляризация (CP)
Передающая радиочастотная катушка	Можно использовать любую передающую радиочастотную катушку.
Принимающая радиочастотная катушка	Можно использовать любую принимающую радиочастотную катушку.
Режимы работы или ограничения МР-системы (PЧ)	Обычный режим работы
Максимальный коэффициент поглощения всего тела	2 Вт/кг (обычный режим работы)
Максимальный коэффициент поглощения головы	3,2 Вт/кг (обычный режим работы)
$B1^+_{rms}$	Максимальное значение $B1^+_{rms}$ отсутствует
Продолжительность сканирования	Среднее значение коэффициента поглощения для всего тела 2 Вт/кг в течение 60 минут непрерывного радиочастотного воздействия (последовательное)

	сканирование или сканирование без перерывов) с последующим охлаждением в течение 15 минут.
Артефакты изображения МРТ	Наличие этого имплантата может привести к искажению изображения. Для компенсации артефактов может потребоваться некоторая коррекция параметров сканирования.

## 15. ОТЧЕТЫ О НЕСЧАСТНЫХ СЛУЧАЯХ

Если произойдет несчастный случай, связанный с QuiremSpheres™, сообщите о нем в компанию Quirem Medical B.V.: [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com). Если произойдет *серьезный* несчастный случай, связанный с QuiremSpheres™, сообщите об этом в компанию Quirem Medical B.V и компетентному органу государства-члена, в котором находится пользователь или пациент.

## 16. РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

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

Всегда следует принимать во внимание принципы радиационной гигиены. Вкратце это означает, что доза облучения для клинического и медсестринского персонала и доза нежелательного облучения для пациента должны быть «столь малыми, насколько это достижимо разумными средствами» с учетом следующих аспектов:

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

Избегание контакта с мочой и желчью пациентов (в мешках для сбора и раневых повязках), проходящих SIRT может свести к минимуму риск радиационного облучения людей, особенно в первые 24 часа после имплантации.

В случае (предполагаемого) радиоактивного загрязнения персонала, оборудования или процедурного помещения:

- Определите степень радиоактивного загрязнения путем измерения гамма-фотонного излучения гольмия-166 с помощью соответствующего ручного детектора излучения.
- Соблюдайте действующие местные инструкции по очистке или карантину загрязненных поверхностей.

## ПРИЛОЖЕНИЕ I – ИЗМЕРЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ

Значения мощности дозы измеряли на расстоянии 1,0 м от брюшной полости пациентов (n=3), которым были имплантированы микросферы с активностью гольмия-166, 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, прошедших терапию, через t = 1.0, 6, 24 и 48 часов после лечения.**

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

## ПРИЛОЖЕНИЕ II – КОРРЕКЦИЯ НА РАСПАД

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

Время начала отсчета должно быть указано по местному времени пользователя перед коррекцией на распад.

**Таблица 3 – Факторы распада QuiremSpheres™**

Часы	Коэффициент распада	Часы	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		Температурное ограничение		Использовать до даты
	Дата изготовления		Осторожно, содержит радиоактивное вещество		Этой стороной вверх
	Серийный номер		Идентификационный код изделия		Беречь от солнечных лучей
	Указание на защиту стерильности		Стерилизовано с использованием методов асептической обработки		Беречь от влаги
	Указание на медицинское изделие		Уникальный идентификатор устройства		Не используйте, если упаковка повреждена или открыта
	Европейское соответствие		Европейское время калибровки в формате UTC		Ограничение штабелирования — три ящика
	Для использования только одним пациентом		Отрывные этикетки с обеих сторон		Хрупкое содержимое
	Обратитесь к инструкции по применению		Условно совместимо с МРТ		



## 1. OPIS PRODUKTU

QuiremSpheres™ pozostáva z mikrogulôčok kyseliny poly-L-mliečnej (PLLA), ktoré obsahujú holmium-166 v 2 ml tlmivého roztoku. Stredný priemer mikrogulôčok je 25-35 mikrometrov. Holmium-166 je izotop emitujúci beta žiarenie vysokej energie, ktorý sa používa na terapeutické účely. Maximálna energia častíc beta je 1,85 MeV (50,0 %) a 1,77 MeV (48,7 %). Maximálny dosah emitovaných častíc beta v tkanive je 8,7 mm, priemerná hodnota je 2,5 mm. Okrem toho holmium-166 emituje primárne gama fotóny s energiou 81 KeV (6,7%). Polčas rozpadu holmia-166 je 26,8 hodín, čo znamená, že viac než 90 % žiarenia sa dostane do tkaniva v priebehu prvých 4 dní po podaní. V predpokladanom momente zákroku je aktivita na mikrogulôčku 200 – 400 Bq. QuiremSpheres™ je trvalý implantát.

QuiremSpheres™ sa podáva do pečenej tepny pomocou mikrokateetra. QuiremSpheres™ sa v pečeni distribuuje nerovnomerne. Je to hlavne v dôsledku rozdielov v prietoku pečenej tepny k nádoru (nádorom) a ku tkanivu pečene bez nádoru, pomeru vaskularity medzi nádorovým tkanivom a tkanivom pečene bez nádoru a v dôsledku veľkosti nádoru. QuiremSpheres™ je možné vizualizovať in vivo pomocou MRI a/alebo jednofotónovej emisnej počítačovej tomografie (SPECT).

## 2. ÚČEL URČENIA

QuiremSpheres™ je určený na implantáciu do nádorov pečene podaním cez pečenej tepnu na liečbu pacientov s nádorom pečene, ktorý nie je odstrániteľný resekciou.

## 3. URČENÍ POUŽÍVATELIA

Pomôcka QuiremSpheres™ je určená pre používateľov z radov špecialistov na nukleárnu medicínu a intervenčnú rádiológiu.

Iba určení používatelia a iný lekársky personál, ktorý absolvoval program školenia QuiremSpheres™, sú oprávnení objednať mikrogulôčky QuiremSpheres™ Holmium-166, manipulovať s nimi a/alebo implantovať ich.

## 4. INDIKÁCIE TÝKAJÚCE SA POUŽITIA

QuiremSpheres™ je indikovaný na liečbu pacientov s nádorom pečene, ktorý nie je odstrániteľný resekciou.

## 5. KLINICKÝ PRÍNOS

Na základe dostupných klinických údajov o produkte QuiremSpheres™ sú identifikované nasledujúce prínosy:

- Kontrola ochorenia nádorov pečene, ktoré nie sú odstrániteľné resekciou, ktorá má za následok celkové prežitie bez progresie ochorenia v súlade s najmodernejšími poznatkami (prínos pre pacienta).
- Dobre tolerovaná liečba v určenej populácii pacientov (prínos pre pacienta).
- Liečba s obmedzeným trvaním vedľajších účinkov (prínos pre pacienta).
- Symptomatická úľava u pacientov s príznakmi vyplývajúcimi z nádoru (prínos pre pacienta).
- Overenie po liečbe pomocou SPECT a MRI (prínos pre používateľa).

## 6. SÚHRN PARAMETROV BEZPEČNOSTI A KLINICKÉHO VÝKONU

Súhrn parametrov bezpečnosti a klinického výkonu (SSCP) nájdete na stránke <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> (ZÁKLADNÝ UDI-DI: 8719266QS-V001ZV).

## 7. KONTRAINDIKÁCIE

Pomôcka QuiremSpheres™ je kontraindikovaná:

- u pacientov, u ktorých je predpokladaná dávka pre pľúca vyššia ako 30 Gy pri jednom podaní.
- u pacientov s výrazne abnormálnymi testmi syntetickej a vylučovacej funkcie pečene (LFTs).
- u pacientov, ktorí sa predtým podrobili rádioterapii externým ožarovaním pečene.
- u pacientov, ktorí majú úplnú trombózu hlavnej portálnej žily.
- u pacientov, ktorí majú nekorigovateľnú extrahepatálnu depozíciu náhradného markera. Depozícia aktivity v kosákovom väzive, portálnych lymfatických uzlinách a žlčníku je akceptovaná.
- u pacientov s nedostatočnou funkciou obličiek.
- u tehotných pacientiek.
- u detí (<18 rokov).

## 8. NEŽIADUCE ÚČINKY

Na základe ukončených klinických štúdií bol stanovený nasledujúci profil nežiaducich účinkov produktu QuiremSpheres™:

- Účinky stupňa 1, 2, ktoré boli pozorované po SIRT s QuiremSpheres™ u >10 % pacientov: nauzea, bolesť brucha, únava, bolesť chrbta, vracanie, edém končatín, paroxyzmálna atriálna tachykardia, dyspnoe, alergická (kontrastná) reakcia, ascites, horúčka, závrat.
- Účinky stupňa 3, 4, 5, ktoré boli pozorované po SIRT s QuiremSpheres™ u >1-10 % pacientov: zlyhanie pečene, nauzea, únava, ascites, krvácanie do horného gastrointestinálneho traktu, bolesť hrudníka, krvácanie do pažerákových varixov a žalúdočné vrede. Účinky stupňa 3, 4, 5 pozorované u >10 % pacientov: bolesť brucha.

- Laboratórne účinky stupňa 1, 2, ktoré boli pozorované po SIRT s QuiremSpheres™ u >10 % pacientov: zvýšenie y-glutamyltransferázy, lymfocytopenia, zvýšenie aspartátaminotransferázy, zvýšenie alkalickéj fosfatázy, hyperglykémia, zvýšenie celkového bilirubínu, zvýšenie alanínaminotransferázy, hyponatrémia, anémia/hemoglobín, trombocytopenia, zníženie albumínu, zvýšenie laktátdehydrogenázy, leukopénia, zvýšenie amoniaku, zvýšenie INR, zvýšenie kreatinínu, hypokaliémia, erytrocyty, predĺžená APTT.
- Laboratórne účinky stupňa 3, 4, ktoré boli pozorované po SIRT s QuiremSpheres™ u > 1-10 % pacientov: zvýšenie aspartátaminotransferázy, zvýšenie alkalickéj fosfatázy, hyperglykémia, zvýšenie celkového bilirubínu, zvýšenie alanínaminotransferázy, hyponatriémia, anémia/hemoglobín, trombocytopenia, zníženie albumínu, zvýšenie laktátdehydrogenázy.
- Laboratórne účinky stupňa 3, 4, ktoré boli zaznamenané po SIRT s QuiremSpheres™ u >10% pacientov: zvýšenie y-glutamyltransferázy, lymfocytopenia.

#### Možné vážne nežiaduce účinky v dôsledku vysokej rádiácie:

- **Akútna pankreatitída** ---- spôsobuje bezprostrednú silnú bolesť brucha. Overte pomocou SPECT zobrazovania brucha a urobte analýzu amylázy v sére.
- **Akútna gastritída** ---- spôsobuje bolesť brucha. Overte štandardnými metódami na diagnostikovanie žalúdočných vredov.
- **Akútna cholecystitída** ---- spôsobuje silnú bolesť hornej časti brucha a ako riešenie si môže vyžadovať cholecystektómiu. Overte vhodnými zobrazovacími vyšetreniami.
- **Iná ulcerácia gastrointestinálneho (GI) traktu** ---- spôsobuje bolesť brucha. Overte štandardnými metódami na diagnostikovanie vredov.
- **Radiačná hepatitída** ---- spôsobuje nevysvetlené postupné zhoršovanie funkcie pečene. Overte pomocou transkutánnej biopsie pečene.
- **Radiačná pneumonitída** ---- spôsobuje nadmerný suchý kašeľ. Röntgenom alebo CT pľúc s vysokým rozlíšením overte prítomnosť pneumonitídy.

#### 9. UPOZORNENIA

Neboli identifikované žiadne upozornenia.

#### 10. PREVENTÍVNE OPATRENIA

Upozorňujeme na nasledujúce preventívne opatrenia:

- Nadmerné ožarovanie zdravého parenchýmu pečene môže viesť k ochoreniu pečene indukovanému rádioembolizáciou (REILD), tiež známemu ako radiačná hepatitída.
- Tento produkt je rádioaktívny. Pri manipulácii s produktom je nevyhnutné dodržiavať miestne nariadenia.

#### 11. CHEMICKÉ ZLOŽENIE

Mikrogulôčky obsahujú kyselinu poly- L-mliečnu), acetylacetón a chlorid holmitý. Vodný suspenzný tlmivý roztok obsahuje dihydrogénfosforečnan sodný, hydrogénfosforečnan sodný, poloxamér 188 a vodu na injekciu.

#### 12. PRÍPRAVA

##### 12.1. VÝBER PACIENTOV A VYŠETRENIA PRED LIEČBOU

O liečbe pomocou QuiremSpheres™ možno uvažovať len u pacientov s nádorom pečene, ktorý nie je odstrániteľný resekciou. Pri výbere pacienta pre liečbu pomocou QuiremSpheres™ sa vyžaduje posudok lekára v tom zmysle, že liečba nádoru (nádorov) pečene bude pre pacienta prínosom a že nádor (nádory) nie je odstrániteľný resekciou.

Odporúčame, aby sa pacient pred liečbou podrobil nasledujúcim vyšetreniam:

- Angiogram pečene na stanovenie anatómie tepien pečene.
- Sérologické vyšetrenia funkcie pečene s cieľom určiť stupeň poškodenia funkcie pečene.
- Test funkcie obličiek na určenie rozsahu funkcie obličiek.
- Nukleárny medicínsky sken podaného náhradného markera na stanovenie dávky pre pľúca, intrahepatálnej dávky a akejkolvek extrahepatálnej depozície z liečby pomocou QuiremSpheres™.
  - Ako náhradný marker sa môžu mikrogulôčky QuiremScout™ Holmium-166 alebo Technécium-99m MAA podať injekčnou formou cez katéter do pečeneovej tepny.
  - Na optimalizáciu prediktívnej hodnoty tohto vyšetrenia odporúčame umiestniť špičku katétra počas vstrekovania náhradného markera presne do tej istej anatomickej polohy, z ktorej sa bude podávať QuiremSpheres™.
  - Neumiestňujte špičku katétra príliš blízko k vetve alebo arteriálnej stene, pretože to môže spôsobiť víry, ktoré obmedzujú prediktívnu hodnotu náhradného markera.

*! Poznámka! Pred liečbou mikrogulôčkami QuiremSpheres™ by sa pacient mal zotaviť zo všetkých závažných chirurgických zákrokov.*

*! Poznámka! Potenciálny účinok systémových antinádorových látok na vaskularizáciu pečene a/alebo potenciálny rádiosenzibilizujúci účinok sa v kombinácii s QuiremSpheres™ nehodnotil.*

*! Poznámka! Bezpečnosť a účinnosť tejto pomôcky u dojčiacich matiek nebola stanovená.*

##### 12.2. STANOVENIE DÁVKY

Množstvo rádioaktivity QuiremSpheres™ A [MBq] na dosiahnutie dávky absorbovanej žiarením D [Gy] v tkanive s hmotnosťou M [kg] sa spravidla určuje podľa nasledujúceho vzorca:

$$A[\text{MBq}] = D[\text{Gy}] \times M[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}] \quad [1]$$

kde  $M$  [kg] sa určuje objemom  $V$  [L] a hustotou  $\rho$  [kg/L] tkaniva takto:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times \rho [\text{kg/L}] \quad [2]$$

Hustota  $\rho$  [kg/l], ktorá sa môže použiť na stanovenie  $M$  [kg] pečenej tkaniva (zdravého aj nádorového), je 1,06 kg/l.

Rádioaktivita, ktorá sa má podať pacientovi pri liečbe, sa môže vypočítať na základe objemu pečene, ktorý sa má liečiť (časť 5.2.2), alebo na základe simulácie dávky použitím náhradného markera (časť 5.2.3).

### 12.2.1. ODPORÚČANIA PRE STANOVENIE DÁVKY

Na stanovenie dávky sa uplatňujú nasledujúce pravidlá:

- Odporúčaná priemerná stanovená dávka absorbovaná celou pečeňou je 60 Gy.
- Pokiaľ sa lieči iba jeden lalok alebo (sub)segment pečene, stanovená priemerná absorbovaná dávka na daný liečený objem môže prekročiť 60 Gy. Priemernú absorbovanú dávku pre celú pečeň treba napriek tomu vyhodnotiť a odporúčaná priemerná absorbovaná dávka 60 Gy je stále platná.

**! Pozor!** *Nadmerné ožarovanie zdravého parenchýmu pečene môže viesť k ochoreniu pečene indukovanému rádioembolizáciou (REILD), tiež známemu ako radiačná hepatitída.*

**! Poznámka!** *Nadmerný posun do pľúc môže viesť k radiačnej pneumonitíde.*

**! Poznámka!** *Neúmyselné podanie QuiremSpheres™ do žlčníka, gastrointestinálneho traktu alebo pankreasu môže spôsobiť akútnu gastritídu, ulceráciu gastrointestinálneho traktu, akútnu pankreatitídu alebo akútnu cholecystitídu.*

### 12.2.2. VÝPOČET AKTIVITY NA ZÁKLADE OBJEMU PEČENE

Táto metóda využíva výlučne objem pečene, do ktorého sa QuiremSpheres™ podá injekčnou formou ako vstupná hodnota na výpočet požadovanej aktivity potrebnej na dosiahnutie určitej dávky na pečenej tkanivo podľa vzorca [1] a [2]. Objem  $V$  sa meria na základe medicínskych zobrazovacích údajov a používa sa na stanovenie hmotnosti  $M$  pečenej tkaniva.

V dôsledku nerovnomernej distribúcie mikrogulôčok QuiremSpheres™ v nádorovom a beznádorovom pečenej tkanive sa do tkaniva nádoru podá porovnanie vyššia radiačná dávka. Napriek tomu sa odporúča, aby sa intrahepatálna distribúcia skúmala ako súčasť dôkladného vyšetrenia pomocou náhradného markera.

### 12.2.3. VÝPOČET AKTIVITY NA ZÁKLADE SIMULÁCIE DÁVKY POMOCOU NÁHRADNÉHO MARKERA

Táto metóda používa náhradný marker na simuláciu očakávanej dávky absorbovanej žiarením pre danú liečebnú aktivitu v nádorovom tkanive a zdravom pečenej tkanive. Ako náhradný marker možno použiť mikrogulôčky QuiremScout™ s holmiom-166 alebo technéciom-99m MAA. Distribúcia jedného z náhradných markerov sa hodnotí pomocou jednofotónovej emisnej počítačovej tomografie SPECT(-CT), na základe ktorej sa stanoví podiel  $F$  celkovej aktivity v sledovanom objeme ( $VOI$ ) podľa:

$$F = \frac{\text{Counts}_{VOI}}{\text{Counts}_{\text{Total Volume}}} \quad [3]$$

Hodnoty sa vzťahujú na hodnoty SPECT namerané v príslušných objemoch a celkový objem sa vzťahuje na celkový objem pečene, do ktorého sa plánuje dodať aktivita QuiremSpheres™. Ak sa zistí posun pľúc, súčasťou celkového objemu bude aj objem pľúc. Aktivita potrebná na dosiahnutie absorbovanej dávky  $D$  [Gy] vo  $VOI$  sa následne vypočíta na základe vzorca [4] takto:

$$A = \frac{D_{VOI}[\text{Gy}] \times M_{VOI}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]}{F} \quad [4]$$

S  $M_{VOI}$  vypočítaným podľa vzorca [2]. Objem  $V$  sa meria na základe medicínskych zobrazovacích údajov a používa sa na stanovenie hmotnosti  $M$  tkaniva vo  $VOI$  pre zdravé pečenej tkanivo aj nádorové tkanivo.

### 12.3. PREDIKCIA DÁVKY V PĽÚCACH POMOCOU NÁHRADNÉHO MARKERA

Náhradný marker sa môže použiť na simuláciu očakávanej dávky žiarenia absorbovanej v pľúcach pre danú liečebnú aktivitu. Ako náhradný marker možno použiť mikrogulôčky QuiremScout™ s holmiom-166 alebo technéciom-99m MAA. Distribúciu jedného z náhradných markerov možno posúdiť pomocou SPECT(-CT) alebo planárnou scintigrafiou, na základe ktorej sa vypočíta percento posunu pľúc  $L$  [%] pomocou nasledujúceho vzorca:

$$L [\%] = \frac{\text{counts of total lung}}{\text{counts of total lung} + \text{counts of liver}} \times 100 \quad [5]$$

Hodnoty sa vzťahujú na hodnoty SPECT-CT alebo planárnej scintigrafie namerané na snímkach v príslušných sledovaných oblastiach.

Dávka absorbovaná žiarením do pľúc sa dá predpovedať na základe nameraného pľúcneho posunu  $L$  [%], množstva aktivity holmia-166  $A$  [MBq], ktoré sa má podať, a hmotnosti pľúc  $M_{lung}$  [kg] pomocou nasledujúceho vzorca:

$$D_{lung} [\text{Gy}] = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{lung}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]} \quad [6]$$

Hmotnosť tkaniva pľúc  $M_{lung}$  [kg] možno vypočítať pomocou špecifickej hustoty tkaniva pľúc pacienta a objemu pľúc na základe CT skenu, alebo sa odhaduje na 1 kg.

## 13. NÁVOD NA POUŽITIE

### 13.1. LIEKOVÁ FORMA A SKLADOVANIE

Prípravu možno vykonať buď v nemocničnom zariadení určenom na manipuláciu s rádioaktívnym materiálom (napr. laboratórium nukleárnej medicíny), alebo v nemocničnom zariadení, ktoré je autorizované na podávanie produktu QuiremSpheres™ a/alebo QuiremScout™ (napr. angiografická sála) .

**! Pozor!** **Tento produkt je rádioaktívny. Pri manipulácii s produktom je nevyhnutné dodržiavať miestne nariadenia.**

Mikrogulôčky QuiremSpheres™ sa dodávajú v suspenzii so špecifickou aktivitou pre pacienta v maximálne troch uzatvorených V-ampulkách. Údaje o dátume kalibrácie, aktivite pri kalibrácii a informácie týkajúce sa expirácie sú uvedené na štítku balenia. Pomôcka QuiremSpheres™ sa dodáva sterilná a je určená na jednorazové použitie u jedného pacienta. Každá V-ampulka sa dodáva v olovenom puzdre zabalenom v prepravnom boxe typu A. Ampulku a jej obsah je potrebné uchovávať v prepravnom puzdre pri izbovej teplote (15 – 25 °C, 59 – 77 °F) až do momentu použitia.

- ! Poznámka!** Pri prevzatí QuiremSpheres™ skontrolujte, či nie je poškodené balenie. Ak sú V-ampulka alebo balenie poškodené, produkt nepoužívajte.
- ! Poznámka!** Pomôcka QuiremSpheres™ je určená na použitie iba u jedného pacienta.
- ! Poznámka!** Nepoužívajte výrobok po dátume a čase expirácie uvedenom na štítku výrobku.
- ! Poznámka!** Pred použitím pomôcky QuiremSpheres™ si overte aktivitu doručenej ampulky (ampuliek) pomocou kalibrátora dávky kalibrovaného na meranie holmia-166.

### 13.2. INTERAKTÍVNE POMÔCKY A PRÍSLUŠENSTVO

Na prenos QuiremSpheres™ z pacientovej V-ampulky do pacientovho katétra použite aplikačnú súpravu QuiremSpheres™ (QS-D001).

Počas podávania QuiremSpheres™ používajte zákaznícku súpravu QuiremSpheres™ (QS-C001) ako prostriedok na ochranu pred neúmyselným žiarením.

Odporúča sa použiť mikrokatétra s vnútorným priemerom minimálne 0,65 mm. Ak sa použije katéter s menším vnútorným priemerom, počas procesu podávania treba rátať s nižšou prietokovou rýchlosťou. Nižšia prietoková rýchlosť:

- povedie k rýchlejšiemu zvýšeniu hladiny tekutiny vo V-ampulke a jej normalizácia potrvá dlhšie. Preto dodržiavajte dostatočný časový interval medzi cyklami podávania, aby sa mohla hladina tekutiny vo V-ampulke normalizovať.
- môže viesť k zvýšenej retencii mikrogulôčok v aplikačnej súprave QuiremSpheres™ a mikrokatétrí.

**! Poznámka!** Nedostatočný časový interval medzi jednotlivými cyklami podávania na normalizáciu hladiny tekutiny vo V-ampulke môže mať za následok nadmerný tlak vo V-ampulke, čo v konečnom dôsledku vedie k presakovaniu septa a strate tlaku.

### 13.3. UMIESTNENIE KATÉTRA POMOCOU RÁDIOLOGICKÉHO NAVÁDZANIA

Pri transarteriálnej implantácii QuiremSpheres™ sa katéter zavádza stehnovou alebo radiálnou tepnou pomocou röntgenového navádzania. Tento postup smie vykonávať výhradne rádiológ vyškolený na takéto zásahy.

Zavedte mikrokatétra do pečenej tepny (spoločnej, pravej, ľavej alebo niektorej z ostatných vetiev vedúcich do pečene) pomocou štandardných postupov. Intervenčný rádiológ musí byť oboznámený s častými arteriálnymi zmenami v prívode krvi do pečene a z pečene do okolitých orgánov. Je potrebné vynaložiť maximálne úsilie na to, aby sa mikrogulôčky dostali do pečenej tepny tak, aby sa žiarenie aplikovalo len na cieľnú oblasť v pečeni. Ak sa nádor nachádza len v jednom laloku alebo (sub)segmente pečene, katéter sa môže zaviesť selektívne do tepny zásobujúcej cieľový lalok alebo (sub)segment, čím sa zachová zdravé pečenevé tkanivo.

### 13.4. APLIKÁCIA PRODUKTU QUIREMSPHERES™

Aplikácia produktu QuiremSpheres™ sa musí vykonávať v nemocničnom zariadení (napr. v angiografickej sále), ktoré je autorizované na podávanie mikrogulôčok QuiremSpheres™ Holmium-166.

Podrobný a ilustrovaný opis prípravy a postupu aplikácie produktu QuiremSpheres™ nájdete v Pokynoch na podávanie (LC-80072) a v návode na použitie dávkovacej súpravy QuiremSpheres™ (LC-80076). Pred použitím si musíte prečítať celý návod a porozumieť mu.

Na aplikáciu QuiremSpheres™ sa vzťahujú nasledujúce odporúčania

- Podanie produktu QuiremSpheres™ do pečenej tepny treba vykonať pomaly (0,1 ml na stlačenie za sekundu) pomocou fyziologického roztoku (0,9 % NaCl). Rýchle podanie môže spôsobiť reflux.
- Počas podávania treba katéter pravidelne preplachovať fyziologickým roztokom (0,9 %), aby sa predišlo jeho zablokovaniu.
- Špičku katétra rutinne kontrolujte, aby ste sa uistili, že zostane v plánovanej polohe počas celého trvania aplikácie.
- Skontrolujte stázu prietoku krvi a potenciálny reflux mikrogulôčok prerušovaným podávaním kontrastnej látky, aby ste zabránili neúmyselnému podaniu mikrogulôčok.

### 13.5. LIKVIDÁCIA RÁDIOAKTÍVNEHO ODPADU

V-ampulka QuiremSpheres™, aplikačná súprava QuiremSpheres™, (mikro)katétre a ostatný jednorazový spotrebný materiál budú obsahovať malé zvyškové množstvá mikroguľôčok, a preto bude nevyhnutné monitorovať ich rádioaktivitu. Tento materiál je nutné zlikvidovať podľa miestnych predpisov. Predpisy môžu vyžadovať uskladnenie zaručujúce rozpad prostredníctvom obvyklého systému zariadenia na likvidáciu odpadu. Všetky plášte a chirurgickú výbavu musíte po ukončení každého postupu monitorovať. Kontaminované predmety treba zabaliť do vreca, označiť a vrátiť oddeleniu medicínskej fyziky alebo inému oddeleniu poverenému ich rozpadom pred odovzdaním do práčovne alebo pred likvidáciou.

### 13.6. VYŠETRENIA PO ZÁKROKU

Po zákroku sa odporúča vykonať následnú kontrolu pomocou SPECT/CT skenu hornej oblasti brucha, aby sa skontrolovala intrahepatálna distribúcia a extrahepatálna depozícia podaných mikroguľôčok.

### 14. BEZPEČNOSŤ PRI ZOBRAZOVANÍ MAGNETICKOU REZONANCIOU (MRI)

Predklinické testovanie preukázalo, že mikroguľôčky Holmia-166 v produkte QuiremSpheres™ sú podmienene bezpečné v prostredí MR. Pacient s touto pomôckou môže bezpečne absolvovať skenovanie za podmienok uvedených v tabuľke 1. Nedodržanie týchto podmienok môže ohroziť zdravie pacienta. Ďalšie informácie o bezpečnosti pri zobrazovaní magnetickou rezonanciou si môžete vyžiadať na adrese [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com).

#### Tabuľka 1 – Podmienky skenovania MR



#### Podmienne bezpečné v prostredí MR

Parameter	Podmienka používania/Informácie
Intenzita statického magnetického poľa ( $B_0$ )	1,5 T, 3 T
Orientácie statického magnetického poľa ( $B_0$ )	Horizontálny, valcový otvor
Maximálny priestorový gradient poľa (SFG)	9 T/m (900 gauss/cm)
RF polarizácia	Kruhovo polarizované (CP)
Vysielacia RF cievka	Môže sa použiť ľubovoľná vysielacia RF cievka.
Prijímacia RF cievka	Môže sa použiť ľubovoľná prijímacia RF cievka.
Prevádzkové režimy alebo obmedzenia (RF) systému MR	Normálny prevádzkový režim
Maximálna hodnota SAR pre celé telo	2 W/kg (normálny prevádzkový režim)
Maximálna hodnota SAR pre hlavu	3,2 W/kg (normálny prevádzkový režim)
$B1^+_{rms}$	Žiadne maximálne $B1^+_{rms}$
Doba snímania	2 W/kg priemernej hodnoty SAR pre celé telo počas 60 minút nepretržitého RF skenovania (sekvencia alebo celý protokol/skenovanie bez prestávok), po ktorom nasleduje doba chladenia 15 minút.
Artefakty MR obrazu	Prítomnosť tohto implantátu môže vytvárať obrazové artefakty. Na kompenzáciu artefaktov sa môže vyžadovať určitá manipulácia s parametrami skenovania.

### 15. HLÁSENIE NEHÔD

V prípade nehody týkajúcej sa používania produktu QuiremSpheres™ je potrebné ju nahlásiť spoločnosti Quirem Medical B.V.: [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com). V prípade závažnej nehody súvisiacej s produktom QuiremSpheres™, nahláste ju spoločnosti Quirem Medical B.V. a príslušnému orgánu členského štátu, v ktorom je sídlo používateľa alebo trvalé bydlisko pacienta.

### 16. RADIAČNÁ BEZPEČNOSŤ

Prípravu a aplikáciu je nevyhnutné považovať za činnosti s potenciálne vážnym radiačným rizikom pre lekárskeho personál. V súvislosti s prípravou liečby, podávaním mikroguľôčok, likvidáciou odpadu a starostlivosťou o pacienta po implantácii je potrebné dodržiavať platné nariadenia a miestne smernice týkajúce sa manipulácie s rádioaktívnymi pomôckami.

Je vždy potrebné dodržiavať zásady radiačnej hygieny. Znamená to, že dávky, ktorým je vystavený lekárske a ošetrojúci personál, ako aj dávka, ktorej je neúmyselne vystavený pacient, musia byť „také nízke, aké možno rozumne dosiahnuť“, a to zohľadnením nasledujúcich aspektov:

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

Vyhýbanie sa kontaktu s močom a žlčou pacientov, ktorí podstúpili SIRT (v zberných vreciach a na obvazoch na rany), môže minimalizovať riziko ožiarovania osôb, najmä počas prvých 24 hodín po implantácii.



V prípade rádioaktívnej kontaminácie (alebo podozrenia na kontamináciu) personálu, vybavenia alebo ošetrovne:

- Zistíte úroveň rádioaktívnej kontaminácie odmeraním emisie gama fotónov holmia-166 pomocou vhodného ručného detektora žiarenia.
- Postupujte podľa platných miestnych pokynov na dekontamináciu alebo karanténu kontaminovaného povrchu (povrchov).

## PRÍLOHA I – MERANIE EXPOZÍCIE PO IMPLANTÁCII

Dávkové príkony boli merané vo vzdialenosti 1,0 m od brucha pacientov (n=3) s implantovanými mikrogulôčkami s aktivitou holmia-166 spolu s odporúčanou priemernou dávkou 60 Gy absorbovanou celou pečeňou.

Výsledky merania sú uvedené v Tabuľke 2.

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

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

## PRÍLOHA II – KOREKCIA NA ZOHĽADNENIE ROZPADU

















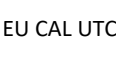






Fyzikálny polčas rozpadu holmia-166 je 26,8 hodiny. Skutočnú aktivitu mikrogulôčok QuiremSpheres™ v ľubovoľnom čase po referenčnom čase vypočítajte vynásobením referenčnej aktivity príslušnou rozpadovou konštantou uvedenou v Tabuľke 3.

Referenčný čas sa musí pred korekciou pre rozpad previesť na miestny čas používateľa.

Tabuľka 3 – Rozpadové konštanty pomôcky 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 – VÝZNAM SYMBOLOV NA OBALE A ŠTÍTKOCH

	Výrobca		Teplotné obmedzenie		Doba použiteľnosti
	Dátum výroby		Pozor, obsahuje rádioaktívny materiál		Touto stranou nahor
	Sériové číslo		Referenčný kód výrobku		Chráňte pred slnečným svetlom
	Označenie sterilnej bariéry		Sterilné, vyrobené použitím sterilných postupov spracovania		Uchovávať v suchu
	Indikácia zdravotníckej pomôcky		Unikátny identifikátor pomôcky		Nepoužívajte, ak bol obal poškodený alebo otvorený.
	Zhoda s európskymi predpismi		Európsky čas kalibrácie UTC		Limit stohovania je tri boxy
	Na použitie pre jedného pacienta		Odlepovacie štítky na oboch stranách		Krehké
	Pozri pokyny na použitie		Podmienečne bezpečné v prostredí MR		



## 1. OPIS IZDELKA

Izdelek QuiremSpheres™ sestavljajo mikrosfere poli-L-mlečne kisline (PLLA), ki vsebujejo holmij-166 v 2 ml suspenzijskega pufra. Mikrosfere imajo povprečni 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 z energijo 81 KeV (6,7 %). Razpolovni čas holmija-166 je 26,8 ure, kar pomeni, da se v prvih 4 dneh po dovajanju odda več kot 90 % sevanja. V predvidenem času zdravljenja je aktivnost na mikrosfero 200–400 Bq. QuiremSpheres™ je trajen vsadek.

QuiremSpheres™ se z mikrokategorom 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 ter velikosti tumorja. QuiremSpheres™ lahko in-vivo vizualiziramo s slikanjem MRI in/ali SPECT.

## 2. PREDVIDENI NAMEN

Izdelek QuiremSpheres™ je namenjen vsaditvi v jetrne tumorje z dovajanjem prek jetrne arterije za zdravljenje bolnikov z neoperabilnimi jetrnimi tumorji.

## 3. PREDVIDENI UPORABNIK

Predvideni uporabniki izdelka QuiremSpheres™ so med drugim zdravstveni delavci na področjih nuklearne medicine in interventne radiologije.

Za naročanje, upravljanje in/ali vsaditev mikrosfer QuiremSpheres™ s holmijem-166 so pooblaščen samo predvideni uporabniki in drugo klinično osebje, ki so dokončali program usposabljanja za QuiremSpheres™.

## 4. INDIKACIJE ZA UPORABO

Izdelek QuiremSpheres™ je indiciran za zdravljenje bolnikov z neoperabilnimi jetrnimi tumorji.

## 5. KLINIČNE KORISTI

Na osnovi razpoložljivih kliničnih podatkov za QuiremSpheres™ so bile identificirane naslednje koristi:

- Obvladovanje bolezni neoperabilnih jetrnih tumorjev, ki vodi v preživetje brez napredovanja bolezni in splošno preživetje v skladu z zadnjim stanjem tehničnega razvoja (korist za bolnika).
- Zdravljenje, ki ga predvidena populacija bolnikov dobro prenaša (korist za bolnika).
- Zdravljenje z omejenim trajanjem stranskih učinkov (korist za bolnika).
- Lajšanje simptomov pri bolnikih s simptomi, ki izvirajo iz tumorja (korist za bolnika).
- Preverjanje po zdravljenju s postopki SPECT in MRI (korist za uporabnika).

## 6. POVZETEK O VARNOSTI IN KLINIČNI UČINKOVITOSTI

Za povzetek o varnosti in klinični učinkovitosti (SSCP) obiščite <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> (BASIC UDI-DI: 8719266QS-V001ZV).

## 7. KONTRAINDIKACIJE

Izdelek QuiremSpheres™ je kontraindiciran pri:

- bolnikov, pri katerih predvideni odmerek na pljuča presega 30 Gy pri enem samem zdravljenju;
- bolnikov z zelo slabimi rezultati testov sintetične in izločevalne funkcije jeter (LFT);
- bolnikov, ki so že prestali zunanjo terapijo obsevanja jeter;
- bolnikov s popolno trombozo portalne vene;
- bolnikov z neozdravljivo ekstrahepatično usedlino nadomestnega označevalca (odlaganje aktivnosti v falciformnem ligamentu, portalnih bezgavkah in žolčniku je dovoljeno);
- bolnikov z neustreznim delovanjem ledvic;
- nosečih bolnicah;
- otrocih (<18 let).

## 8. NEŽELENI DOGODKI

Na podlagi opravljenih kliničnih študij je bil ugotovljen naslednji profil neželenih učinkov za QuiremSpheres™:

- Dogodki stopnje 1, 2, ki so bili opaženi po terapiji SIRT z mikrosferami QuiremSpheres™ pri >10 % bolnikov, so: slabost, bolečine v trebuhu, utrujenost, bolečine v hrbtu, bruhanje, edem v okončinah, paroksizmalna atrijska tahikardija, dispneja, alergijska reakcija (na kontrastno sredstvo), ascites, zvišana telesna temperatura, omotica.
- Dogodki stopnje 3, 4, 5, ki so bili opaženi po terapiji SIRT z mikrosferami QuiremSpheres™ pri >1–10 % bolnikov, so: odpoved jeter, slabost, utrujenost, ascites, krvavitev zgornjih prebavil, bolečine v prsnem košu, krvavitev ezofagealnih varic in želodčne razjede. Dogodki stopnje 3, 4, 5, opaženi pri >10 % bolnikov, so: bolečine v trebuhu.

- Laboratorijski dogodki stopnje 1, 2, ki so bili opaženi po terapiji SIRT z mikrosferami QuiremSpheres™ pri >10 % bolnikov, so: povišanje y-glutamilttransferaze, limfocitopenija, povišanje aspartat-aminotransferaze, povišanje alkalne fosfataze, hiperglikemija, povišanje skupnega bilirubina, povišanje alanin-aminotransferaze, hiponatremija, anemija/hemoglobin, trombocitopenija, znižanje albumina, povišanje laktat-dehidrogenaze, levkopenija, povišanje amonijaka, povišanje INR, povišanje kreatinina, hipokaliemija, eritrociti, podaljšan APTČ.
- Laboratorijski dogodki stopnje 3, 4, ki so bili opaženi po terapiji SIRT z mikrosferami QuiremSpheres™ pri >1–10 % bolnikov, so: povišanje aspartat-aminotransferaze, povišanje alkalne fosfataze, hiperglikemija, povišanje skupnega bilirubina, povišanje alanin-aminotransferaze, hiponatremija, anemija/hemoglobin, trombocitopenija, znižanje albumina, povišanje laktat-dehidrogenaze.
- Laboratorijski dogodki stopnje 3, 4, ki so bili opaženi po terapiji SIRT z mikrosferami QuiremSpheres™ pri >10 % bolnikov, so: povišanje y-glutamilttransferaze, limfocitopenija.

#### Možni resni neželeni dogodki zaradi močnega sevanja:

- **Akutni pankreatitis:** povzroči takojšnje močne bolečine v trebuhu. Izvede se preverjanje s slikanjem SPECT trebuha in test na serumsko amilazo.
- **Akutni gastritis:** povzroča bolečine v trebuhu. Izvede se preverjanje s standardnimi metodami za diagnosticiranje želodčne razjede.
- **Akutni holecistitis:** povzroča znatne bolečine v zgornjem delu trebuha, ki jih je mogoče odpraviti s holecistektomijo. Izvede se preverjanje z ustreznim slikanjem.
- **Druge razjede prebavil:** povzročajo bolečine v trebuhu. Izvede se preverjanje s standardnimi metodami za diagnosticiranje razjede.
- **Sevalni hepatitis (REILD):** povzroči nepojasnjeno progresivno poslabšanje delovanja jeter. Izvede se preverjanje s transkutano biopsijo jedra jeter.
- **Sevalni pnevmonitis:** povzroča prekomerni neproduktivni kašelj. Izvede se preverjanje pljučnice z rentgenskim slikanjem ali visokoločljivostnim CT-jem pljuč.

#### 9. OPOZORILA

Opozorila niso bila ugotovljena.

#### 10. VARNOSTNI UKREPI

Upoštevajo naj se naslednji varnostni ukrepi:

- Prekomerno sevanje v zdrav jetrni parenhim lahko povzroči radioembolizacijsko bolezen jeter (REILD), imenovano tudi sevalni hepatitis.
- Izdelek je radioaktiven. Pri ravnanju s tem izdelkom je treba upoštevati lokalne predpise.

#### 11. KEMIČNA SESTAVA

Mikrosfere vsebujejo poli(L-mlečno kislino), acetilaceton in holmijev klorid. Vodni suspenzijski pufer vsebuje natrijev dihidrogenfosfat, dinatrijev hidrogenfosfat, poloksamer 188 in vodo za injiciranje.

#### 12. PRIPRAVA

##### 12.1. IZBIRA BOLNIKA IN TESTI PRED ZDRAVLJENJEM

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

Pred zdravljenjem je pri bolniku priporočljivo opraviti naslednje teste:

- Jetrni angiogram za določitev arterijske anatomije jeter.
- Serološki testi delovanja jeter za določitev obsega okvare delovanja jeter.
- Test delovanja ledvic za določitev obsega delovanja ledvic.
- Nuklearno medicinsko slikanje vbrizganega nadomestnega označevalca za predvidevanje odmerka za pljuča, intrahepatičnega odmerka in morebitnih ekstrahepatičnih usedlin zaradi zdravljenja z izdelkom QuiremSpheres™.
  - Kot nadomestni označevalec je mikrosfere QuiremScout™ s holmijem-166 ali tehnecijem-99m MAA mogoče vbrizgati prek katetra v jetrno arterijo.
  - Za optimizacijo predvidene vrednosti za ta test je priporočljivo, da se konica katetra med injiciranjem katerega koli nadomestnega markerja postavi v povsem enak anatomski položaj, iz katerega se bo dovajal izdelek QuiremSpheres™.
  - Konice katetra ne nameščajte preblizu bifurkacije ali arterijske stene, saj lahko to povzroči vrtince, ki omejujejo predvideno vrednost nadomestnega označevalca.

*! Opomba !*

*Pred zdravljenjem z izdelkom QuiremSpheres™ mora bolnik okrevati po večjih kirurških operacijah.*

*! Opomba !*

*Morebitni učinek sistemskih sredstev proti raku na vaskularizacijo jeter in/ali morebitni radiosenzibilni učinek ni bil ocenjen v kombinaciji z mikrosferami QuiremSpheres™.*

*! Opomba !*

*Varnost in učinkovitost tega pripomočka pri doječih materah nista bili ugotovljeni.*

##### 12.2. NAČRTOVANJE ODMERKA

Na splošno se količina radioaktivnosti  $A$  [MBq] izdelka QuiremSpheres™ za doseganje absorbiranega odmerka sevanja  $D$  [Gy] v tkivu z maso  $M$  [kg] določi z naslednjo formulo:

$$A[\text{MBq}] = D[\text{Gy}] \times M[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}] \quad [1]$$

Pri tem se  $M$  [kg] določi z volumnom  $V$  [l] in gostoto  $\rho$  [kg/l] tkiva na naslednji način:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times \rho [\text{kg/L}] \quad [2]$$

Gostota  $\rho$  [kg/l], ki se lahko uporablja za določanje  $M$  [kg] jetrnega tkiva (tako normalnega kot tumorskega), je 1,06 kg/l.

Radioaktivnost, ki jo je treba dovesti za zdravljenje bolnika, je mogoče izračunati na podlagi volumna jeter, ki bodo zdravljene (poglavje 5.2.2), ali na podlagi simulacije odmerka z uporabo nadomestnega označevalca (poglavje 5.2.3).

### 12.2.1. PRIPOROČILA ZA NAČRTOVANJE ODMERKA

Za načrtovanje odmerka velja naslednje:

- Priporočeni povprečni načrtovani odmerek, absorbiran v celotnih jetrih, je 60 Gy.
- Kadar se zdravi samo en režanj ali (pod)segment jeter, lahko načrtovani povprečni sevalni 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 sevalni odmerek 60 Gy.

**! Varnostni ukrep ! Prekomerno sevanje v zdrav jetrni parenhim lahko povzroči radioembolizacijsko bolezen jeter (REILD), imenovano tudi sevalni hepatitis.**

**! Opomba ! Prekomeren spoj s pljuči lahko povzroči sevalni pnevmonitis.**

**! Opomba ! Nenamerno dovajanje mikrosfer QuiremSpheres™ v žolčnik, prebavni trakt ali trebušno slinavko lahko povzroči akutni gastritis, razjede prebavil, akutni pankreatitis ali akutni holecistitis.**

### 12.2.2. IZRAČUN AKTIVNOSTI NA PODLAGI VOLUMNA JETER

Ta metoda za izračun zahtevane aktivnosti, potrebne za doseganje določenega odmerka za jetrno tkivo v skladu s formulama [1] in [2], kot vhodno vrednost uporablja samo volumen jeter, v katera bodo vbrizgane mikrosfere QuiremSpheres™. Volumen  $V$  se meri na podlagi podatkov medicinskega slikanja in se uporablja za določanje mase  $M$  jetrnega tkiva.

Zaradi neenakomerne porazdelitve mikrosfer QuiremSpheres™ po tumorskem in netumorskem jetrnem tkivu je mogoče pričakovati, da bo tumorsko tkivo deležno sorazmerno večjega absorbiranega odmerka sevanja. Kljub temu je priporočljivo, da se intrahepatična porazdelitev preuči kot del diagnostičnega pregleda z uporabo nadomestnega označevalca.

### 12.2.3. IZRAČUN AKTIVNOSTI NA PODLAGI SIMULACIJE ODMERKA Z UPORABO NADOMESTNEGA OZNAČEVALCA

Ta metoda z nadomestnim označevalcem simulira pričakovani absorbirani odmerek sevanja za dano aktivnost zdravljenja v tumorskem tkivu in normalnem jetrnem tkivu. Kot nadomestni označevalec je mogoče uporabiti mikrosfere QuiremScout™ s holmijem-166 ali MAA s tehnejem-99m. Porazdelitev katerega koli nadomestnega označevalca se oceni s slikanjem SPECT(-CT), na podlagi katerega se določi delež  $F$  celotne aktivnosti v zadevnem volumnu ( $VOI$ ) glede na:

$$F = \frac{\text{Counts}_{VOI}}{\text{Counts}_{\text{Total Volume}}} \quad [3]$$

Pri tem se *število* navezuje na število SPECT, izmerjeno v ustreznih volumnih, *skupni volumen* pa se navezuje na skupni volumen jeter, kamor bo dovedena načrtovana aktivnost QuiremSpheres™. Če je zaznan pljučni spoj, *skupni volumen* vključuje tudi volumen pljuč. Aktivnost, potrebna za doseganje absorbiranega odmerka  $D$  [Gy] v  $VOI$ , se nato izračuna na podlagi formule [4] na naslednji način:

$$A = \frac{D_{VOI}[\text{Gy}] \times M_{VOI}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]}{F} \quad [4]$$

$M_{VOI}$  se izračuna s formulo [2]. Volumen  $V$  se izmeri na podlagi podatkov medicinskega slikanja in se uporablja za določanje mase  $M$  tkiva v  $VOI$  tako za normalno jetrno tkivo kot za tumorsko tkivo.

### 12.3. PREDVIDENI ODMEREK ZA PLJUČA Z NADOMESTNIM OZNAČEVALCEM

Nadomestni označevalec se lahko uporabi za simulacijo pričakovanega absorbiranega odmerka sevanja v pljučih za določeno aktivnost zdravljenja. Kot nadomestni označevalec je mogoče uporabiti mikrosfere QuiremScout™ s holmijem-166 ali MAA s tehnejem-99m. Porazdelitev nadomestnega označevalca je mogoče oceniti s slikanjem SPECT(-CT) ali ploskovno scintigrafijo, na podlagi katere se izračuna odstotek pljučnega spoja  $L$  [%] z naslednjo formulo:

$$L [\%] = \frac{\text{counts of total lung}}{\text{counts of total lung} + \text{counts of liver}} \times 100 \quad [5]$$

Pri tem se *število* navezuje na število pri slikanju SPECT-CT ali število pri ploskovni scintigrafiji, izmerjeno v zadevnih območjih na slikah.

Odmerek sevanja, absorbiran v pljuča, je mogoče predvideti na podlagi izmerjenega pljučnega spoja  $L$  [%], količine aktivnosti holmija-166  $A$  [MBq] za dovajanje in mase pljuč  $M_{lung}$  [kg] z naslednjo formulo:

$$D_{lung} [\text{Gy}] = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{lung}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]} \quad [6]$$

Masa pljučnega tkiva  $M_{lung}$  [kg] se izračuna z uporabo gostote pljučnega tkiva in volumna pljuč posameznega bolnika na podlagi slikanja CT ali pa se oceni na 1 kg.

## 13. NAVODILA ZA UPORABO

### 13.1. PREDSTAVITEV IN SHRANJEVANJE

Pripravo je mogoče izvesti na bolnišničnem oddelku za rokovanje z radioaktivnimi materiali (npr. v laboratoriju za jedrsko medicino) ali na bolnišničnem oddelku (npr. v prostoru za angiografijo), odobrenem za postopek dovajanja izdelka QuiremSpheres™ in/ali QuiremScout™.

**! Varnostni ukrep ! Izdelek je radioaktiven. Pri ravnanju s tem izdelkom je treba upoštevati lokalne predpise.**

Mikrosfere QuiremSpheres™ so dobavljene v suspenziji z aktivnostjo, specifično za bolnika, v največ treh zaprtih V-vialah. Podrobnosti o datumu umerjanja, aktivnosti ob kalibraciji in datumu izteka veljavnosti so navedene na etiketah. Mikrosfere QuiremSpheres™ so dobavljene sterilne in so namenjene za enkratno uporabo samo pri enem bolniku. 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).

- ! Opomba !** Po prejemu izdelka QuiremSpheres™ preverite, da ovojnina ni poškodovana. Izdelka ne uporabljajte, če je V-viala ali ovojnina poškodovana.
- ! Opomba !** Izdelek QuiremSpheres™ je namenjen za uporabo samo pri enem bolniku.
- ! Opomba !** Izdelka ne uporabljajte po datumu/času izteka roka uporabnosti, ki je naveden na etiketi izdelka.
- ! Opomba !** Pred uporabo izdelka QuiremSpheres™ preverite aktivnost prejetih vial z uporabo umerjevalnika odmerka, umerjenega za merjenje holmija-166.

### 13.2. POVEZANI PRIPOMOČKI IN DODATNA OPREMA

Za prenos izdelka QuiremSpheres™ iz V-viale bolnika v kateter bolnika uporabite set za dovajanje izdelka QuiremSpheres™ (QS-D001).

Uporabite komplet za stranke QuiremSpheres™ (QS-C001) kot sredstvo za zaščito pred nenamernim sevanjem med postopkom dovajanja izdelka QuiremSpheres™.

Priporočamo uporabo mikrokatedra z notranjim premerom najmanj 0,65 mm. V primeru uporabe katetra z manjšim notranjim premerom, se med postopkom dovajanja pričakuje nižji pretok. Nižji pretok:

- bo povzročil hitrejšo zvišanje ravni tekočine v V-viali, zaradi česar normalizacija traja dalj časa; zato med cikli dovajanja počakajte dovolj časa, da se raven tekočine v V-viali normalizira;
- lahko privede do povečanega zadrževanja mikrosfer v setu za dovajanje QuiremSpheres™ in mikrokatetru.

**! Opomba !** Če med cikli dovajanja ne preteče dovolj časa, da bi se raven tekočine v V-viali normalizirala, lahko pride do prekomernega tlaka v V-viali, kar lahko povzroči puščanje septuma in izgubo tlaka.

### 13.3. RADIOLOŠKO VSTAVLJANJE KATETRA

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

S standardnimi tehnikami vstavite mikrokateter v jetrno arterijo (skupno, desno, levo ali eno od drugih vej v jetrih). Intervencijski radiolog mora biti seznanjen s pogostimi arterijskimi nihanji v oskrbi s krvjo v jetrih in od jeter do bližnjih organov. Nujno je, da se mikrosfere dovedejo v jetrne arterije tako, da se sevanje dovaja le na ciljno območje v jetrih. Če so tumorji omejeni na en režanj ali (pod)segment jeter, je mogoče kateter selektivno vstaviti v arterijo, ki oskrbuje ciljnih režanj ali (pod)segment, ter tako ohraniti zdravo jetrno tkivo.

### 13.4. DOVAJANJE IZDELKA QUIREMSPHERES™

Dovajanje izdelka QuiremSpheres™ je treba izvesti na bolnišničnem oddelku (npr. v prostoru za angiografijo), odobrenem za postopek dovajanja izdelka QuiremSpheres™ s holmijem-166.

Za razširjen in nazoren opis priprave ter izvedbe postopka dovajanja izdelka QuiremSpheres™ glejte Postopek ročnega dovajanja (LC-80072) in navodila za uporabo seta za dovajanje izdelka QuiremSpheres™ (LC-80076). Ta navodila je treba pred uporabo prebrati in razumeti v celoti.

Naslednja priporočila veljajo za dovajanje izdelka QuiremSpheres™

- Dovajanje izdelka QuiremSpheres™ v jetrno arterijo je treba izvajati počasi (0,1 ml na potisk na sekundo) s fiziološko raztopino (0,9 % NaCl). Hitro dovajanje lahko povzroči refluks.
- Med dovajanjem je treba kateter v rednih presledkih izprati s fiziološko raztopino (0,9 % NaCl), da se prepreči zamašitev.
- Redno preverjajte konico katetra, da ostane v načrtovanem položaju skozi celoten postopek dovajanja.
- Preverite zastoj krvnega pretoka in potencialni refluks mikrosfer z občasnim dovajanjem kontrastnega sredstva, da se prepreči nenamerno dovajanje mikrosfer.

### 13.5. ODLAGANJE RADIOAKTIVNIH ODPADKOV

V-viala QuiremSpheres™, set za dovajanje QuiremSpheres™, (mikro)katetri in drugi pripomočki za enkratno uporabo bodo vsebovali drobne ostanke mikrosfer in jih je treba spremljati glede radioaktivnosti. Te predmete je treba odstraniti v skladu z lokalnimi postopki. To lahko pomeni shranjevanje do razkroja pred odstranitvijo prek običajnega sistema za odlaganje odpadkov, uveljavljenega v ustanovi. Po koncu postopka je treba preveriti vse halje in kirurško opremo. Kontaminirane predmete je treba spraviti v vrečke, jih označiti in vrniti na oddelek za medicinsko fiziko ali drug ustrezeni oddelek za razkroj, dokler niso varni za pranje ali odstranitev.

### 13.6. TESTI PO ZDRAVLJENJU

Po zdravljenju je priporočljivo opraviti slikanje SPECT/CT zgornjega dela trebuha, da se pregleda intrahepatična porazdelitev in ekstrahepatično odlaganje dovedenih mikrosfer.

### 14. SLIKANJE Z MAGNETNO REZONANCO (MRI)

Neklinični preizkusi so pokazali, da so mikrokroglice Holmija-166 QuiremSpheres™ pogojno primerne za slikanje z MR. Pri bolniku s to napravo je slikanje mogoče varno izvesti pod pogoji, prikazanimi v Tabeli 1. Neupoštevanje teh pogojev lahko pri bolniku privede do poškodb. Za dodatne informacije glede slikanja z MRI lahko zaprosite na naslovu [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com).

Tabela 1 – Razmere slikanja z MR



#### Pogojno primerno za MR

Parameter	Pogoj / Podatek
Moč statičnega magnetnega polja ( $B_0$ )	1,5 T, 3 T
Usmeritev statičnega magnetnega polja ( $B_0$ )	Vodoravna, cilindrična vrtina
Največje prostorsko gradientno magnetno polje (Spatial Field Gradient ali SFG)	9 T/m (900 gauss/cm)
Polarizacija RF	Krožno polarizirano (Circular Polarized ali CP)
Radiofrekvenčna (RF) oddajna tuljava	Uporabljate lahko katero koli RF oddajno tuljavo.
Radiofrekvenčna (RF) sprejemna tuljava	Uporabljate lahko katero koli RF sprejemno tuljavo.
Načini delovanja ali omejitve sistema za MR (RF).	Običajni način delovanja
Najvišja stopnja SAR za celotno telo	2 W/kg (običajni način delovanja)
Najvišja stopnja SAR za glavo	3,2 W/kg (običajni način delovanja)
$B1^+_{rms}$	Ni najvišje vrednosti $B1^+_{rms}$
Trajanje slikanja	2 W/kg povprečne stopnje SAR za celotno telo za 60 minut neprekinjene RF (zaporedje ali zaporedne serije/slikanja brez prekinitev), ki mu sledi 15-minutno obdobje ohlajanja.
Artefakti slike MR	Prisotnost tega vsadka lahko privede do slikovnih artefaktov. Za kompenzacijo artefaktov bo morda potrebna določena manipulacija parametrov slikanja.

### 15. POROČANJE O INCIDENTIH

Če pride do incidenta v povezavi z izdelkom QuiremSpheres™, o tem obvestite podjetje Quirem Medical B.V.: [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com). Če v povezavi z izdelkom QuiremSpheres™ pride do resnega incidenta, o tem obvestite podjetje Quirem Medical B.V. in pristojni organ države članice, v kateri prebiva uporabnik ali bolnik.

### 16. VARNOST V ZVEZI S SEVANJEM

Postopek priprave in dovajanja je treba obravnavati kot potencialno resno nevarnost sevanja za klinično osebje. Pri pripravi, dovajanju mikrosfer, odstranjevanju odpadkov ter postimplantacijski negi je treba upoštevati regulativne in lokalne smernice glede rokovanja z radioaktivnimi snovmi.

Ves čas je treba upoštevati načela radiacijske higijene. Na kratko to pomeni, da mora biti izpostavljenost kliničnega osebja in medicinskih sester odmerku ter izpostavljenost bolnika nenamernemu odmerku »tako nizka, kolikor je razumno dosegljivo« (ALARA), 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 ustrezne zaščitne ukrepe

Izogibanje stiku z urinom in žolčem bolnikov, ki so bili zdravljeni s SIRT (v vrečah za zbiranje in obvezah za rane), lahko zmanjša tveganje izpostavljenosti sevanju za posameznike, zlasti v prvih 24 urah po vsaditvi.

V primeru (predvidene) radioaktivne kontaminacije osebja, opreme ali prostora za zdravljenje:

- Razsežnosti radioaktivne kontaminacije določite z merjenjem emisij gama fotonov holmija-166 z ustreznim ročnim detektorjem sevanja.
- Upoštevajte veljavne lokalne smernice za čiščenje ali karanteno kontaminiranih površin.

## 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 navedeni v tabeli 2.

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

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

## PRILOGA II – POPRAVEK RAZPOLOVNEGA ČASA


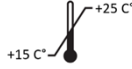




















Fizični razpolovni čas holmija-166 je 26,8 ure. Za izračun aktivnosti izdelka QuiremSpheres™ kadar koli po referenčnem času pomnožite referenčno aktivnost z ustreznim faktorjem razpolovnega časa, navedenim v tabeli 3.

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

**Tabela 3 – Faktorji razpolovnega časa izdelka 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 (2. dan)	0,289
7	0,834	72 (3. dan)	0,155
8	0,813	96 (4. dan)	0,083

## PRILOGA III – POMEN SIMBOLOV NA OVOJNINI IN ETIKETAH

	Proizvajalec		Temperaturna omejitev		Uporabiti do
	Datum proizvodnje		Pozor, vsebuje radioaktivne snovi		Ta stran navzgor
	Serijska številka		Referenčna koda izdelka		Zaščitite pred neposredno sončno svetlobo
	Oznaka sterilne pregrade		Sterilno z uporabo aseptičnih tehnik obdelave		Hranite na suhem
	Oznaka medicinskega pripomočka		Enolični identifikator naprave		Ne uporabljajte, če je ovojnina poškodovana ali odprta
	Evropska skladnost	EU CAL UTC	Evropski čas umerjanja UTC		Omejitev zlaganja je tri škatle
	Za uporabo samo pri enem bolniku		Odstranljive etikete na obeh straneh		Lomljiva vsebina
	Preberite navodila za uporabo		Pogojno primerno za MR		





## 1. OPIS MEDICINSKOG SREDSTVA

QuiremSpheres™ se sastoji od mikrosfera od poli-L-mlečne kiseline (PLLA) koje sadrže holmijum-166 u suspenzijskom puferu od 2 ml. Prosečan prečnik mikrosfera je 25–35 mikrometara. Holmium-166 je izotop sa visokoenergetskim beta zračenjem za upotrebu u lečenju. Maksimalna energija beta čestica je 1,85 MeV (50,0%) i 1,77 MeV (48,7%). Maksimalni opseg emitovanih beta čestica u tkivu je 8,7 mm sa srednjom vrednošću od 2,5 mm. Pored toga, holmijum-166 emituje primarne gama fotone energijom od 81 KeV (6,7%). Vreme poluraspada holmijuma-166 je 26,8 sati, što znači da se više od 90% zračenja isporučuje u prva 4 dana od postupka primene. U planiranom trenutku lečenja, aktivnost po mikrosferi iznosi 200–400 Bq. QuiremSpheres™ je trajni implantat.

QuiremSpheres™ se ubrizgava u hepatičnu arteriju preko mikrokatereta. QuiremSpheres™ će se neujednačeno rasporediti u jetri. Do toga dolazi prvenstveno zbog razlika u protoku hepatične arterije ka tumorskom i netumorskom tkivu jetre, odnosa vaskularizacije između tumorskog i netumorskog tkiva jetre i veličine tumora. Sredstvo QuiremSpheres™ se može videti in-vivo koristeći MR i/ili SPECT.

## 2. NAMENA

Medicinsko sredstvo QuiremSpheres™ je namenjeno za implantaciju u hepatične tumore isporukom preko hepatične arterije u cilju lečenja pacijenata sa neoperabilnim tumorima jetre.

## 3. PREDVIĐENI KORISNIK

Predviđeni korisnik medicinskog sredstva QuiremSpheres™ obuhvata stručnjake nuklearne medicine i interventne radiologije.

Samo predviđeni korisnici i drugo kliničko osoblje koje je izvršilo program obuke za QuiremSpheres™ su ovlašćeni da naručuju, upotrebljavaju i/ili implantiraju QuiremSpheres™ holmijum-166 mikrosfere.

## 4. INDIKACIJE ZA UPOTREBU

Medicinsko sredstvo QuiremSpheres™ je namenjeno za lečenje pacijenata sa neoperabilnim tumorima jetre.

## 5. KLINIČKA KORIST

Na osnovu dostupnih kliničkih podataka o sredstvu QuiremSpheres™, utvrđene su sledeće koristi:

- Kontrola bolesti za neoperabilne tumore jetre, što dovodi do sprečavanja napredovanja tumora i sveukupnog preživljavanja u skladu sa najsavremenijom tehnologijom (korist za pacijenta).
- Lečenje koje se dobro podnosi kod predviđene populacije pacijenata (korist za pacijenta).
- Lečenje sa nuspojavama ograničenog trajanja (korist za pacijenta).
- Oslobođanje od simptoma kod pacijenata sa simptomima koji nastaju usled tumora (korist za pacijenta).
- Potvrda nakon lečenja koristeći SPECT i MR (korist za pacijenta).

## 6. REZIME BEZBEDNOSNOG I KLINIČKOG UČINKA

Rezime bezbednosnog i kliničkog učinka (SSCP) pogledajte na adresi <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> (BASIC UDI-DI: 8719266QS-V001ZV).

## 7. KONTRAINDIKACIJE

Medicinsko sredstvo QuiremSpheres™ je kontraindikovano kod:

- pacijenata koji imaju predviđenu dozu pluća veću od 30 Gy u jednom postupku.
- pacijenata koji imaju značajno abnormalne testove sintetičke i ekskretorne funkcije jetre (LFT).
- pacijenata koji su prethodno prošli kroz eksternu radijacionu terapiju jetre.
- pacijenata koji imaju potpunu trombozu glavne portalne vene.
- pacijenata koji imaju nekorektibilno ekstrahepatično taloženje surogatnog markera. Prihvata se taloženje aktivnosti u falciformnom ligamentu, portalnim limfnim čvorovima i žučnoj kesii.
- pacijenata koji imaju neadekvatnu funkciju bubrega.
- pacijentkinja koje su trudne.
- dece (<18 godina).

## 8. NUSPOJAVE

Na osnovu izvršenih kliničkih studija, utvrđen je sledeći profil nuspojava za QuiremSpheres™:

- Pojave 1. i 2. stepena uočene nakon postupka SIRT sa upotrebom sredstva QuiremSpheres™ kod >10% pacijenata su: mučnina, bol u stomaku, zamor, bol u leđima, povraćanje, oticanje udova, paroksizmalna atrijalna tahikardija, dispneja, alergijska reakcija (na kontrast), asciti, groznica, vrtoglavica.
- Pojave 3. 4. i 5. stepena uočene nakon postupka SIRT uz upotrebu sredstva QuiremSpheres™ kod >1–10% pacijenata su: otkazivanje jetre, mučnina, umor, asciti, krvarenje u gornjem gastrointestinalnom traktu, bol u grudima, krvarenje u jednjaku i čir u želucu. Pojave 3. 4. i 5. stepena uočene kod >10% pacijenata su: bol u stomaku.

- Laboratorijske pojave 1. i 2. stepena uočene nakon postupka SIRT uz upotrebu sredstva QuiremSpheres™ kod >10% pacijenata su: povećanje  $\gamma$ -glutamil transferaze, limfocitopenija, povećanje aspartat aminotransferaze, povećanje alkalne fosfataze, hiperglikemija, povećanje ukupnih bilirubina, povećanje alanin aminotransferaze, hiponatremija, anemija/hemoglobin, trombocitopenija, smanjenje albumina, povećanje laktat dehidrogenaze, leukopenija, povećanje amonijaka, povećanje INR, povećanje kreatinina, hipokalemija, eritrociti, produženi APTT.
- Laboratorijske pojave 3. i 4. stepena uočene nakon postupka SIRT uz upotrebu sredstva QuiremSpheres™ kod >1–10% pacijenata su: povećanje aspartat aminotransferaze, povećanje alanin fosfataze, hiperglikemija, povećanje ukupnih bilirubina, povećanje alanin aminotransferaze, hiponatremija, anemija/hemoglobin, trombocitopenija, smanjenje albumina, povećanje laktat dehidrogenaze.
- Laboratorijske pojave 3. i 4. stepena uočene nakon postupka SIRT uz upotrebu sredstva QuiremSpheres™ kod >10% pacijenata su: povećanje  $\gamma$ -glutamil transferaze, limfocitopenija.

#### Moguće ozbiljne nuspojave usled visokog zračenja:

- **Akutni pankreatitis** ---- izaziva trenutne teške bolove u stomaku. Izvršite proveru abdomena SPECT snimanjem i testirajte serumsku amilazu.
- **Akutni gastritis** ---- izaziva bol u stomaku. Proverite standardnim metodama za dijagnozu čira u želucu.
- **Akutni holecistitis** ---- izaziva značajan bol u gornjem delu stomaka i može zahtevati rešavanje holecistektomijom. Proverite odgovarajućim snimanjima.
- **Druge ulceracije gastrointestinalnog trakta** ---- izazivaju bol u stomaku. Proverite standardnim metodama za dijagnozu ulceracije.
- **Radijacioni hepatitis (REILD)** ---- izaziva neobjašnjivo progresivno propadanje rada jetre. Proverite transkutanom biopsijom jetre.
- **Radijacioni pneumonitis** ---- izaziva prekomerni neproduktivni kašalj. Proverite mogući pneumonitis rendgenskim snimkom ili plućnim CT-om visoke rezolucije.

#### 9. UPOZORENJA

Nisu identifikovana upozorenja.

#### 10. MERE PREDOSTROŽNOSTI

Sledeće mere predostrožnosti skreću pažnju na:

- Prekomerno ozračivanje normalnog parenhima jetre može dovesti do bolesti jetre izazvane radioembolizacijom (REILD), takođe poznate kao radijacioni hepatitis.
- Ovaj proizvod je radioaktivan. Prilikom rukovanja ovim medicinskim sredstvom moraju se poštovati lokalni propisi.

#### 11. HEMIJSKI SASTAV

Mikrosfere sadrže poli (L-mlečnu kiselinu), acetilaceton i holmijum hlorid. Vodeni suspenzijski pufer sadrži natrijum dihidrogen fosfat, di-natrijum hidrogen fosfat, poloksamer 188 i vodu za ubrizgavanje.

#### 12. PRIPREMA

##### 12.1. IZBOR PACIJENTA I TESTOVI PRE LEČENJA

Samo pacijenti sa neoperabilnim tumorima jetre se mogu uzeti u razmatranje za lečenje upotrebom sredstva QuiremSpheres™. Izbor pacijenta za lečenje upotrebom sredstva QuiremSpheres™ zahteva medicinsko mišljenje da će lečenje tumora u jetri imati koristi za pacijenta i da tumori nisu operabilni.

Preporučuje se da se pre lečenja izvrše sledeći testovi na pacijentu:

- Angiogram jetre za utvrđivanje arterijske anatomije jetre.
- Serološki testovi rada jetre za utvrđivanje obima oštećenja rada jetre.
- Test rada bubrega za određivanje obima rada bubrega.
- Skeniranje nuklearne medicine primenjenog surogat markera u cilju predviđanja plućne doze, intrahepatične doze i bilo kakvog ekstrahepatičnog taloženja usled lečenja upotrebom sredstva QuiremSpheres™.
  - Kao surogat markeri u hepatičnu arteriju se preko katetera mogu ubrizgati QuiremScout™ holmijum-166 mikrosfere ili tehnecijum-99m MAA.
  - Kako bi se optimizovala prediktivna vrednost za ovaj test, preporučuje se da se vrh katetera tokom ubrizgavanja bilo kog surogat markera postavi na isti anatomski položaj sa kog će se primeniti QuiremSpheres™.
  - Ne postavljajte vrh katetera previše blizu bifurkacije ili arterijskog zida jer to može dovesti do vrtloga koji ograničavaju prediktivnu vrednost surogat markera.

*! Napomena ! Pre lečenja sredstvom QuiremSpheres™ pacijent se mora oporaviti od bilo kakvih većih hirurških operacija.*

*! Napomena ! Potencijalni uticaj sistemskih agenasa protiv raka na vaskularizaciju jetre i/ili potencijalni uticaj radio-senzibilizacije nisu procenjeni u kombinaciji sa sredstvom QuiremSpheres™.*

*! Napomena ! Nisu utvrđene bezbednost i efikasnost ovog medicinskog sredstva kod dojilja.*

##### 12.2. PLANIRANJE DOZE

Kao opšti princip, količina radioaktivnosti sredstva QuiremSpheres™  $A$  [MBq] za postizanje apsorbirane doze zračenja  $D$  [Gy] u tkivu sa masom  $M$  [kg] je utvrđena sledećom formulom:

$$A[\text{MBq}] = D[\text{Gy}] \times M[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}] \quad [1]$$

gde se  $M$  [kg] određuje po zapremini  $V$  [l] i gustini  $\rho$  [kg/l] tkiva na sledeći način:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times \rho [\text{kg/L}] \quad [2]$$

Gustina  $\rho$  [kg/l] koja može da se upotrebi za utvrđivanje  $M$  [kg] tkiva jetre (normalnog i tumorskog) iznosi 1,06 kg/l.

Radioaktivnost koja se primenjuje za lečenje pacijenta može se izračunati na osnovu zapremine jetre koja će se lečiti (Odeljak 5.2.2.) ili na osnovu simulacije doze pomoću surogat markera (Odeljak 5.2.3.).

### 12.2.1. PREPORUKE ZA PLANIRANJE DOZE

Sledeće stavke se odnose na planiranje doze:

- Preporučena prosečna planirana apsorbovana doza za celu jetru je 60 Gy.
- Kada se leči samo jedan režanj ili (pod)segment jetre, planirana prosečna apsorbovana doza zračenja za tu zapreminu za lečenje može da premaši 60 Gy. Prosečna apsorbovana doza za celu jetru ipak treba da se proceni, a preporučena prosečna apsorbovana doza od 60 Gy se i dalje primenjuje.

**! Predostrožnost !** *Prekomerno ozračivanje normalnog parenhima jetre može dovesti do bolesti jetre izazvane radioembolizacijom (REILD), takođe poznate kao radijacioni hepatitis.*

*! Napomena !* *Prekomerni šant pluća može dovesti do radijacionog pneumonitisa.*

*! Napomena !* *Nenamerno ubrizgavanje sredstva QuiremSpheres™ u žučnu kesu, gastrointestinalni trakt ili pankreas može da izazove akutni gastritis, čir gastrointestinalnog trakta, akutni pankreatitis ili akutni holecistitis.*

### 12.2.2. IZRAČUNAVANJE AKTIVNOSTI NA OSNOVU ZAPREMINE JETRE

Ova metoda koristi isključivo zapreminu jetre u koju će se QuiremSpheres™ ubrizgati kao ulaznu vrednost za izračunavanje neophodne aktivnosti koja je potrebna za postizanje određene doze na tkivu jetre u skladu sa formulom [1] i [2]. Zapremina  $V$  se meri na osnovu podataka medicinskog snimanja i koristi se za određivanje mase  $M$  tkiva jetre.

Zbog neujednačene distribucije sredstva QuiremSpheres™ do tumorskog i netumorskog tkiva jetre, može se očekivati da će proporcionalno viša doza apsorbovanog zračenja biti isporučena u tumorsko tkivo. Ipak, preporučuje se da se intrahepatična distribucija prouči u okviru pripreme pomoću surogat markera.

### 12.2.3. IZRAČUNAVANJE AKTIVNOSTI NA OSNOVU SIMULACIJE DOZE UPOTREBOM SUROGAT MARKERA

Ova metoda koristi surogat marker za simulaciju očekivane doze apsorbovanog zračenja za datu aktivnost lečenja kod tumorskog tkiva i normalnog tkiva jetre. Kao surogat markeri mogu se koristiti QuiremScout™ holmijum-166 mikrosfere ili tehnećijum-99m MAA. Distribucija bilo kog surogat markera se procenjuje SPECT(-CT) snimanjem na osnovu kog se određuje udeo  $F$  ukupne aktivnosti u interesnoj zapremini ( $VOI$ ) prema:

$$F = \frac{\text{Counts}_{VOI}}{\text{Counts}_{Total Volume}} \quad [3]$$

Gde se *counts* odnosi na SPECT brojeve izmerene u okviru odgovarajućih zapremina, a *Total Volume* se odnosi na ukupnu zapreminu jetre na koju se planira isporuka QuiremSpheres™ aktivnosti. Ako se otkrije šant pluća, *Total Volume* obuhvata i zapreminu pluća. Aktivnost potrebna za postizanje apsorbovane doze  $D$  [Gy] u  $VOI$  se naknadno izračunava na osnovu formule [4] na sledeći način:

$$A = \frac{D_{VOI}[\text{Gy}] \times M_{VOI}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]}{F} \quad [4]$$

Sa vrednošću  $M_{VOI}$  izračunatom prema formuli [2]. Zapremina  $V$  se meri na osnovu podataka medicinskog snimanja i koristi se za određivanje mase  $M$  tkiva u  $VOI$  i za normalno tkivo jetre i za tumorsko tkivo.

### 12.3. PREDVIĐANJE DOZE ZA PLUĆA UPOTREBOM SUROGAT MARKERA

Surogat marker se može koristiti za simulaciju očekivane apsorbovane doze radijacije u plućima za datu aktivnost lečenja. Kao surogat markeri mogu se koristiti QuiremScout™ holmijum-166 mikrosfere ili tehnećijum-99m MAA. Distribucija bilo kog surogat markera može da se proceni SPECT(-CT) snimanjem ili planarnom scintigrafijom na osnovu koje se izračunava procenat šanta pluća  $L$  [%] pomoću sledeće formule:

$$L [\%] = \frac{\text{counts of total lung}}{\text{counts of total lung} + \text{counts of liver}} \times 100 \quad [5]$$

Gde se *counts* odnosi na brojeve SPECT-CT ili planarne scinigrafije izmerene na slikama u okviru odgovarajućih interesnih regiona.

Apsorbovana doza radijacije za pluća može da se predvidi na osnovu izmerenog šanta pluća  $L$  [%], količine aktivnosti holmijuma-166  $A$  [MBq] koji će se primeniti i mase pluća  $M_{lung}$  [kg] pomoću sledeće formule:

$$D_{lung} [\text{Gy}] = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{lung}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]} \quad [6]$$

Masa tkiva pluća  $M_{lung}$  [kg] može da se izračuna pomoću gustine tkiva pluća i zapremine pluća specifičnih za pacijenta na osnovu CT snimanja ili može da se proceni kao 1 kg.

## 13. UPUTSTVO ZA UPOTREBU

### 13.1. PREDSTAVLJANJE I SKLADIŠTENJE

Priprema se može obaviti u bolničkoj ustanovi za rukovanje radioaktivnim materijalom (npr. laboratorija nuklearne medicine) ili u bolničkoj ustanovi (npr. prostoriji za angiografiju) koja ima odobrenje za procedure primene QuiremSpheres™ i/ili QuiremScout™.

**! Predostrožnost !    *Proizvod je radioaktivan. Prilikom rukovanja ovim medicinskim sredstvom moraju se poštovati lokalni propisi.***

QuiremSpheres™ mikrosfere se dostavljaju u suspenziji sa aktivnošću specifičnom za pacijenta u do tri V-bočice sa zatvaračem. Detalji o datumu kalibracije, aktivnosti pri kalibraciji i roku trajanja su naznačeni na nalepnici pakovanja. Medicinsko sredstvo QuiremSpheres™ se dostavlja sterilno i predviđeno je za jednokratnu upotrebu samo na jednom pacijentu. Svaka V-bočica se isporučuje u olovnom kontejneru, upakovanom u transportnu kutiju tipa A. Bočica i njen sadržaj treba da se skladište u transportnom kontejneru na sobnoj temperaturi (15–25 °C, 59–77 °F) do upotrebe.

- ! Napomena !*        Kada primite QuiremSpheres™, proverite da li na pakovanju postoje oštećenja. Ako su V-bočica ili pakovanje oštećeni, nemojte koristiti proizvod.
- ! Napomena !*        QuiremSpheres™ je namenjen za upotrebu samo na jednom pacijentu.
- ! Napomena !*        Nemojte koristiti proizvod nakon datuma i vremena roka trajanja, koji su navedeni na nalepnici proizvoda.
- ! Napomena !*        Pre upotrebe sredstva QuiremSpheres™, proverite aktivnost primljenih bočica pomoću kalibrisanog kalibratora doze za merenje holmijuma-166.

### 13.2. PRATEĆA MEDICINSKA SREDSTVA I OPREMA

Koristite QuiremSpheres™ set za isporuku (QS-D001) za prenos sredstva QuiremSpheres™ od V-bočice pacijenta do katetera pacijenta.

Koristite QuiremSpheres™ set za kupca (QS-C001) kao sredstva za zaštitu od neželjene radijacije tokom postupka primene QuiremSpheres™.

Preporučuje se upotreba mikrokatereta unutrašnjeg prečnika od najmanje 0,65 mm. Ako se koristi kateter manjeg unutrašnjeg prečnika, očekuje se manja brzina protoka tokom procesa primene. Manja brzina protoka:

- će dovesti do bržeg porasta nivoa tečnosti u V-bočici, što zahteva duže vreme za normalizaciju. Zbog toga, sačekajte dovoljno vremena između ciklusa primene da se nivo tečnosti u V-bočici normalizuje.
- može da dovede do povećanog zadržavanja mikrosfera u QuiremSpheres™ setu za isporuku i mikrokateretu.

*! Napomena !*        Ako ne sačekate dovoljno između ciklusa primene da se nivo tečnosti u V-bočici normalizuje, to može da dovede do prekomernog pritiska u V-bočici, što posledično može izazvati curenje septuma na vrhu bočice i pad pritiska.

### 13.3. RADIOLOŠKO POSTAVLJANJE KATETERA

Za transarterijsku implantaciju sredstva QuiremSpheres™ kateter se postavlja preko femoralne ili radijalne arterije pomoću rendgenskog navođenja. Ovo sme da obavlja samo obučeni interventni radiolog.

Upotrebom standardnih tehnika, postavite mikrokateret u hepaticnu arteriju (zajedničku, desnu, levu ili jedan od drugih ogranaka do jetre). Interventni radiolog mora biti upoznat sa čestim arterijskim varijacijama u dotoku krvi do jetre i od jetre do okolnih organa. Treba preduzeti svaki pokušaj da se mikrosfere isporuče u hepaticne arterije tako da se radijacija primeni samo na ciljnu oblast u jetri. Ako su tumori ograničeni na jedan režanj ili (pod)segment jetre, kateter može da se uvede selektivno u arteriju koja snabdeva ciljni režanj ili (pod)segment, čime će se zaštititi zdravo tkivo jetre.

### 13.4. PRIMENA SREDSTVA QUIREMSPHERES™

Primena sredstva QuiremSpheres™ mora da se obavi u bolničkoj ustanovi (npr. prostoriji za angiografiju) koja ima odobrenje za postupak primene QuiremSpheres™ holmijum-166 mikrosfera.

Prošireni i ilustrovani opis pripreme i obavljanja postupka primene QuiremSpheres™ pogledajte u Proceduri ručne primene (LC-80072) i uputstvu za upotrebu QuiremSpheres™ seta za isporuku (LC-80076). Ova uputstva treba pročitati i razumeti u celosti pre upotrebe.

Za primenu QuiremSpheres™ važe sledeće preporuke

- Isporuka sredstva QuiremSpheres™ u hepaticnu arteriju mora da se obavi polako (0,1 ml po potisku u sekundi) pomoću fiziološkog rastvora (0,9% NaCl). Brza isporuka može da izazove refluks.
- Tokom postupka isporuke, kateter treba ispirati fiziološkim rastvorom (0,9% NaCl) pri redovnim intervalima kako bi se sprečilo začepljenje.
- Redovno proveravajte vrh katetera da biste se uverili da i dalje stoji na planiranom položaju tokom postupka primene.
- Proverite zastoj protoka krvi i potencijalni refluks mikrosfera povremenom primenom kontrastnog sredstva kako biste sprečili neželjenu isporuku mikrosfera.

### 13.5. ODLAGANJE RADIOAKTIVNOG OTPADA

QuiremSpheres™ V-bočica, QuiremSpheres™ set za isporuku, (mikro)kateteri i ostali materijali za jednokratnu upotrebu će sadržati malu dozu ostataka mikrosfera i zahtevaju praćenje usled radioaktivnosti. Ove artikle treba odložiti na otpad u skladu sa lokalnim procedurama. To može uključiti skladištenje do završetka radioaktivnog raspada pre odlaganja na otpad putem uobičajenog sistema za otpad u ustanovi. Sva odeća i hirurška oprema mora se proveriti na kraju svakog postupka. Kontaminirane artikle treba spakovati, označiti i vratiti odeljenju medicinske fizike ili na drugo predviđeno mesto gde će se završiti radioaktivni raspad, nakon čega će biti bezbedni za pranje ili odlaganje na otpad.

### 13.6. TESTOVI NAKON LEČENJA

Preporučuje se da se nakon lečenja izvrši SPECT/CT skeniranje gornjeg abdomena kako bi se pregledala intrahepatična distribucija i ekstrahepatično taloženje primenjenih mikrosfera.

### 14. BEZBEDNOST U SNIMANJU MAGNETNOM REZONANCOM (MRI)

Neklinička ispitivanja su pokazala da su mikrosfere Holmium-166 kompanije QuiremSpheres™ uslov za MR. Pacijent ovim uređajem može biti bezbedno skeniran pod uslovima prikazanim u Tabeli 1. Ako ti uslovi nisu ispunjeni to može naneti štetu pacijentu. Dodatne informacije o MRI bezbednosti mogu se zatražiti preko [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com).

Tabela 1 – Uslovi za MR skeniranje



Uslovno bezbedno za MR

Parametar	Uslov za upotrebu / informacije
Jačina statičkog magnetnog polja ( $B_0$ )	1,5 T, 3 T
Orijentacija statičkog magnetnog polja ( $B_0$ )	Horizontalni, cilindrični otvor
Maksimalni prostorni gradijent (SFG)	9 T/m (900 gaus/cm)
RF polarizacija	Kružno polarizovano (CP)
RF kalem za prenos	Može se koristiti bilo koji RF kalem za prenos.
RF kalem za primanje	Može se koristiti bilo koji RF kalem za primanje.
Režimi rada ili ograničenja MR sistema (RF)	Normalni režim rada
Maksimalni SAR za celo telo	2 W/kg (normalni režim rada)
Maksimalni SAR za glavu	3,2 W/kg (normalni režim rada)
$B1^+_{rms}$	Nema maksimalnog $B1^+_{rms}$
Trajanje skeniranja	Prosečan SAR za celo telo od 2 W/kg tokom 60 minuta neprekidnog RF (sekvenca ili uzastopna serije/skeniranje bez prekida) nakon čega sledi period hlađenja od 15 minuta.
Vidljive nesavršenosti MR snimka	Prisustvo ovog implanta može dovesti do vidljivih nesavršenosti snimka. Možda će biti potrebna određena manipulacija parametrima skeniranja kako bi se kompenzovale te nesavršenosti.

### 15. PRIJAVLJIVANJE INCIDENATA

Ako dođe do incidenta u vezi sa upotrebom sredstva QuiremSpheres™, prijavite to kompaniji Quirem Medical B.V.: [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com). Ako dođe do ozbiljnog incidenta u vezi sa upotrebom sredstva QuiremSpheres™, prijavite to kompaniji Quirem Medical B.V i nadležnoj ustanovi države članice u kojoj se korisnik ili pacijent nalazi.

### 16. BEZBEDNOST USLED ZRAČENJA

Postupci pripreme i primene moraju se smatrati potencijalno ozbiljnom radiološkom opasnošću po kliničko osoblje. Neophodno je poštovanje regulatornih i lokalnih smernica za rukovanje po pitanju pripreme, primene mikrosfera, odlaganja otpada i nege nakon implantacije.

U svakom trenutku treba imati na umu principe radijacione higijene. Ukratko, to znači da doza izlaganja kliničkog osoblja, osoblja koje obavlja negu i nepredviđena doza izlaganja pacijenta treba da bude što je niže moguća (ALARA) uzimajući u obzir sledeće aspekte:

- **VREME** – Svedite vreme izlaganja na minimum
- **UDALJENOST** – Povećajte rastojanje između izvora zračenja i tela / ekstremiteta tela što je više moguće
- **ZAŠTITA** – Preduzmite odgovarajuće mere zaštite

Izbegavanje kontakta sa urinom i žuči pacijenata koji se podvrgavaju postupku SIRT (u vrećama za sakupljanje i prevojem za rane) može smanjiti rizik od izlaganja zračenju za pojedince, posebno tokom prvih 24 sata nakon implantacije.

U slučaju radioaktivne kontaminacije osoblja, opreme ili prostorije za tretman (ili sumnje na kontaminaciju):

- utvrdite obim radioaktivne kontaminacije merenjem emisija gama fotona holmijuma-166 odgovarajućim ručnim detektorom zračenja;
- pridržavajte se važećih lokalnih smernica o čišćenju ili karantinu kontaminiranih površina.

## PRILOG I – MERENJE IZLOŽENOSTI NAKON IMPLANTACIJE

Stope doziranja su izmerene pri razdaljini od 1,0 m od abdomena pacijenta (n=3) sa implantiranim aktivnim holmijum-166 mikrosferama, povezanih sa preporučenom prosečnom apsorbovanom dozom za celu jetru od 60 Gy.

Rezultati merenja su predstavljeni u Tabeli 2.

**Tabela 2 – Stopa doziranja na udaljenosti od 1,0 m od lečenih pacijenata na t = 0, 6, 24 i 48 sati nakon lečenja.**

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

## PRILOG II – KOREKCIJA RASPADA


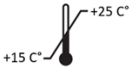





















Vreme fizičkog poluraspada holmijuma-166 je 26,8 sati. Da biste izračunali aktivnost sredstva QuiremSpheres™ u bilo kom trenutku nakon referentnog vremena, pomnožite referentnu aktivnost sa odgovarajućim faktorom raspada prikazanim u Tabeli 3.

Referentno vreme mora biti u lokalnom vremenu korisnika pre korekcije vremena raspada.

**Tabela 3 – Faktori raspada za 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

## PRILOG III – OBJAŠNJENJE SIMBOLA NA PAKOVANJU I OBELEŽAVANJE

	Proizvođač		Ograničenje temperature		Upotrebiti pre datuma
	Datum proizvodnje		Oprez, sadrži radioaktivni materijal		Ova strana gore
	Serijski broj		Referentni kôd proizvoda		Držati daleko od sunčeve svetlosti
	Indikator sterilne barijere		Sterilisano tehnikom aseptične obrade		Čuvati na suvom
	Indikacija medicinskog sredstva		Jedinstveni identifikator medicinskog sredstva		Ne koristiti ako je pakovanje oštećeno ili otvoreno
	Evropska usaglašenost		Evropsko vreme kalibracije UTC		Ograničenje slaganja je tri kutije
	Samo za upotrebu na jednom pacijentu		Etikete za odlepljivanje sa obe strane		Lomljivi sadržaj
	Pogledajte uputstvo za upotrebu		Uslovno bezbedno za MR		



## 1. ENHETSBESKRIVNING

QuiremSpheres™ består av mikrosfärer av poly-L-mjölksyra (PLLA) som innehåller holmium-166 i en 2 ml suspensionsbuffert. Mikrosfärerna har en genomsnittlig diameter på 25–35 mikrometer. Holmium-166 är en betastrålände isotop av högenergityp 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. Dessutom avger holmium-166 primära gammafotoner med en energi på 81 KeV (6,7 %). Halveringstiden för holmium-166 är 26,8 timmar, vilket innebär att mer än 90 % av strålningen tillförs inom de första fyra dagarna efter administrationsproceduren. I det planerade behandlingsögonblicket är aktiviteten per mikrosfär 200–400 Bq. QuiremSpheres™ är ett permanent implantat.

QuiremSpheres™ administreras i leverartären via en mikrokateter. QuiremSpheres™ sprids icke-likformigt i levern. Det beror huvudsakligen på skillnader i leverartärens flöde till tumören/tumörerna och till icke-tumörvävnad i levern, vaskulariteten mellan tumör- och icke-tumörvävnad i levern samt tumörstorlek. QuiremSpheres™ kan visualiseras in vivo med MRT och/eller SPECT.

## 2. AVSETT SYFTE

QuiremSpheres™ är avsedd för implantation i levertumörer genom leverartären för behandling av patienter med icke-resektebara levertumörer.

## 3. AVSEDD ANVÄNDARE

Avsedd användare av QuiremSpheres™ omfattar yrkespersoner inom nuklearmedicin och interventionell radiologi.

Endast avsedda användare och annan klinisk personal som har slutfört utbildningsprogrammet för QuiremSpheres™ har behörighet att beställa, hantera och/eller implantera QuiremSpheres™ holmium-166-mikrosfärer.

## 4. INDIKATIONER FÖR ANVÄNDNING

QuiremSpheres™ är avsedd för behandling av patienter med icke-resektebara levertumörer.

## 5. KLINISK FÖRDEL

Baserat på tillgängliga kliniska data för QuiremSpheres™ identifieras följande fördelar:

- Sjukdomskontroll av icke-resektebara levertumörer, vilket resulterar i progressionsfri och total överlevnad i linje med högkvalitativ vård (patientnytta).
- Vältolererad behandling i den avsedda patientpopulationen (patientnytta).
- Behandling med begränsad varaktighet av biverkningar (patientnytta).
- Symtomatisk lindring hos patienter med symptom som härrör från tumören (patientnytta).
- Verifiering efter behandling genom SPECT och MRT (användarnytta).

## 6. SAMMANFATTNING AV SÄKERHET OCH KLINISK PRESTANDA

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestanda (SSCP) finns på <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> (BASIC UDI-DI: 8719266QS-V001ZV).

## 7. KONTRAINDIKATIONER

QuiremSpheres™ är kontraindicerad för:

- patienter som har en beräknad lungdos som överskrider 30 Gy per enskild behandling
- patienter med avsevärt avvikande syntetiska och exkretoriska leverfunktionstester (LFT)
- patienter som har genomgått tidigare extern strålbehandling av levern
- patienter som har fullständig trombos i portvenen
- patienter som har okorrigerbar extrahepatisk avsättning av en surrogatmarkör (aktivitetsavsättning i det falciforma ligamentet, portlymfkörtlar och gallblåsan är acceptabel)
- patienter med otillräcklig njurfunktion
- gravida patienter
- barn (< 18 år).

## 8. BIVERKNINGAR

Baserat på de slutförda kliniska studierna fastställdes följande biverkningsprofil för QuiremSpheres™:

- Biverkningar av grad 1 och 2 som observerades efter SIRT med QuiremSpheres™ hos > 10 % av patienterna är: illamående, buksmärta, trötthet, ryggsmärta, kräkningar, ödem, paroxysmal förmakstakykardi, dyspné, allergisk (kontrast) reaktion, ascites, feber och yrsel.
- Grad 3, 4 och 5 som observerades efter SIRT med QuiremSpheres™ hos > 1–10 % av patienterna är: leversvikt, illamående, trötthet, ascites, övre gastrointestinal blödning, bröstorgssmärta, blödning av esofagusvaricer och magsår. Biverkningar av grad 3, 4 och 5 som observerades hos > 10 % av patienterna är: buksmärta.
- Laboreriehändelser av grad 1 och 2 som observerades efter SIRT med QuiremSpheres™ hos > 10 % av patienterna är: ökning av y-glutamyltransferas, lymfocytopeni, ökning av aspartataminotransferas, ökning av alkaliskt fosfat, ökning av y-glutamyltransferas, lymfocytopeni, ökning av aspartataminotransferas, ökning av alkaliskt fosfat,



hyperglykemi, ökning av totalbilirubin, ökning av alaninaminotransferas, hyponatremi, anemi/hemoglobin, trombocytopeni, minskning av albumin, ökning av laktatdehydrogenas, leukopeni, ökning av ammoniak, ökning av INR, ökning av kreatinin, hypokalemi, erythrocyter och förlängd APTT.

- Laboratoriehändelser av grad 3 och 4 som observerades efter SIRT med QuiremSpheres™ hos > 1–10 % av patienterna är: ökning av aspartataminotransferas, ökning av alkaliskt fosfatas, hyperglykemi, ökning av totalbilirubin, ökning av alaninaminotransferas, hyponatremi, anemi/hemoglobin, trombocytopeni, minskning av albumin och ökning av laktatdehydrogenas.
- Laboratoriehändelser av grad 3 och 4 som observerades efter SIRT med QuiremSpheres™ hos > 10 % av patienterna är: ökning av  $\gamma$ -glutamyltransferas och lymfocytopeni.

#### Eventuella allvarliga biverkningar orsakade av hög strålning:

- **Akut pankreatit** ---- orsakar omedelbar svår buksmärta. Verifiera med SPECT-avbildning av buken och testa för serumamylas.
- **Akut gastrit** ---- orsakar buksmärta. Verifiera med standardmetoder för diagnostisering av magsår.
- **Akut kolecystit** ---- orsakar avsevärd smärta i övre buken och kan kräva gallblåseoperation. Verifiera med hjälp av lämpliga avbildningsundersökningar.
- **Andra gastrointestinala sår** ---- orsakar buksmärta. Verifiera med standardmetoder för diagnostisering av sår.
- **Strålningshepatit (REILD)** ---- orsakar oförklarlig progressiv försämring av leverfunktionen. Verifiera med transkutan kärnbiopsi av levern.
- **Strålningspneumonit** ---- orsakar omfattande torrhosta. Verifiera genom tecken på pneumonit med hjälp av röntgen eller högupplöst datortomografi av lungorna.

#### 9. VARNINGAR

Inga varningar identifierades.

#### 10. FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER

Följande försiktighetsåtgärder bör vidtas:

- Överdriven strålning till normal leverparenkym kan resultera i radioemboliseringsinducerad leversjukdom (REILD), även känd som strålningshepatit.
- Produkten är radioaktiv. Lokala förordningar måste följas vid hantering av denna produkt.

#### 11. KEMISK SAMMANSÄTTNING

Mikrosfärerna innehåller poly-(L-mjölksyra), acetylaceton och holmiumklorid. Den vattenhaltiga suspensionsbufferten innehåller natriumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat, poloxamer 188 och vatten för injektionsvätskor.

#### 12. FÖRBEREDELSE

##### 12.1. PATIENTURVAL OCH TESTER FÖRE BEHANDLING

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

Det rekommenderas att följande patienttester utförs före behandlingen:

- Kärlröntgen av levern för att fastställa leverns arteriella anatomi.
- Serologiska tester av leverfunktionen för att fastställa i hur stor utsträckning leverfunktionen har skadats.
- Ett njurfunktionsstest för att bestämma omfattningen av njurfunktionen.
- En nuklearmedicinsk skanning av en administrerad surrogatmarkör för att förutsäga lungdos, intrahepatisk dos och eventuell extrahepatisk avsättning från QuiremSpheres™-behandlingen.
  - Som surrogatmarkör kan QuiremScout™ holmium-166-mikrosfärer eller teknetium-99m MAA injiceras via en kateter in i leverartären.
  - För att optimera det förutsedda värdet för detta test rekommenderas att kateterspetsen under injektionen av någon surrogatmarkör placeras i exakt samma anatomiska position från vilken QuiremSpheres™ kommer att administreras.
  - Placera inte kateterspetsen för nära en förgrening eller artärväggen eftersom detta kan föra in virvelströmmar i aorta som begränsar surrogatmarkörens förutsedda värde.

*! Obs! Patienten måste återhämta sig från eventuellt större kirurgiska ingrepp före behandling med QuiremSpheres™.*

*! Obs! Den potentiella effekten av systemiska anticancermedel på levervaskularisering och/eller en potentiell radiosensitivitetseffekt har inte utvärderats i kombination med QuiremSpheres™.*

*! Obs! Säkerhet och effekt för denna produkt hos ammande mödrar har inte fastställts.*

##### 12.2. DOSPLANERING

Som en allmän princip bestäms mängden QuiremSpheres™-radioaktivitet  $A$  [MBq] för att uppnå en absorberad strålningsdos  $D$  [Gy] i en vävnad med massan  $M$  [kg] enligt följande formel:

$$A[\text{MBq}] = D[\text{Gy}] \times M[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}] \quad [1]$$

där  $M$  [kg] bestäms av vävnadens volym  $V$  [l] och densitet  $\rho$  [kg/l] på följande sätt:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times \rho [\text{kg/L}] \quad [2]$$

Densiteten  $\rho$  [kg/l] kan användas för att bestämma  $M$  [kg] levervävnad (både normal och tumörös) är 1,06 kg/l.

Den radioaktivitet som ska administreras för en patientbehandling kan beräknas baserat på den levervolym som ska behandlas (avsnitt 5.2.2.) eller baserat på en dossimulering med hjälp av en surrogatmarkör (avsnitt 5.2.3.).

### 12.2.1. REKOMMENDATIONER FÖR DOSPLANERING

Följande gäller vid dosplanering:

- 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 genomsnittliga absorberade dosen på 60 Gy gäller fortfarande.

**! Försiktighet! Överdriven strålning till normal leverparenkym kan resultera i radioemboliseringsinducerad leversjukdom (REILD), även känd som strålningshepatit.**

**! Obs!** Alltför kraftig shuntning till lungorna kan leda till strålningspneumonit.

**! Obs!** Oavsiktlig tillförsel av QuiremSpheres™ till gallblåsan, magtarmkanalen eller bukspottkörteln kan orsaka akut gastrit, sår i magtarmkanalen, akut pankreatit eller akut kolecystit.

### 12.2.2. AKTIVITETSBERÄKNING BASERAD PÅ LEVERVOLYM

Denna metod använder endast den levervolym där QuiremSpheres™ injiceras som indata för att beräkna den nödvändiga aktiviteten för att uppnå en viss dos på levervävnaden enligt formeln [1] och [2]. Volym  $V$  mäts baserat på medicinska avbildningsdata och används för att fastställa massan  $M$  av levervävnad.

På grund av den icke-likformiga fördelningen av QuiremSpheres™ till tumör- och icke-tumörvävnad i levern kommer en proportionellt större mängd strålning att tillföras tumörvävnaden. Icke desto mindre rekommenderas att den intrahepatiska fördelningen studeras som en del av arbetet med en surrogatmarkör.

### 12.2.3. AKTIVITETSBERÄKNING BASERAD PÅ DOSSIMULERING MED EN SURROGATMARKÖR

Denna metod använder en surrogatmarkör för att simulera den förväntade upptagningsdosen för en given behandlingsaktivitet i tumörvävnad och normal levervävnad. Som surrogatmarkör kan QuiremScout™ holmium-166-mikrosfärer eller teknetium-99m MAA användas. Fördelningen av endera surrogatmarkör bedöms med SPECT(-CT)-avbildning baserat på vilken fraktionen  $F$  av den totala aktiviteten i en volym av intresse ( $VOI$ ) bestäms enligt:

$$F = \frac{\text{Counts}_{VOI}}{\text{Counts}_{Total Volume}} \quad [3]$$

där *antalet* avser SPECT-antal som uppmätts inom motsvarande volymer och *total volym* avser den totala levervolym som QuiremSpheres™-aktivitet planeras att tillföras. Om en lungshunt detekteras inkluderar *total volym* även lungvolymen. Den aktivitet som krävs för att uppnå en absorberad dos  $D$  [Gy] i en  $VOI$  beräknas därefter baserat på formeln [4] på följande sätt:

$$A = \frac{D_{VOI}[\text{Gy}] \times M_{VOI}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]}{F} \quad [4]$$

Med  $M_{VOI}$  beräknat enligt formel [2]. Volym  $V$  mäts baserat på medicinska avbildningsdata och används för att fastställa massan  $M$  för vävnad i  $VOI$  för både normal levervävnad och tumörvävnad.

### 12.3. PROGNOSE FÖR LUNGDOSE MED HJÄLP AV EN SURROGATMARKÖR

En surrogatmarkör kan användas för att simulera den förväntade absorberade strålningsdosen i lungorna för en given behandlingsaktivitet. Som surrogatmarkör kan QuiremScout™ holmium-166-mikrosfärer eller teknetium-99m MAA användas. Fördelningen av endera surrogatmarkör kan bedömas med hjälp av SPECT(-CT)-avbildning eller planskintigrafi baserat på vilken procentandel av lungshuntning  $L$  [%] beräknas med hjälp av följande formel:

$$L [\%] = \frac{\text{counts of total lung}}{\text{counts of total lung} + \text{counts of liver}} \times 100 \quad [5]$$

där *antal* hänvisar till värden från SPECT-CT eller planskintigrafi uppmätta på bilder inom motsvarande intresseområden.

Den absorberade dosen till lungan kan förutspås baserat på uppmätt lungshunt  $L$  [%], mängden holmium-166-aktivitet  $A$  [MBq] som ska administreras och lungornas massa  $M_{lung}$  [kg] med hjälp av följande formel:

$$D_{lung} [\text{Gy}] = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{lung}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]} \quad [6]$$

Lungvävnadsmassa  $M_{lung}$  [kg] kan beräknas med hjälp av den patientspecifika lungvävnadens densiteten och lungvolymen baserat på en CT-undersökning eller så kan den uppskattas till 1 kg.

## 13. BRUKSANVISNING

### 13.1. PRESENTATION OCH FÖRVARING

Följande steg kan antingen utföras på en sjukvårdsinrättning för hantering av radioaktiva material (t.ex. ett nuklearmedicinskt laboratorium) eller en sjukvårdsinrättning (t.ex. ett angiografirum) som har godkänts för administreringsförfarandet för QuiremSpheres™ och/eller QuiremScout™.

**! Försiktighet! Produkten är radioaktiv. Lokala förordningar måste följas vid hantering av denna produkt.**

QuiremSpheres™-mikrosfärer levereras i suspension med en patientspecifik aktivitet i upp till tre V-injektionsflaskor med lock. Uppgifter om kalibreringsdatum, aktivitet vid kalibrering och utgångsinformation står på förpackningens etiketter. QuiremSpheres™ levereras steril och är avsedd för en enda patient för engångsbruk. Varje V-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 V-injektionsflaskan eller förpackningen är skadad.
- ! Obs!* QuiremSpheres™ är endast avsedd att användas på en patient.
- ! Obs!* Använd inte produkten efter utgångsdatumet och den tid som anges på produktetiketten.
- ! Obs!* Innan du använder QuiremSpheres™ ska du kontrollera aktiviteten för de mottagna injektionsflaskorna med hjälp av en doskalibrator som har kalibrerats för att mäta holmium-166.

### 13.2. UTRUSTNING OCH TILLBEHÖR

Använd QuiremSpheres™-införingsset (QS-D001) för överföring av QuiremSpheres™ från patientens V-injektionsflaska till patientkatetern.

Använd QuiremSpheres™-kundsats (QS-C001) för att skydda mot oavsiktlig strålning under administreringsförfarandet för QuiremSpheres™.

En mikrokateter med en innerdiameter på minst 0,65 mm rekommenderas. Om en kateter med mindre innerdiameter används förväntas en lägre flödes hastighet under administreringsprocessen. En lägre flödes hastighet:

- kommer att leda till en snabbare ökning av vätskenivån i V-injektionsflaskan, vilket tar längre tid att normalisera. Beräkna därför tillräckligt med tid mellan administreringscyklerna så att vätskenivån i V-injektionsflaskan kan normaliseras.
- kan leda till ökad retention av mikrosfärer i QuiremSpheres™-införingsset och mikrokateter.

- ! Obs!* Underlåtelse att beräkna tillräckligt med tid mellan administreringscyklerna för att normalisera vätskenivån i V-injektionsflaskan kan resultera i alltför stort tryck i V-injektionsflaskan, vilket i slutänden leder till septumläckage och förlust av tryck.

### 13.3. RADIOLOGISK PLACERING AV KATETER

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.

Placera en mikrokateter i leverartären (gemensam, höger, vänster eller någon av de andra förgreningarna till levern) med hjälp av standardteknik. Den interventionella radiologen måste vara bekant med de frekventa arteriella variationerna i blodförsörjningen till levern och från levern till de omgivande organen. Allt ska göras för att försöka administrera mikrosfärerna in i leverartärerna på ett sådant sätt att strålningen endast administreras till leverns målområde. Om tumörerna är begränsade till en lob eller (under)segmentet i levern kan katetern selektivt föras in i artären som försörjer målloben eller (under)segmentet och därigenom spara frisk levervävnad.

### 13.4. ADMINISTRERING AV QUIREMSPHERES™

Administrering av QuiremSpheres™ ska utföras på en sjukvårdsinrättning (t.ex. ett angiografirum) som godkänts för administreringsförfarandet för QuiremSpheres™ holmium-166-mikrosfärer.

En utökad och illustrerad beskrivning av beredning och genomförande av QuiremSpheres™-administreringsförfarandet finns i det manuella administreringsförfarandet (LC-80072) och bruksanvisningen för QuiremSpheres™-införingsset (LC-80076). Läs och se till att du förstår dessa instruktioner i sin helhet före användning.

Följande rekommendationer gäller för administrering av QuiremSpheres™

- Tillförseln av QuiremSpheres™ in i leverartären måste ske långsamt (0,1 ml per tryck per sekund) med koksaltlösning (0,9 % NaCl). Snabb tillförsel kan orsaka återflöde.
- Under administreringen ska katetern spolats med koksaltlösning (0,9 % NaCl) vid regelbundna intervaller för att förhindra igensättning.
- Kontrollera kateterspetsen med jämna mellanrum för att försäkra dig om att den sitter kvar i tänkt position under hela administreringsförfarandet.
- Kontrollera nedsatt blodflöde och potentiellt återflöde av mikrosfärer genom intermittent administrering av kontrastmedel för att förhindra felaktig administrering av mikrosfärer.

### 13.5. KASSERING AV RADIOAKTIVT AVFALL

QuiremSpheres™-V-injektionsflaska, QuiremSpheres™-införingsset, (mikro)katetrar och andra engångsartiklar kommer att innehålla små restmängder av mikrosfärer och ska kontrolleras för förekomst av radioaktivitet. Dessa artiklar ska kasseras enligt lokala bestämmelser. Det kan innebära lagring för sönderfall före kassering med standardmässig avfallshantering. Alla skyddskläder och kirurgisk utrustning ska kontrolleras efter varje förfarande. Kontaminerade artiklar ska läggas i påse, märkas och skickas till en avdelning för medicinsk strålningsfysik eller en annan inrättning för lagring av radioaktivt avfall tills artiklarna är säkra att rengöras/tvättas eller kasseras.

### 13.6. TESTER EFTER BEHANDLING

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

### 14. SÄKERHET VID MAGNETISK RESONANSTOMOGRAFI (MRT-SÄKERHET)

Icke-kliniska tester har visat att Holmium-166-mikrosfärer av QuiremSpheres™ är MR-villkorliga. En patient med denna enhet kan skannas säkert under de förhållanden som visas i tabell 1. Underlåtenhet att följa dessa villkor kan leda till skada för patienten. Ytterligare information om MRT-säkerhet kan begäras via [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com).

Tabell 1 – MR-skanningsförhållanden



MR-villkorlig

Parameter	Användarvillkor/information
Statisk magnetfältstyrka ( $B_0$ )	1,5 T, 3 T
Orientering av statiskt magnetfält ( $B_0$ )	Horisontell, cylindrisk borring
Maximal rumslig fältgradient	9 T/m (900 gauss/cm)
RF-polarisering	Cirkulär polariserad (CP)
RF-sändarspole	Vilken sändarspole som helst kan användas.
RF-mottagarpole	Vilken RF-mottagarpole som helst kan användas.
Driftlägen eller begränsningar för MR-system (RF)	Normalt driftläge
Maximalt helkroppss-SAR	2 W/kg (normalt driftläge)
Maximalt SAR för huvud	3,2 W/kg (normalt driftläge)
$B1^+_{rms}$	Inget maximalt $B1^+_{rms}$
Skanningenslängd	2 W/kg medelvärde för helkroppss-SAR under 60 minuters kontinuerlig RF (en sekvens eller på varandra följande serier/skanning utan pauser) följt av en avsvälningstid på 15 minuter.
MR-bildartefakter	Förekomsten av detta implantat kan producera bildartefakter. Viss manipulering av skanningsparametrar kan behövas för att kompensera för artefakterna.

### 15. RAPPORTERING AV INCIDENTER

Om en incident relaterad till QuiremSpheres™ inträffar, rapportera denna incident till Quirem Medical B.V.: [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com). Om en *allvarlig* incident relaterad till QuiremSpheres™ inträffar, rapportera denna incident till Quirem Medical B.V. och behörig myndighet i den medlemsstat där användaren eller patienten är etablerad.

### 16. STRÅLNINGSSÄKERHET

Förberedelse- och administreringsförfarandet måste hanteras som en potentiell 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.

Hänsyn bör alltid tas till strålskyddsprinciperna. Det betyder kort sagt att dosexponering för klinisk personal, sjukvårdspersonal och oavsiktlig dosexponering för patienten ska vara "så låg som rimligtvis är möjligt" (ALARA) utifrån följande aspekter:

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

Att undvika kontakt med urin och galla hos patienter som har genomgått SIRT (i uppsamlingspåsar och sårforband) kan minimera risken för strålningsexponering för individer, särskilt under de första 24 timmarna efter implantationen.

I händelse av (misstänkt) radioaktiv kontaminering av personal, utrustning eller behandlingsrum:

- Fastställ den radioaktiva kontamineringens omfattning genom att mäta gammafotonstrålningen från holmium-166 med en lämplig handhållen strålningsdetektor.
- Följ gällande lokala riktlinjer för rengöring eller karantän av kontaminerad yta/kontaminerade ytor.

## BILAGA I – MÄTNING AV EXPONERING EFTER IMPLANTATION

Dosrater uppmättes på ett avstånd på 1,0 m från patientens buk (n = 3) som har implanterats med en holmium-166-mikrosfärsaktivitet förknippad med en rekommenderad genomsnittlig absorberad 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 timmar efter behandling.**

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

## BILAGA II – KORRIGERING FÖR SÖNDERFALL
























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

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

**Tabell 3 – Sönderfallsfaktorer för QuiremSpheres™**

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		Temperaturgräns		Utgångsdatum
	Tillverkningsdatum		Varning, innehåller radioaktivt material		Denna sida upp
	Serienummer		Produktreferenskod		Förvara skyddat mot solljus
	Indikation för sterilbarriär		Steriliserad med aseptiska tekniker		Förvara på en torr plats
	Indikation för medicinteknisk produkt		Unik enhetsidentifierare		Använd inte produkten om förpackningen har skadats eller öppnats
	CE-märkning		Europeisk tid (UTC) för kalibrering		Staplingsgränsen är tre lådor
	Endast avsedd att användas på en patient		Avdragbara etiketter på båda sidor		Ömtåligt innehåll
	Se bruksanvisningen		MR-villkorlig		

TR

LC-80043 [09] (TR), düzenlenme tarihi: 2024-10-18, CE düzenlenme tarihi: 2023-04-04

QuiremSpheres™  
CE 0344



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

## 1. CİHAZ TANIMI

QuiremSpheres™ 2 mL'lik bir süspansiyon tamponunda holmiyum-166 içeren poli-L-laktik asit (PLLA) mikrokürelerinden oluşur. Mikrokürelerin ortalama çapı 25-35 mikrometredir. Holmiyum-166, terapötik kullanıma yönelik yüksek enerjili beta ışını yayan bir izotoptur. Beta partiküllerinin maksimum enerjisi 1,85 MeV (%50,0) ve 1,77 MeV'dir (%48,7). Dokuda yayılan beta ışını partiküllerinin maksimum aralığı 8,7 mm olup, ortalama olarak 2,5 mm'dir. Ayrıca holmiyum-166, 81 KeV (%6,7) enerji ile primer gama fotonları yayar. Holmiyum-166'nın yarılanma ömrü 26,8 saattir. Bu da radyasyonun %90'ından fazlasının uygulama prosedürünü takip eden ilk 4 gün içinde verildiği anlamına gelmektedir. Planlanan tedavi zamanında her mikrokürenin aktivitesi 200-400 Bq'dur. QuiremSpheres™ kalıcı bir implanttır.

QuiremSpheres™ bir mikro-kateter aracılığıyla hepatic artere uygulanır. QuiremSpheres™ karaciğer içine eşit olmayan şekilde dağılacaktır. Bunun başlıca nedeni, tümörlü ve tümörsüz karaciğer dokusuna hepatic arteriyel akım, tümörlü ve tümörsüz karaciğer dokusu arasındaki vaskülarite oranı ve tümör boyutundaki farklardır. QuiremSpheres™ MR ve/veya SPECT ile in-vivo olarak görüntülenebilir.

## 2. KULLANIM AMACI

QuiremSpheres™, rezeke edilemeyen karaciğer tümörleri olan hastaların tedavisi için hepatic arter yoluyla uygulanmak suretiyle hepatic tümörlere implante edilmesi amaçlanmaktadır.

## 3. HEDEF KULLANICILAR

QuiremSpheres™'in hedef kullanıcıları arasında nükleer tıp ve girişimsel radyoloji uzmanları yer almaktadır.

Yalnızca QuiremSpheres™ eğitim programını tamamlamış olan hedef kullanıcılar ve diğer klinik personel, QuiremSpheres™ Holmiyum-166 mikrokürelerini sipariş etme, kullanma ve/veya implante etme yetkisine sahiptir.

## 4. KULLANIM ENDİKASYONLARI

QuiremSpheres™ rezeke edilemeyen karaciğer tümörleri olan hastaların tedavisi için endikedir.

## 5. KLİNİK FAYDA

QuiremSpheres™'in mevcut klinik verilerine dayanarak aşağıdaki faydalar tanımlanmıştır:

- En son teknolojiye (hasta yararı) uygun olarak progresyonsuz ve genel sağkalımla sonuçlanan rezeke edilemeyen karaciğer tümörlerinin hastalık kontrolü.
- Hedeflenen hasta popülasyonunda iyi tolere edilen tedavi (hasta yararı).
- Yan etki süresi sınırlı olan bir tedavi (hasta yararı).
- Tümörden kaynaklanan semptomları olan hastalarda semptomatik rahatlama (hasta yararı).
- SPECT ve MR ile tedavi sonrası doğrulama (kullanıcı yararı).

## 6. GÜVENLİLİK VE KLİNİK PERFORMANS ÖZETİ

Güvenlilik ve klinik performans özeti (SSCP) için lütfen <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> sitesini ziyaret edin (BASIC UDI-DI: 8719266QS-V001ZV).

## 7. KONTRENDİKASYONLAR

QuiremSpheres™ aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- tek bir tedavide öngörülen akciğer dozu 30 Gy'den fazla olan hastalar.
- sentetik ve ekskretuar karaciğer fonksiyon testleri (LFT) anlamlı derecede anormal olan hastalar.
- önceden karaciğerine harici ışın radyasyon terapisi uygulanmış olan hastalar.
- tam ana portal ven trombozu olan hastalar.
- bir dolaylı belirtecin düzeltilemez ekstrahepatik birikimi olan hastalar. Falsiform ligaman, portal lenf nodları ve safra kesesindeki aktivite birikmesi kabul edilmektedir.
- böbrek fonksiyonu yetersiz olan hastalar.
- hamile olan hastalar.
- çocuklar (<18 yaş).

## 8. ADVERS OLAYLAR

Tamamlanmış klinik çalışmalara dayanarak, QuiremSpheres™ için aşağıdaki advers olay profili oluşturulmuştur:

- QuiremSpheres™ ile SIRT sonrasında hastaların >%10'unda gözlemlenen 1. ve 2. derece olaylar mide bulantısı, karın ağrısı, yorgunluk, sırt ağrısı, kusma, kol ve bacaklarda ödem, paroksizmal atriyal taşikardi, nefes darlığı, alerjik (kontrast maddesine) reaksiyon, asit, ateş, baş dönmesidir.
- QuiremSpheres™ ile SIRT sonrasında hastaların >%1-10'unda gözlemlenen 3, 4 ve 5. derece olaylar karaciğer yetmezliği, mide bulantısı, yorgunluk, asit, üst sindirim sistemi kanaması, göğüs ağrısı, özofagus varis kanaması ve mide ülserasyonudur. Hastaların >%10'unda gözlenen 3, 4 ve 5. derece olay karın ağrısıdır.

- QuiremSpheres™ ile SIRT sonrasında hastaların >%10'unda gözlemlenen 1. ve 2. derece laboratuvar olayları y-glutamil transferaz düzeyinde artış, lenfositopeni, aspartat aminotransferaz düzeyinde artış, alkalın fosfataz düzeyinde artış, hiperglisemi, total bilirubin düzeyinde artış, alanin aminotransferaz düzeyinde artış, hiponatremi, anemi / hemoglobin, trombositopeni, albümin düzeyinde azalma, laktat dehidrojenaz düzeyinde artış, lökopeni, amonyak düzeyinde artış, INR düzeyinde artış, kreatinin düzeyinde artış, hipokalemi, eritrositler, uzamış APTT'dir.
- QuiremSpheres™ ile SIRT sonrasında hastaların >%1-10'unda gözlemlenen 3. ve 4. derece laboratuvar olayları aspartat aminotransferaz düzeyinde artış, alkalın fosfataz düzeyinde artış, hiperglisemi, total bilirubin düzeyinde artış, alanin aminotransferaz düzeyinde artış, hiponatremi, anemi / hemoglobin, trombositopeni, albümin düzeyinde azalma, laktat dehidrojenaz düzeyinde artıştır.
- QuiremSpheres™ ile SIRT sonrasında hastaların >%10'unda gözlemlenen 3. ve 4. derece laboratuvar olayları y-glutamil transferaz düzeyinde artış ve lenfositopenidir.

#### **Yüksek Radyasyona Bağlı Olarak Görülebilecek Olası Ciddi Advers Etkiler:**

- **Akut pankreatit** ---- Ani başlayan şiddetli karın ağrısına neden olur. Abdomenin SPECT görüntülemesi ve serum amilaz testi ile doğrulayın.
- **Akut gastrit** ---- Karın ağrısına neden olur. Mide ülserasyonu tanısında kullanılan standart yöntemlerle doğrulayın.
- **Akut kolesistit** ---- Önemli ölçüde üst abdominal ağrıya neden olur ve çözülmesi için kolesistektomi gerekebilir. Uygun görüntüleme çalışmaları ile doğrulayın.
- **Gastrointestinal (GI) sistemin diğer ülserasyonları** ---- Karın ağrısına neden olur. Ülserasyon tanısında kullanılan standart yöntemlerle doğrulayın.
- **Radyasyon hepatiti (REILD)** ---- Karaciğer fonksiyonunda açıklanamayan progresif kötüleşmeye neden olur. Karaciğerin transkütanöz çekirdek biyopsisi ile doğrulayın.
- **Radyasyon pnömonisi** ---- Aşırı düzeyde kuru ve balgamsız öksürüğe neden olur. Pnömoniyi röntgen veya HR pulmoner BT kanıtları ile doğrulayın.

#### **9. UYARILAR**

Hiçbir uyarı tanımlanmamıştır.

#### **10. ÖNLEMLER**

Aşağıdaki önlemlere dikkat ediniz:

- Normal karaciğer parankimine aşırı radyasyon, radyasyon hepatiti olarak da bilinen radyoembolizasyona bağlı karaciğer hastalığına (REILD) neden olabilir.
- Bu ürün radyoaktifdir. Bu cihazın kullanımı sırasında yerel düzenlemelere uyulmalıdır.

#### **11. KİMYASAL BİLEŞİM**

Mikroküreler poli (L-laktik asit), asetilaseton ve holmiyum klorür içerir. Sulu süspansiyon tamponu sodyum dihidrojen fosfat, di-sodyum hidrojen fosfat, poloksamer 188 ve enjeksiyonluk su içerir.

#### **12. HAZIRLIK**

##### **12.1. HASTA SEÇİMİ VE TEDAVİ ÖNCESİ TESTLER**

Yalnızca rezeke edilemeyen karaciğer tümörleri olan hastalarda QuiremSpheres™ ile tedavi düşünülebilir. Bir hastanın QuiremSpheres™ ile tedavi için seçilmesi, karaciğer içindeki tümörlerin tedavisinin hastanın yararına olacağı ve tümörlerin çıkarılması mümkün olmadığı yönünde bir tıp uzmanı görüşü gerektirmektedir.

Tedaviden önce aşağıdaki hasta testlerinin yapılması önerilir:

- Karaciğerin arter anatomisini belirlemeye yönelik hepatik anjiyogram.
- Karaciğer fonksiyonu hasarının boyutunu belirlemeye yönelik serolojik karaciğer fonksiyonu testleri.
- Böbrek fonksiyonunun derecesini belirlemeye yönelik böbrek fonksiyon testi.
- QuiremSpheres™ tedavisinden akciğer dozunu, intrahepatik dozu ve herhangi bir ekstrahepatik birikimi tahmin etmek için uygulanan dolaylı belirtecin nükleer tıp taraması.
  - Bir dolaylı belirteç olarak, QuiremScout™ Holmiyum-166 mikroküreler veya Teknesyum-99m MAA, bir kateter yoluyla hepatik artere enjekte edilebilir.
  - Bu teste yönelik öngörücü değeri optimize etmek için herhangi bir dolaylı belirtecin enjeksiyonu sırasında kateter ucunun, QuiremSpheres™'in uygulanacağı tam aynı anatomik konuma yerleştirilmesi önerilmektedir.
  - Kateter ucunu bir bifurkasyona veya arter duvarına çok yakın yerleştirmeyin çünkü bu, dolaylı belirtecin öngörü değerini sınırlayan vortekslere neden olabilir.

*! Not! Hasta, QuiremSpheres™ ile tedavi edilmeden önce büyük cerrahi ameliyatların ardından iyileşme dönemini tamamlamış olmalıdır.*

*! Not! Sistemik anti-kanser ajanlarının karaciğer vaskülarizasyonu üzerindeki potansiyel etkisi ve/veya potansiyel bir radyasyona hassaslaştırıcı etki, QuiremSpheres™ ile kombinasyon halinde değerlendirilmemiştir.*

*! Not! Bu cihazın emziren annelerde güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.*

## 12.2. DOZ PLANLAMASI

Genel bir prensip olarak,  $M$  [kg] kütlesine sahip bir dokuda emilen radyasyon dozu  $D$  [Gy] elde etmek için  $A$  [MBq] QuiremSpheres™ radyoaktivite miktarı aşağıdaki formül ile belirlenir:

$$A[\text{MBq}] = D[\text{Gy}] \times M[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}] \quad [1]$$

burada  $M$  [kg], dokunun hacmi  $V$  [L] ve yoğunluğu  $\rho$  [kg/L] ile aşağıdaki şekilde belirlenir:

$$M[\text{kg}] = V[\text{L}] \times \rho [\text{kg/L}] \quad [2]$$

Karaciğer dokusunun (hem normal hem de tümörlü)  $M$  [kg] miktarını belirlemek için kullanılabilen yoğunluk  $\rho$  [kg/L] 1,06 kg/L'dir.

Bir hasta tedavisi için uygulanacak radyoaktivite, tedavi edilecek karaciğer hacmine (Bölüm 5.2.2.) göre veya dolaylı belirteç kullanılarak bir doz simülasyonuna (Bölüm 5.2.3.) göre hesaplanabilir.

### 12.2.1. DOZ PLANLAMASI İÇİN ÖNERİLER

Doz planlaması için aşağıdakiler geçerlidir:

- Karaciğerin tamamı tarafından emilmesi planlanan önerilen ortalama doz 60 Gy'dir.
- Karaciğerin sadece bir lobe veya (alt) segmenti tedavi edildiğinde, o tedavi hacmine göre planlanan ortalama emilen radyasyon dozu 60 Gy'yi aşabilir. Karaciğerin tamamı tarafından emilen ortalama doz yine de değerlendirilmelidir ve önerilen ortalama emilen 60 Gy'lik doz hala geçerlidir.

**! Önem!** *Normal karaciğer parankimine aşırı radyasyon, radyasyon hepatiti olarak da bilinen radyoembolizasyona bağlı karaciğer hastalığına (REILD) neden olabilir.*

**! Not!** *Akciğerlere aşırı şant yapılması radyasyon pnömonisine yol açabilir.*

**! Not!** *QuiremSpheres™'in yanlılıkla safra kesesine, gastrointestinal sisteme veya pankreasa verilmesi akut gastrite, GI kanalında ülserasyona, akut pankreatite veya akut kolesistite neden olabilir.*

### 12.2.2. KARACİĞER HACMİNE GÖRE AKTİVİTE HESAPLAMASI

Bu yöntemde formül [1] ve [2]'ye göre karaciğer dokusunda belirli bir doza ulaşmak için gerekli aktiviteyi hesaplamak için yalnızca QuiremSpheres™'in enjekte edileceği karaciğer hacmini girdi olarak kullanılır. Hacim  $V$ , tıbbi görüntüleme verilerine dayalı olarak ölçülür ve karaciğer dokusunun kütlesini  $M$  belirlemek için kullanılır.

QuiremSpheres™'in tümörlü ve tümörsüz karaciğer dokusunda tekdüze bir dağılım göstermemesi nedeniyle, nispeten daha yüksek bir emilen radyasyon dozunun tümör dokusuna uygulanması beklenebilir. Bununla birlikte, intrahepatik dağılımın, dolaylı belirteç kullanılarak hazırlığın bir parçası olarak incelenmesi önerilir.

### 12.2.3. DOLAYLI BELİRTEÇ KULLANARAK DOZ SİMÜLASYONUNA DAYALI AKTİVİTE HESAPLAMASI

Bu yöntem, tümör dokusunda ve normal karaciğer dokusunda belirli bir tedavi aktivitesi için beklenen emilen radyasyon dozunu simüle etmek için bir dolaylı belirteç kullanır. Bir dolaylı belirteç olarak QuiremScout™ Holmiyum-166 Mikroküreleri veya Teknesyum-99m MAA kullanılabilir. Her iki dolaylı belirtecin dağılımı, dağılım hacmindeki ( $VOI$ ) toplam aktivitenin  $F$  fraksiyonununun aşağıdakilere göre belirlendiği SPECT(-CT) görüntüleme ile değerlendirilir:

$$F = \frac{\text{Counts}_{VOI}}{\text{Counts}_{\text{Total Volume}}} \quad [3]$$

Burada *sayımlar* karşılık gelen hacimler içinde ölçülen SPECT sayımlarını ifade eder ve *Toplam Hacim* QuiremSpheres™ aktivitesinin uygulanması planlanan toplam karaciğer hacmini ifade eder. Bir akciğer şanti tespit edilirse, *Toplam Hacim* aynı zamanda akciğer hacmini de içerir. Bir  $VOI$ 'de emilen doz  $D$  [Gy] elde etmek için gereken aktivite daha sonra formül [4]'e göre aşağıdaki şekilde hesaplanır:

$$A = \frac{D_{VOI}[\text{Gy}] \times M_{VOI}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/J}]}{F} \quad [4]$$

$M_{VOI}$  Formül [2]'ye göre hesaplanır. Hacim  $V$ , tıbbi görüntüleme verilerine dayalı olarak ölçülür ve hem normal karaciğer dokusu hem de tümör dokusu için  $VOI$ 'deki doku kütlesini  $M$  belirlemek için kullanılır.

### 12.3. DOLAYLI BELİRTEÇ KULLANARAK AKCİĞER DOZU TAHMİNİ

Belirli bir tedavi aktivitesi için akciğerlerde beklenen emilen radyasyon dozunu simüle etmek için bir dolaylı belirteç kullanılabilir. Bir dolaylı belirteç olarak QuiremScout™ Holmiyum-166 Mikroküreleri veya Teknesyum-99m MAA kullanılabilir. Dolaylı belirteçlerden birinin dağılımı, akciğer şant yüzdesinin  $L$  [%] aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandığı SPECT(-CT) görüntüleme veya planar sintigrafi ile değerlendirilebilir:

$$L [\%] = \frac{\text{counts of total lung}}{\text{counts of total lung} + \text{counts of liver}} \times 100 \quad [5]$$

Burada *sayımlar*, ilgili bölgelerdeki görüntüler üzerinde ölçülen SPECT-CT veya düzlemsel sintigrafi sayımlarını ifade eder.



Akciğere emilen radyasyon dozu, aşağıdaki formül kullanılarak ölçülen akciğer şanti  $L$  [%], uygulanacak holmiyum-166 aktivitesi  $A$  [MBq] miktarı ve akciğerlerin kütlesi  $M_{lung}$  [kg] temel alınarak tahmin edilebilir:

$$D_{lung} \text{ [Gy]} = \frac{A[\text{MBq}] \times L/100}{M_{lung}[\text{kg}] \times 63 [\text{MBq/l}]} \quad [6]$$

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

### 13. KULLANIM TALİMATLARI

#### 13.1. SUNUM VE SAKLAMA

Hazırlık, QuiremSpheres™ ve/veya QuiremScout™ uygulama prosedürü için onaylanmış bir hastane bölümünde (örn. bir anjiyografi odasında) veya radyoaktif maddelerin ele alındığı bir hastane bölümünde (örn. bir nükleer tıp laboratuvarında) gerçekleştirilebilir.

**! Önem!** **Bu ürün radyoaktiftir. Bu cihazın kullanımı sırasında yerel düzenlemelere uyulmalıdır.**

QuiremSpheres™ mikroküreler, en fazla üç kapaklı V flakonda hastaya özel aktivite içeren süspansiyon halinde sağlanır. Kalibrasyon tarihi, kalibrasyondaki aktivite ve son kullanma tarihi bilgileri ambalaj etiketlerinde belirtilir. QuiremSpheres™ steril olarak sağlanır ve tek hastada, tek kullanımlık olarak tasarlanmıştır. Her V flakon, tip A taşıma kutusunda ambalajlanmış kurşun kap içinde sunulur. Flakon ve içeriği, kullanılına kadar oda sıcaklığında (15-25°C, 59-77°F) taşıma kabı içerisinde saklanmalıdır.

- ! Not!** QuiremSpheres™ teslim alındığında, ambalajda hasar olup olmadığı kontrol edilmelidir. V flakon veya ambalajı hasar görmüşse ürünü kullanmayın.
- ! Not!** QuiremSpheres™ yalnızca tek hastada kullanılmalıdır.
- ! Not!** Ürün etiketinde belirtilen son kullanma tarihi ve saatinden sonra ürünü kullanmayınız.
- ! Not!** QuiremSpheres™'i kullanmadan önce, holmiyum-166'yı ölçmek için kalibre edilmiş bir doz kalibratörü kullanarak alınan flakonların aktivitesini doğrulayın.

#### 13.2. ETKİLEŞİM CİHAZLARI & AKSESUARLAR

QuiremSpheres™'in hasta V flakonundan hasta kateterine transferi için QuiremSpheres™ Uygulama Setini (QS-D001) kullanın.

QuiremSpheres™ uygulama prosedürü sırasında istenmeyen radyasyona karşı koruma aracı olarak QuiremSpheres™ Müşteri Kitini (QS-C001) kullanın.

En az 0,65 mm iç çapa sahip bir mikro-kateterin kullanılması önerilmektedir. Daha küçük iç çaplı bir kateter kullanılırsa, uygulama işlemi sırasında daha düşük akış hızının olması beklenir. Daha düşük akış hızı:

- normale dönmesi daha uzun süren, V flakonundaki sıvı seviyesinin daha hızlı yükselmesine yol açacaktır. Bu nedenle, V flakonundaki sıvı seviyesinin normale dönmesine izin vermek için uygulama döngüleri arasında yeterli süre bırakın.
- QuiremSpheres™ Uygulama Setinde ve mikro-kateterde mikrokürelerin daha fazla tutulmasına yol açabilir.

**! Not!** V-flakonundaki sıvı seviyesinin normale dönmesi için uygulama döngüleri arasında yeterli süreye izin verilmemesi, V-flakonunda aşırı basınçta neden olarak septal sızıntıya ve basınç kaybına yol açabilir.

#### 13.3. KATETERİN RADYOLOJİK OLARAK YERLEŞTİRİLMESİ

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

Standart teknikler kullanarak hepatik artere (karaciğerin ortak, sağ, sol veya diğer dallarından biri) mikrokateter yerleştirilir. Girişimsel radyolog, karaciğere ve karaciğerden çevre organlara kan akışında sık görülen arteriyel değişimlere aşina olmalıdır. Radyasyonun sadece karaciğerin hedef bölgesine uygulanacağı şekilde mikrokürelerin hepatik arterlere verilmesine gayret edilmelidir. Tümörler karaciğerin bir lobu veya (alt) segmenti ile sınırlıysa, kateter hedef lobu veya (alt) segmenti besleyen artere seçici olarak yerleştirilebilir, böylece sağlıklı karaciğer dokusu korunur.

#### 13.4. QUIREMSPHERES™'İN UYGULANMASI

QuiremSpheres™ uygulama işlemi, QuiremSpheres™ Holmiyum-166 mikroküre uygulama prosedürü için onaylanmış bir hastane bölümünde (örn. bir anjiyografi odasında) gerçekleştirilecektir.

QuiremSpheres™ uygulama prosedürünün hazırlanmasına ve yürütülmesine ilişkin genişletilmiş ve resimli bir açıklama için lütfen Manuel Uygulama Prosedürüne (LC-80072) ve QuiremSpheres™ Uygulama Setinin (LC-80076) kullanım talimatlarına bakın. Kullanmadan önce, bu talimatların tümünün okunması ve anlaşılması gerekir.

QuiremSpheres™ uygulaması için aşağıdaki öneriler geçerlidir

- QuiremSpheres™, salin (%0,9 NaCl) kullanılarak hepatik artere yavaşça (atım başına saniyede 0,1 ml) uygulanmalıdır. Hızlı uygulama reflüye neden olabilir.
- Uygulama prosedürü sırasında kateter, tıkanmayı önlemek için düzenli aralıklarla salin (%0,9 NaCl) ile yıkanmalıdır.
- Kateter ucunun uygulama prosedürü süresince planlanan pozisyonda kalıp kalmadığından emin olmak için kateter ucunu düzenli olarak kontrol edin.

- Mikrokürelerin yanlışlıkla uygulanmasını önlemek için aralıklı olarak kontrast maddesi uygulayarak kan akışının durup durmadığını ve potansiyel mikrokürelerin geri akıp akmadığını kontrol edin.

### 13.5. RADYOAKTİF ATIKLARIN İMHASI

QuiremSpheres™ V flakonu, QuiremSpheres™ Uygulama Seti, (mikro-)kateterler ve diğer tek kullanımlık malzemeler küçük miktarlarda mikroküre kalıntısı içereceği için radyoaktivite açısından kontrol edilmeleri gerekir. Bu öğeler yerel prosedürlere uygun olarak imha edilmelidir. Bu, rutin tesis atık sistemi üzerinden imha edilmeden önce bozunma amaçlı saklama sürecini içerebilir. Tüm önlükler ve cerrahi gereçler her prosedür sonunda izlenmelidir. Kontamine ürünler torbalara yerleştirilmeli, etiketlenmeli ve yıkanması veya imha edilmesi güvenli hale gelene kadar bozunma için tıbbi fizik bölümüne veya diğer özel alanlara götürülmelidir.

### 13.6. TEDAVİ SONRASI TESTLER

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

### 14. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRI) GÜVENLİĞİ

Klinik olmayan testler QuiremSpheres™ Holmium-166 Mikrokürelerinin MR Koşullu olduğunu göstermiştir. Bu cihaza sahip bir hasta, Tablo 1'de gösterilen koşullar altında güvenli bir şekilde taranabilir. Bu koşullara uyulmaması, hastanın zarar görmesine yol açabilir. MRI Güvenliği ile ilgili ek bilgiler [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com) adresinden talep edilebilir.

**Tablo 1 – MR tarama koşulları**



**MR Koşullu**

Parametre	Kullanım durumu / Bilgi
Statik Manyetik Alan Gücü (B <sub>0</sub> )	1.5 T, 3 T
Statik Manyetik Alan (B <sub>0</sub> ) Yönü	Yatay, Silindirik Delik
Maksimum Uzamsal Alan Gradyanı (SFG)	9 T/m (900 Gauss/cm)
RF Polarizasyonu	Dairesel Polarize (CP)
RF İletim Bobini	Herhangi bir İletim RF bobini kullanılabilir.
RF Alıcı Bobini	Herhangi bir Alıcı RF bobini kullanılabilir.
MR Sistemi (RF) Çalışma Modları veya Kısıtlamaları	Normal Çalışma Modu
Maksimum Tüm Vücut SAR'ı	2 W/kg (Normal Çalışma Modu)
Maksimum Kafa SAR'ı	3,2 W/kg (Normal Çalışma Modu)
B1 <sup>+</sup> <sub>rms</sub>	Maksimum B1 <sup>+</sup> <sub>rms</sub> yok
Tarama Süresi	60 dakikalık sürekli RF (bir dizi veya arka arkaya seri/ara vermeden tarama) ve ardından 15 dakikalık soğuma süresi için 2 W/kg tüm vücut ortalama SAR'ı.
MR Görüntü Artefaktları	Bu implantın varlığı, görüntüde artefaktlar oluşturabilir. Artefaktları telafi etmek için tarama parametrelerinde bazı manipülasyonlar gerekebilir.

### 15. OLAYLARIN RAPORLANMASI

QuiremSpheres™ ile ilişkili bir olay meydana gelirse bu olayı Quirem Medical B.V.'ye bildirin: [info.quirem@terumo-europe.com](mailto:info.quirem@terumo-europe.com). QuiremSpheres™ ile ilişkili ciddi bir olay meydana gelirse bu olayı Quirem Medical B.V.'ye ve kullanıcının veya hastanın yerleşik olduğu Üye Devletin Yetkili Makamına bildirin.

### 16. RADYASYON GÜVENLİLİĞİ

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

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

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

SIRT uygulanmış hastaların idrarı ve safrası (toplama torbalarında ve yara pansumanlarında) ile temastan kaçınmak, özellikle implantasyondan sonraki ilk 24 saat boyunca, bireylerin radyasyona maruz kalma riskini en aza indirebilir.

Personelin, ekipmanın veya tedavi odasının radyoaktif kirlenmeye maruz kaldığı (şüphe edilen) durumda:

- Uygun bir taşınabilir radyasyon dedektörü ile holmiyum-166'nın gama foton emisyonunu ölçerek radyoaktif kirlenme miktarını tespit edin.
- Kirlenmeye maruz kalan yüzeyleri temizlemek veya karantinaya almak için uygun yerel yönergeleri takip edin.

## EK I - İMPLANTASYON SONRASI MARUZİYET ÖLÇÜMÜ

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

Ölçümlerin sonuçları Tablo 2'de sunulmaktadır.

**Tablo 2 – Tedaviden t = 0, 6, 24 ve 48 saat sonra tedavi edilen hastalardan 1,0 m mesafedeki doz oranları.**

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

## EK II - BOZUNMA İÇİN DÜZELTME

Holmiyum-166'nın fiziksel yarılanma ömrü 26,8 saattir. QuiremSpheres™'in referans zamandan sonra herhangi bir zamandaki aktivitesini hesaplamak için referans aktivitesini Tablo 3'de gösterilen uygun bozunma faktörü ile çarpın.

Referans zaman, bozunmanın düzeltilmesinden önce kullanıcının yerel saatinde olmalıdır.

**Tablo 3 – QuiremSpheres™'in bozunma faktörleri**

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

## EK III - AMBALAJ VE ETİKET ÜZERİNDEKİ SEMBOLLERİN AÇIKLAMASI



Üretici



Üretim tarihi



Seri Numarası



Steril bariyer göstergesi



Tıbbi Cihaz göstergesi



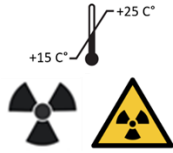
Avrupa Standartlarına Uygunluk



Sadece tek hasta kullanımı içindir



Kullanım talimatlarına bakın



Sıcaklık sınırlaması



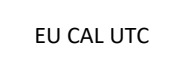
Dikkat, radyoaktif madde içerir



Ürün referans kodu



Aseptik proses teknikleri ile sterilize edilmiştir



Benzersiz Cihaz Tanımlayıcı



Avrupa kalibrasyon zamanı UTC



Her iki tarafta soyulabilir etiketler



MR Koşullu



Son kullanma tarihi



Bu taraf yukarı gelecektir



Güneş ışığından uzak tutun



Kuru yerde saklayın



Paket hasar görmüş veya açılmışsa kullanmayın



İstifleme sınırı üç kutudur



Kırılabilir içerik