

HepaSphere™

Microspheres

Instructions For Use (English)	2
Mode d'emploi (Français/French)	11
Istruzioni per l'uso (Italiano/Italian)	20
Gebruiksaanweisung (Deutsch/German)	29
Instrucciones de uso (Español/Spanish)	38
Instruções de utilização (Português/Portuguese)	47
Instruções de uso (Português-Brasileiro/Portuguese-Brazil)	56
Bruksanvisning (Svenska/Swedish)	65
Bruksanvisning (Norsk/Norwegian)	74
Brugsanvisning (Dansk/Danish)	82
Οδηγίες χρήσης (Ελληνικά/Greek)	91
Kullanma Talimatı (Türkçe/Turkish)	101
Instrukcja użytkowania (Polski/Polish)	110
Návod k použití (Čeština/Czech)	119
Инструкции за употреба (Български/Bulgarian)	128
Használati utasítás (Magyar/Hungarian)	138
Инструкция по применению (Русский/Russian)	147
Lietošanas pamācība (Latviešu/Latvian)	157
Naudojimo instrukcija (Lietuvių/Lithuanian)	165
Instrucțiuni de utilizare (Română/Romanian)	174
Návod na použitie (Slovenčina/Slovak)	183
Upute za uporabu (Hrvatski/Croatian)	192
Kasutusjuhend (Eesti/Estonian)	200
Navodila za uporabo (Slovenščina/Slovenian)	209
Käyttöohjeet (Suomi/Finnish)	218



HepaSphere™

Microspheres

INSTRUCTIONS FOR USE

INTENDED USE

HepaSphere™ Microspheres are intended for use in embolization of blood vessels.

INDICATIONS FOR USE

HepaSphere™ Microspheres are indicated for use, with or without delivery of doxorubicin HCl for therapeutic or preoperative purposes in the following procedures:

- Embolization of hepatocellular carcinoma
- Embolization of metastases to the liver.

HepaSphere Microspheres loaded with irinotecan are indicated for use in:

- Embolization of metastatic colorectal cancer (mCRC) to the liver.

DESCRIPTION

HepaSphere Microspheres are part of a family of embolic agents based on proprietary technologies. HepaSphere Microspheres are biocompatible, hydrophilic, non-resorbable, expandable, and conformable microspheres. HepaSphere Microspheres swell upon exposure to aqueous solutions. HepaSphere Microspheres can be utilized bland (without drugs) or can be loaded with Doxorubicin HCl or Irinotecan. They are available in a range of sizes.

Dry(µm)	20-40	30-60	50-100	100-150	150-200
---------	-------	-------	--------	---------	---------

HepaSphere Microspheres are made of 100% of poly (vinyl alcohol-co-sodium acrylate).

IMPLANTABLE DEVICE MATERIALS TABLE

Material	Duration of exposure	Level of patient exposure (for one vial)
Poly vinyl alcohol-co-sodium acrylate	Long-Term (> 30days)	25 mg or 50 mg

DEVICE PACKAGING

HepaSphere Microspheres are contained in a sterile, 10 ml vial, with a crimped cap, packaged in a sealed pouch. Contents: 25 mg or 50 mg of dry HepaSphere Microspheres per vial to be reconstituted before use.

CLINICAL PERFORMANCE

HepaSphere Microspheres are designed for controlled, targeted embolization. HepaSphere Microspheres are non-resorbable, long-term implant which provide permanent

embolization. HepaSphere Microspheres are conformable and expandable microspheres which adapt their morphology to the target vessel, allowing a complete occlusion of blood flow. Deprivation of blood supply to the tumor results in tumor necrosis.

HepaSphere Microspheres can be loaded with doxorubicin HCl or irinotecan, and are able to provide a sustained release of the drug locally at the embolization site. Because of its high conformability, HepaSphere Microspheres provide optimal contact between the microsphere surface and vessel wall, enabling drug diffusion into the tumor.

CLINICAL BENEFITS

Embolization with HepaSphere Microspheres is a minimally invasive treatment that is effective for:

- Delaying disease progression and improving survival in patients with hepatocellular carcinoma and metastases to the liver
- Delaying disease progression and improving survival in patients with metastatic colorectal cancer to the liver

For a copy of this device's current European Summary of Safety and Clinical Performance (SSCP), please go to the European database on medical devices (Eudamed), where it is linked to the basic UDI-DI: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Basic UDI-DI: 088445048755E9. Alternatively, download a copy of the SSCP from: <https://www.merit.com/sscp/>

MAGNETIC RESONANCE IMAGING

HepaSphere Microspheres are made of an acrylic copolymer and are magnetic resonance imaging (MRI) compatible.

CONTRAINDICATIONS

- Patients intolerant to vascular occlusion procedures
- Vascular anatomy or blood flow precluding correct catheter placement or embolic injection
- Presence or suspicion of vasospasm
- Presence or likely onset of haemorrhage
- Presence of severe atheromatous disease
- Presence of collateral vessel pathways potentially endangering normal territories during embolization
- High flow arteriovenous shunts or fistulae with luminal diameter greater than the selected size of HepaSphere Microspheres
- Vascular resistance peripheral to the feeding arteries precluding passage of HepaSphere Microspheres into the lesion
- Do not use in pulmonary vasculature, coronary and central nervous system vasculature
- Known sensitivity to poly vinyl alcohol-co-sodium acrylate

WARNINGS

- HepaSphere Microspheres size must be chosen after consideration of the arteriovenous angiographic appearance. HepaSphere Microspheres size should be selected both to be appropriate for the size of the vessel feeding the target and to prevent passage from artery to vein.
- Some of the HepaSphere Microspheres may be slightly outside of the range, so the physician should be sure to carefully select the size of HepaSphere Microspheres according to the size of the target vessels at the desired level of occlusion in the vasculature and after consideration of the arteriovenous angiographic appearance.
- Because of the significant complications of untargeted embolization, extreme caution should be used for any procedures involving the extracranial circulation encompassing the head and neck, and the physician should carefully weigh the potential benefits of using embolization against the risks and potential complications of the procedure. These complications can include blindness, hearing loss, loss of smell, paralysis, and death.
- Serious radiation induced skin injury may occur to the patient due to long periods of fluoroscopic exposure, large patient, angled x-ray projections and multiple image recording runs or radiographs. Refer to your facility's clinical protocol to ensure the proper radiation dose is applied for each specific type of procedure performed.
- Onset of radiation injury to the patient may be delayed. Patients should be counselled on potential radiation effects, what to look for and whom to contact if symptoms occur.
- HepaSphere Microspheres **MUST NOT** be reconstituted in sterile water for injection. Reconstitution in sterile water results in extensive swelling that renders the injection of HepaSphere Microspheres very difficult or may prevent injection.
- Do not reconstitute HepaSphere Microspheres with Lipiodol / Ethiodol.
- Pay careful attention for signs of untargeted embolization. During injection carefully monitor patient vital signs to include SaO₂ (e.g. hypoxia, CNS changes). Consider terminating the procedure, investigating for possible shunting, or increasing Microspheres size if any signs of untargeted embolization occur or patient symptoms develop.
- Consider upsizing the Microspheres if angiographic evidence of embolization does not quickly appear evident during injection of the Microspheres.

Warnings about use of small microspheres:

- Careful consideration should be given

whenever use is contemplated of embolic agents that are smaller in diameter than the resolution capability of your imaging equipment. The presence of arteriovenous anastomoses, branch vessels leading away from the target area or emergent vessels not evident prior to embolization can lead to untargeted embolization and severe complications.

- Microspheres smaller than 100 microns are more likely to terminate circulation to distal tissue. Greater potential of ischemic injury results from use of smaller sized microspheres and consideration must be given to the consequence of this injury prior to embolization. The potential consequences include swelling, necrosis, paralysis, abscess and/or stronger post-embolization syndrome.
- Post embolization swelling may result in ischemia to tissue adjacent to target area. Care must be given to avoid ischemia of intolerant, non-targeted tissue such as nervous tissue.

PRECAUTIONS

HepaSphere Microspheres must only be used by specialist physicians trained in vascular embolization procedures. The size and quantity of microspheres must be carefully selected according to the lesion to be treated and the potential presence of shunts. Only the physician can decide the most appropriate time to stop the injection of HepaSphere Microspheres.

Do not use if the vial, cap, or pouch appear damaged.

For single patient use only - Contents supplied sterile - Never reuse, reprocess, or resterilize the contents of a vial that has been opened. Reusing, reprocessing or resterilizing may compromise the structural integrity of the device and or lead to device failure, which in turn may result in patient injury, illness or death. Reusing, reprocessing or resterilizing may also create a risk of contamination of the device and or cause patient infection or cross infection including, but not limited to, the transmission of infectious disease(s) from one patient to another. Contamination of the device may lead to injury, illness or death of the patient. All procedures must be performed according to accepted aseptic technique.

HepaSphere Microspheres MUST NOT be used in their original dry state. They must be reconstituted before use.

HepaSphere Microspheres swell in aqueous solution. The magnitude of swelling depends on the ionic concentration of the solution. Refer to section "SWELLING BEHAVIOR". HepaSphere Microspheres are compressible and can be injected easily through

microcatheters. However, injection of the HepaSphere Microspheres before they are fully expanded could result in failure to reach the intended embolization target and possible embolization of a larger tissue area.

Note: Maximum recommended concentration of doxorubicin HCl is 5mg/ ml. Concentrations of doxorubicin HCl above 5mg/ml substantially increase the solution viscosity and make it difficult to handle with HepaSphere Microspheres. Maximum recommended concentration of irinotecan is 20 mg/ml.

Patients with known allergies to non-ionic contrast media may require corticosteroids prior to embolization. Additional evaluations or precautions may be necessary in managing periprocedural care for patients with the following conditions:

- Bleeding diathesis or hypercoagulable state
- Immunocompromise

Note: If loading HepaSphere Microspheres with doxorubicin HCl or irinotecan, refer to the appropriate drug IFU for information concerning contraindications, warnings, precautions, potential complications, dosage, and patient management before use.

POTENTIAL COMPLICATIONS

Vascular embolization is a high-risk procedure. Complications may occur at any time during or after the procedure, and may include, but are not limited to, the following

- Post-embolization syndrome (such as nausea, vomiting, pain, fever)
- Fatigue and loss of appetite
- Hypertension
- Liver disorders or failure (including liver enzyme anomalies and ascites)
- Complications related to catheterization (e.g. haematoma at the site of entry, clot formation at the tip of the catheter and subsequent dislodgement, and nerve and/or circulatory injuries which may result in leg injury)
- Vessel or lesion rupture and hemorrhage
- Vasospasm
- Recanalisation
- Allergic reaction to medications (e.g. analgesics)
- Allergic reaction to non-ionic contrast media or embolic material
- Undesirable reflux or passage of HepaSphere Microspheres into normal arteries adjacent to the targeted lesion or through the lesion into other arteries or arterial beds, such as the internal carotid artery, pulmonary, or coronary circulation
- Pulmonary embolism due to arteriovenous shunting
- Pleural effusion
- Ischemia at an undesired location, including ischemic stroke, ischemic infarction (including myocardial infarction),

and tissue necrosis

- Capillary bed occlusion and tissue damage (cholecystitis, cholangitis, pancreatitis)
- Paralysis resulting from untargeted embolization or ischemic injury from adjacent tissue oedema
- Blindness, hearing loss, and loss of smell
- Foreign body reactions necessitating medical intervention
- Infection necessitating medical intervention (including liver abscess)
- Death
- Additional information is found in the Warnings section

SWELLING BEHAVIOR

HepaSphere Microspheres swell during reconstitution with NaCl 0.9% aqueous solution and non-ionic contrast media. When hydrated in 100% NaCl 0.9% aqueous solution, or 50% non-ionic contrast and 50% NaCl 0.9% aqueous solution, HepaSphere Microspheres swell approximately 4 times their original dry diameter in approximately 10 minutes. For example, HepaSphere Microspheres with a diameter of approximately 50-100 microns in their dry state will expand to approximately 200-400 microns during reconstitution as recommended below. Because of the inherent variability of the swelling process, some of the HepaSphere Microspheres will be slightly outside of this range after reconstitution, so the physician should be sure to carefully select the size of HepaSphere Microspheres according to the size of the target vessels at the desired level of occlusion in the vasculature and the nature of the aqueous solution.

Note: To expand properly HepaSphere Microspheres need to be exposed to a minimum of 10 ml of solution for doxorubicin HCl or saline or a minimum of 5 ml for irinotecan. The magnitude of swelling when loaded with doxorubicin HCl is dependent upon the amount of drug with which the product is loaded. HepaSphere Microspheres undergo a size decrease of about 20% when loaded with doxorubicin HCl compared to the size in pure NaCl 0.9% aqueous solution and about 30 % when loaded with irinotecan.

CATHETER COMPATIBILITY

HepaSphere Microspheres can be injected with microcatheters with the following specifications:

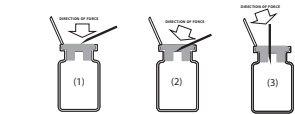
Dry (µm)	Approximate Reconstituted Size range (µm)	Catheter Size ID(in.)
20-40	80-160	≥0.020
30-60	120-240	≥0.021
50-100	200-400	≥0.021
100-150	400-600	≥0.024
150-200	600-800	≥0.027

INSTRUCTIONS FOR USE

HepaSphere Microspheres must be reconstituted following the below descriptions of OPTION 1, OPTION 2 or OPTION 3 before positioning the catheter.

- Carefully select the size of HepaSphere Microspheres according to the size of the target vessels at the desired level of occlusion in the vasculature and the nature of the aqueous solution. See the description of “SWELLING BEHAVIOR”.
- Ensure the compatibility of the HepaSphere Microspheres with the intended size of catheter to be used. See the table above.
- Inspect the packaging to confirm that it is intact. The external surface of the vial is sterile.
- According to aseptic technique, open the peel-away film beginning at the tip, and peel back the film completely to the base. Gently tip the sterile vial on the sterile field, avoiding contact with any parts previously sealed.
- HepaSphere Microspheres may be present outside the vial. Therefore, the vial must be aseptically handled away from the main sterile field.
- To prevent coring the rubber stopper, insert the injection needle as follows

- Hold the needle so that the bevel faces upwards and position the tip diagonally to the insertion site. Press the tip against the centre of the insertion site.
- Apply a gentle force to the needle in the opposite direction to the bevel to ease the needle into the insertion site until the heel section of the needle is no longer visible. Be careful not to scrape off the upper-facing surface of the rubber cap with the heel of the needle tip.
- Continuing to apply a gentle force to the needle in the opposite direction to the bevel, slowly insert the needle vertically through the rubber cap.



- After preparation, carefully examine the solution to determine if there are any rubber impurities present. If the solution appears contaminated, do not use it.

Note: The use of vented spike / blunt needles is recommended.

HEPASPHERE MICROSPHERES CAN BE USED WITH OR WITHOUT LOADING OF DOXORUBICIN HCl OR IRINOTECAN.

OPTION 1: PREPARATION FOR EMBOLIZATION WITHOUT DRUG (BLAND)

The approximate reconstitution time when used without loading of a drug is 10 min.

- Fill a syringe with 10ml of NaCl 0.9% aqueous solution. Connect the syringe to a needle of 20 gauge diameter or larger.
- To ensure proper reconstitution of the HepaSphere Microspheres, grasp the vial horizontally in your fingertips and roll the vial several times. This will transfer the dry contents of the vial to the sidewall.

Note: Pull back only the flip-top cap; do not remove the crimp ring or the stopper from the vial.

- Carefully insert the needle from the syringe through the stopper of the vial. Continue rolling the vial in your fingertips and inject the full amount (10ml) of reconstitution medium into the vial, then place the vial vertically and carefully remove the syringe with the needle attached.

Note: The vial is hermetically closed. If aspiration from the syringe into the vial does not automatically occur, then, using caution, manually aspirate air from the vial into the syringe prior to injecting the reconstitution fluid. Proper aspiration and/ or venting techniques, as approved by the healthcare facility, may be used for easier injection of reconstitution medium into vial. If aspiration of air from the vial is performed prior to reconstitution, exercise caution not to remove the spheres from the vial.

- To ensure a homogeneous reconstitution of the HepaSphere Microspheres, shake the vial back and forth so that the liquid contacts the stopper 5-10 times.
- Wait a minimum of 10 minutes to allow the HepaSphere Microspheres to reconstitute and expand fully.
- Use a 30ml syringe and 20 gauge or larger needle to aspirate the contents of the vial. Rotate the vial to a vertical position with the bottom of the vial facing upward. Pull the needle back so that it is submerged in

the liquid but not occluded by the stopper. Aspirate the entire contents of the vial into the syringe.

- 10ml of non-ionic contrast medium must be added to the syringe containing the HepaSphere Microspheres for visualization under fluoroscopy and microspheres suspension.

Note: If the air was previously aspirated from the vial, gentle injection of air using the syringe prior to aspirating the contents of the vial will ensure an easier aspiration of vial contents into the syringe. If all contents are not withdrawn, introduce an additional volume of air and repeat the aspiration process. It is possible to add an additional amount of non-ionic contrast or NaCl 0.9% aqueous solution into the syringe in order to get a higher dispersion of microspheres.

Note: HepaSphere Microspheres reconstituted as described above can be used in the presence of chemotherapeutic agents such as cisplatin, epirubicin, doxorubicin HCl, fluorouracil, irinotecan and mitomycin after hydration.

However for drug delivery, HepaSphere Microspheres are only indicated for use with doxorubicin HCl (see below Option 2) or irinotecan (see below Option 3).

OPTION 2: PREPARATION FOR EMBOLIZATION LOADED WITH DOXORUBICIN HCl

WARNING: Liposomal formulations of doxorubicin HCl are not suitable for loading into HepaSphere Microspheres.

Note: Let the liquid doxorubicin come to room temperature before use.

Lyophilized doxorubicin HCl must be reconstituted in NaCl 0.9 % solution. As a general guideline the loading of lyophilized doxorubicin HCl solubilized in NaCl 0.9% solution into HepaSphere Microspheres will take one hour. The HepaSphere Microspheres should not be used before they are fully hydrated and expanded. Loading kinetics of pre-solubilized doxorubicin HCl may vary, depending on the concentration and pH of the solution.

- Choose the appropriate dose of doxorubicin HCl to load into the HepaSphere Microspheres.

Note: A maximum dose of doxorubicin HCl 75mg can be loaded into 25 mg HepaSphere Microspheres. Solubilize the desired dose of lyophilized doxorubicin HCl in 20ml of NaCl 0.9% solution for injection.

NEVER USE PURE WATER

Note: Maximum recommended concentration of doxorubicin HCl is 5mg/ml. Concentrations of doxorubicin HCl above 5mg/ml substantially

increase the solution viscosity and make it difficult to handle with HepaSphere Microspheres.

- Aspirate the 20ml of doxorubicin HCl solution into two separate 30ml syringes. Each 30ml syringe should contain 10ml of doxorubicin HCl solution.
- Connect one of the 30ml syringes containing 10ml of the doxorubicin HCl solution to a needle of 20 gauge diameter or larger.
- To ensure proper reconstitution of the HepaSphere Microspheres, grasp the HepaSphere Microspheres vial horizontally in your fingertips and roll the vial several times. This will transfer the dry contents of the vial to the sidewall.
- Note: Pull back only the flip-top cap; do not remove the crimp ring or the stopper from the vial.
- Carefully insert the needle of one of the 30ml syringes containing 10ml of doxorubicin HCl solution through the stopper of the vial. Continue rolling the vial in your fingertips and inject the full 10ml of doxorubicin HCl solution into the vial.
- Place the HepaSphere Microspheres vial vertically. Carefully remove the syringe with the needle attached, and allow the vial to stand for 10 minutes in order to completely hydrate the spheres.
- During the 10 minutes hydration period, shake the HepaSphere Microspheres vial several times back and forth so that the liquid contacts the grey stopper. Repeat this process every 2-3 minutes to ensure a homogenous reconstitution of the HepaSphere Microspheres.

Note: The vial is hermetically closed. If aspiration from the syringe into the vial does not automatically occur, then, using caution, manually aspirate air from the vial into the syringe prior to injecting the reconstitution fluid. Proper aspiration and/or venting techniques, as approved by the healthcare facility, may be used for easier injection of reconstitution media into the vial. If aspiration of air from the vial is performed prior to reconstitution, exercise caution not to remove the spheres from the vial.

- After the 10 minutes hydration period, attach a 20 gauge or larger needle to the second 30ml syringe containing the remaining 10ml of doxorubicin HCl solution and insert into the HepaSphere Microspheres vial. Aspirate the contents of the HepaSphere Microspheres vial into the 30ml syringe containing the remaining 10 ml of doxorubicin HCl solution. Rotate the vial to a vertical position with the bottom of the vial facing upward. Pull the needle back so that it is submerged in the liquid but not occluded by the stopper. Aspirate the entire contents of the vial into the syringe.

Note: if too many spheres are still stuck on the vial wall, rinse the vial with 2 or 3ml of saline and aspirate again with the syringe containing the HepaSphere Microspheres.

- Prior to removing the needle from the HepaSphere Microspheres vial, while holding the syringe vertically, gently pull the plunger of the syringe down, removing any solution that may be in the hub of the needle.
- Replace the needle with a syringe cap and shake the syringe back and forth to disperse the contents within the syringe.
- Wait a minimum of 60 minutes to allow the HepaSphere Microspheres to load the doxorubicin HCl. During the 60 minutes, the syringe should be shaken every 10 – 15 minutes in order to optimize the drug distribution into the spheres.
- After 60 minutes, let the syringe stand for the spheres to settle down and purge all supernatant and discard it following facility approved standards.
- Add a minimum of 20ml of non-ionic contrast medium to the 30ml syringe containing the doxorubicin HCl loaded HepaSphere Microspheres, however larger volume of solution can provide better control during embolization. Shake the syringe 2 or 3 times and wait 5 min until solution homogeneity is reached.

Note: Let the reconstituted spheres solution with doxorubicin come to room temperature before use.

- Before any injection, check the spheres are in suspension, if not, shake the syringe back and forth to disperse contents within the syringe.

OPTION 3: PREPARATION FOR EMBOLIZATION LOADED WITH IRINOTECAN

HepaSphere Microspheres loaded with irinotecan are only applicable to the 20- 40µm, 30-60µm and 50-100µm sizes.

As a general guideline the loading of irinotecan into HepaSphere Microspheres will take 30 minutes. The HepaSphere Microspheres should not be used before they are fully hydrated and expanded.

- Choose the appropriate dose of irinotecan solution to load into the HepaSphere Microspheres. A maximum dose of 100 mg irinotecan can be loaded into 25 mg HepaSphere Microspheres. Irinotecan solution is typically available in a concentration of 20 mg/ml.

Note: Let the irinotecan come to room temperature before use.

- Aspirate the irinotecan into a syringe connected to a needle of 20 gauge diameter or larger.
- To ensure proper reconstitution of the

HepaSphere Microspheres, grasp the HepaSphere Microspheres vial horizontally in your fingertips and roll the vial several times. This will transfer the dry contents of the vial to the sidewall.

Note: Pull back only the flip-top cap; do not remove the crimp ring or the stopper from the vial.

- Carefully insert the needle of the syringe containing the irinotecan solution through the stopper of the vial. Continue rolling the vial in your fingertips and inject the irinotecan solution into the vial.
- Place the HepaSphere Microspheres vial vertically. Carefully remove the syringe with the needle attached, and allow the vial to stand for 30 minutes in order to completely hydrate the spheres.
- During those 30 minutes, shake the HepaSphere Microspheres vial several times back and forth so that the liquid contacts the grey stopper. Repeat this process every 2-3 minutes to ensure a homogenous reconstitution of the HepaSphere Microspheres.

Note: The vial is hermetically closed. If aspiration from the syringe into the vial does not automatically occur, then, using caution, manually aspirate air from the vial into the syringe prior to injecting the reconstitution fluid. Proper aspiration and/or venting techniques, as approved by the healthcare facility, may be used for easier injection of reconstitution media into the vial. If aspiration of air from the vial is performed prior to reconstitution, exercise caution not to remove the spheres from the vial.

- After the 30 minutes hydration and loading period, attach a 20 gauge or larger needle to an appropriately sized syringe and insert it into the HepaSphere Microspheres vial. Aspirate the contents of the HepaSphere Microspheres vial into the syringe. Rotate the vial to a vertical position with the bottom of the vial facing upward. Pull the needle back so that it is submerged in the liquid but not occluded by the stopper. Aspirate the entire contents of the vial into the syringe.
- Prior to removing the needle from the HepaSphere Microspheres vial, while holding the syringe vertically, gently pull the plunger of the syringe down, removing any solution that may be in the hub of the needle.
- Replace the needle with a syringe cap and shake the syringe back and forth to disperse the contents within the syringe.
- Add an equal volume of non-ionic contrast medium to the syringe containing the irinotecan loaded HepaSphere Microspheres immediately before use.

Note: Let the reconstituted spheres solution with irinotecan come to room temperature

before use.

- Larger volume of non-ionic contrast media can lead to irinotecan release into the supernatant.
- Shake the syringe 2 or 3 times and wait 5 min until solution homogeneity is reached.
- Before any injection, check that the microspheres are in suspension. If not, shake the syringe back and forth to disperse contents within the syringe.
- Do not remove the supernatant.

DELIVERY INSTRUCTIONS

- Carefully evaluate the vascular network associated with the target lesion utilizing high resolution imaging.

Note: It is important to determine if any arteriovenous shunts are present before beginning embolization.

- Using standard techniques, position the delivery catheter within the target vessel and the catheter tip as close as possible to the embolization target.
- Use an injection syringe no larger than 3ml for the delivery of the bland or doxorubicin/irinotecan loaded HepaSphere Microspheres. Use of a 1ml injection syringe is recommended.
- Aspirate the HepaSphere Microspheres mixture into the injection syringe.
- Two methods for embolic aliquot sequestering for injection may be used:
- **Option 1:** Connect a 3way-stopcock to the syringe containing the bland or doxorubicin/irinotecan loaded HepaSphere Microspheres and to the infusion micro catheter, and use a 1ml syringe for injection through the open port of the 3 way-stopcock.

Option 2: Serial aliquots of the doxorubicin/irinotecan/bland loaded HepaSphere Microspheres can be drawn from the syringe into a 1ml injection syringe through a 3 way-stop cock that is not attached to the infusion catheter. The 1ml syringe containing each aliquot can be attached independently to the infusion microcatheter and injected.

- Shake the syringe back and forth to maintain the homogenous suspension of the HepaSphere Microspheres mixture.
- Under continuous fluoroscopic guidance, inject the aliquot of HepaSphere Microspheres in a slow, non forceful, pulsatile manner over a time period of approximately 1 minute per ml of microspheres solution. Always inject under free-flow conditions and monitor for reflux.

Note: Reflux of embolic spheres can induce immediate ischemia of untargated tissues and vessels.

- When stasis in the feeding pedicle occurs while delivering the bland or doxorubicin/irinotecan loaded HepaSphere Microspheres, wait a minimum of 5 minutes

then perform a selective angiogram after the full 5 minutes wait to verify the cessation of antegrade flow.

- If cessation of antegrade flow has not occurred, continue infusion under fluoroscopic guidance until the desired devascularization is obtained.
- After the HepaSphere Microsphere infusion is completed, remove the catheter while maintaining gentle aspiration to avoid dislodging any residual HepaSphere Microspheres that may still be in the catheter lumen. Discard the catheter after removal and do not reuse.
- Discard any open vial or unused HepaSphere Microspheres.

CAUTION

In the event that the catheter becomes obstructed or significant infusion resistance is encountered during injection, do not attempt to flush the catheter with excessive pressure because reflux of embolic material may occur resulting in untargated embolization. Remove the catheter while applying gentle aspiration and discard.

CONSERVATION / STORAGE / DISPOSAL

- HepaSphere Microspheres must be stored at room temperature in a dry, dark place in their original vials and packaging.
- Use by the date indicated on the labeling.
- Do not resterilize
- When the procedure of reconstitution is completed, store the solution of HepaSphere Microspheres in 2 to 8°C conditions and use within 24 hours, if not used immediately. Do not store HepaSphere Microspheres after contrast medium has been added.

Note: HepaSphere Microspheres that have been loaded with doxorubicin HCl, when not mixed with a contrast agent and when stored at 2-8°C, have been shown to be physically and chemically stable during 15 days.

- After use, HepaSphere Microspheres must be disposed as per hospitals contaminated waste circuit.

PATIENT COUNSELING INFORMATION

- Patients should have a clear understanding prior to embolization of who will provide their post procedure care and whom to contact in case of an emergency after embolization.
- Embolization patients should have an understanding of the potential benefits, risks, and adverse events associated with embolization. In particular, patients should understand that there is a chance their symptoms will not improve following embolization.

Size of dry products (µm)	Colour code (label borders)	Quantity of microspheres (mg)	Reference
20-40	Gray	25 50	V 125 HS V 150 HS
30-60	Orange	25 50	V 225 HS V 250 HS
50-100	Yellow	25 50	V 325 HS V 350 HS
100-150	Blue	25 50	V 525 HS V 550 HS
150-200	Red	25 50	V 725 HS V 750 HS

Note: HepaSphere Microspheres 20-40µm (size of dry product) is marketed under two names: HepaSphere Microspheres and HepaSphere Q2 Microspheres.

INFORMATION ON PACKAGING

	Manufacturer
	Date of manufacture: YYYY-MM-DD
	Use by date: YYYY-MM-DD
	Lot number
	Catalog number
	Do not resterilize
	Do not use if package is damaged and consult instruction for use
	Keep away from sunlight
	Keep dry
	Single use
	Caution
	Non-pyrogenic
	Sterilized using irradiation
	Medical Device
	Unique Device Identifier
	Single sterile barrier system with protective packaging inside
	Consult Instructions for Use
	Patient identification
	Healthcare centre or doctor

	Date
	Patient information website
	EC mark logo - Notified body identification: 0459
	Size of dry microspheres / Size of hydrated microspheres

In the European Union, any serious incident that has occurred in relation to the device should be reported to the manufacturer and the competent authority of the applicable Member State.

HepaSphere™

Microsphères

MODE D'EMPLOI

UTILISATION PRÉVUE

Les microsphères HepaSphere™ sont destinées à être utilisées pour l'embolisation des vaisseaux sanguins.

INDICATIONS

Les microsphères HepaSphere™ sont indiquées pour être utilisées, avec ou sans administration de doxorubicine HCl à des fins thérapeutiques ou pré-opératoires dans les procédures suivantes :

- Embolisation de carcinome hépatocellulaire
- Embolisation de métastases dans le foie.

Les microsphères HepaSphere chargées d'irinotécan sont indiquées pour les interventions suivantes :

- Embolisation de cancer colorectal métastatique (mCRC) dans le foie.

DESCRIPTION

Les microsphères HepaSphere appartiennent à une famille d'agents emboliques basés sur des technologies exclusives. Les microsphères HepaSphere sont biocompatibles, hydrophiles, non-résorbables, extensibles et conformables. Les microsphères HepaSphere se dilatent au contact des solutions aqueuses. Les microsphères HepaSphere peuvent être utilisées telles quelles (sans médicament) ou chargées de doxorubicine HCl ou d'irinotécan. Elles sont proposées dans un grand nombre de tailles.

Sec (µm)	20-40	30-60	50-100	100-150	150-200
----------	-------	-------	--------	---------	---------

Les microsphères HepaSphere sont composées à 100% de poly (alcool vinylique-co-acrylate de sodium).

TABLEAU DES MATÉRIAUX DU DISPOSITIF IMPLANTABLE

Matériau	Durée de l'exposition	Niveau d'exposition du patient (pour un flacon)
Poly (alcool vinylique-co-acrylate de sodium)	À long terme (> 30 jours)	25 mg ou 50 mg

EMBALLAGE DU DISPOSITIF

Les microsphères HepaSphere sont conditionnées dans un flacon stérile de 10 ml, avec bouchon serti, enfermé dans une poche hermétique.

Contenu : 25 mg ou 50 mg de microsphères HepaSphere sèches par flacon, à reconstituer

PERFORMANCES CLINIQUES

Les microsphères HepaSphere sont conçues pour une embolisation contrôlée et ciblée. Les microsphères HepaSphere sont des implants non résorbables à long terme qui permettent une embolisation permanente. Les microsphères HepaSphere sont des microsphères conformables et expansibles qui adaptent leur morphologie au vaisseau cible, permettant une occlusion complète du flux sanguin. La privation de l'apport sanguin à la tumeur entraîne la nécrose de la tumeur. Les microsphères HepaSphere peuvent être chargées de doxorubicine HCl ou d'irinotécan et sont capables d'assurer une libération prolongée du médicament localement sur le site d'embolisation. Grâce à leur grande conformabilité, les microsphères HepaSphere assurent un contact optimal entre la surface de la microsphère et la paroi vasculaire, ce qui permet la diffusion du médicament dans la tumeur.

BÉNÉFICE CLINIQUE

L'embolisation avec les microsphères HepaSphere est un traitement peu invasif et efficace pour :

- Retarder la progression de la maladie et améliorer la survie des patients atteints de carcinome hépatocellulaire et de métastases au foie
- Retarder la progression de la maladie et améliorer la survie des patients atteints de cancer colorectal métastatique au foie

Pour obtenir une copie du Résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques (RCSPC) européen à jour de ce dispositif, veuillez consulter la base de données européenne sur les dispositifs médicaux (Eudamed), où il est lié à l'IUD-ID de base. <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. IUD-ID de base : 088445048755E9.

Il est également possible de télécharger une copie du RCSPC (SSCP) à partir de : <https://www.merit.com/sscp/>

IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE

Les microsphères HepaSphere sont constituées d'un copolymère acrylique et sont compatibles avec l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

CONTRE-INDICATIONS

- Patients intolérants aux procédures d'occlusion vasculaire
- Anatomie vasculaire ou circulation sanguine interdisant le positionnement correct du cathéter ou l'injection embolique
- Vasospasme avéré ou soupçonné
- Présence ou risque de survenue d'hémorragie

- Présence de maladie athéromateuse sévère
- Présence de vaisseaux collatéraux susceptibles de mettre en danger des territoires normaux pendant l'embolisation
- Shunts artério-veineux à haut débit ou fistules d'un diamètre luminal supérieur à la taille des microsphères HepaSphere sélectionnées
- Résistance vasculaire périphérique des artères alimentant la lésion interdisant le passage des microsphères HepaSphere dans la lésion
- Ne pas utiliser dans les vaisseaux pulmonaires, dans les vaisseaux coronaires ni dans ceux du système nerveux central
- Sensibilité connue à l'acrylate d'alcool-co-sodium polyvinyle

AVERTISSEMENTS

- La taille des microsphères HepaSphere doit être choisie en tenant compte de l'aspect artérioveineux à l'angiographie. La taille des microsphères HepaSphere doit être sélectionnée à la fois pour s'adapter à la taille du vaisseau alimentant la cible et pour empêcher le passage de l'artère à la veine.
- Certaines des microsphères HepaSphere peuvent se situer légèrement hors des limites, de sorte que le médecin doit veiller à sélectionner soigneusement la taille des microsphères HepaSphere en fonction de la taille des vaisseaux ciblés au niveau d'occlusion souhaité dans la structure vasculaire et après avoir pris en compte l'aspect artérioveineux à l'angiographie.
- En raison des complications importantes liées à une embolisation non ciblée, il convient de faire preuve d'une grande attention au cours de toute procédure impliquant la circulation extra-crânienne englobant la tête et le cou, et le médecin doit évaluer avec soin les avantages potentiels de l'utilisation de l'embolisation par rapport aux risques et aux complications potentielles de cette procédure. Ces complications peuvent comprendre la cécité, une perte de l'ouïe, une perte de l'odorat, une paralysie et le décès.
- Des lésions cutanées résultant de rayonnements importants peuvent survenir chez le patient à la suite de longues expositions à la radioscopie, si le patient est de forte corpulence, si les projections de rayons X sont effectuées de biais et en cas d'enregistrement de plusieurs séries d'images ou radiographies. Reportez-vous au protocole clinique de votre établissement pour vérifier que la dose de radiation appropriée est appliquée pour chaque type de procédure réalisée.
- L'apparition d'une lésion liée aux radiations chez le patient peut être retardée. Les patients doivent être informés des effets

- potentiels des radiations, de ce à quoi ils doivent s'attendre et des personnes à contacter si des symptômes apparaissent.
- Les microsphères HepaSphere NE DOIVENT PAS être reconstituées dans de l'eau stérile pour injection. La reconstitution dans l'eau stérile provoque une dilatation excessive qui rend l'injection des microsphères HepaSphere très difficile, voire impossible.
- Ne reconstituez pas les microsphères HepaSphere avec du lipiodol / de l'éthiodol.
- Soyez particulièrement attentif aux signes d'embolisation non ciblée. Pendant l'injection, surveillez attentivement les constantes vitales du patient, y compris la SaO2 (p. ex. hypoxie, variations du système nerveux central). En cas de signe d'embolisation non ciblée ou si le patient développe des symptômes, envisagez d'arrêter la procédure, de rechercher la présence éventuelle d'un shunt ou d'augmenter la taille des microsphères.
- Envisagez d'augmenter la taille des microsphères si des signes angiographiques évidents d'embolisation n'apparaissent pas rapidement pendant l'injection des microsphères.

Avertissements à propos de l'utilisation de petites microsphères :

- Il convient de se montrer particulièrement attentif si vous envisagez d'utiliser des agents emboliques d'un diamètre inférieur à la capacité de résolution de votre équipement d'imagerie. La présence d'anastomoses artério-veineuses, de ramifications vasculaires s'éloignant de la zone ciblée ou de vaisseaux émergents qui n'étaient pas évidents avant l'embolisation peut aboutir à une embolisation non ciblée et provoquer de graves complications.
- Les microsphères d'une taille inférieure à 100 microns sont plus susceptibles d'interrompre la circulation vers les tissus distaux. L'utilisation de microsphères de petite taille augmente le risque de lésion ischémique et il convient de tenir compte des conséquences possibles d'une telle lésion avant l'embolisation. Ces conséquences comprennent l'apparition d'un œdème, d'une nécrose, d'une paralysie, d'un abcès et/ou d'un syndrome post-embolisation plus prononcé.
- Un œdème post-embolisation peut provoquer une ischémie dans les tissus voisins de la zone ciblée. Il convient de veiller tout particulièrement à éviter l'ischémie des tissus intolérants et non ciblés, tels que les tissus nerveux.

PRÉCAUTIONS

Les microsphères HepaSphere doivent être utilisées exclusivement par des médecins spécialistes formés aux procédures d'embolisation vasculaire. La taille et la

quantité des microsphères doivent être sélectionnées avec soin en fonction de la lésion à traiter et de la présence éventuelle de shunts. Seul le médecin peut décider du moment le plus approprié pour arrêter l'injection des microsphères HepaSphere.

Ne pas utiliser si le flacon, le bouchon ou la poche semblent endommagés.

À usage individuel - Contenu livré

stérile - Ne jamais réutiliser, retraiter ni restériliser le contenu d'un flacon qui a été ouvert. La réutilisation, le retraitement ou la restérilisation risqueraient de compromettre l'intégrité structurelle du dispositif et/ou de provoquer une défaillance qui, à son tour, pourrait provoquer une blessure, une maladie, voire le décès du patient. La réutilisation, le retraitement ou la restérilisation pourraient également générer un risque de contamination du dispositif et/ou provoquer une infection ou une infection croisée du patient, y compris, sans s'y limiter, la transmission de maladie(s) infectieuse(s) d'un patient à un autre. La contamination du dispositif peut provoquer une blessure, une maladie, voire le décès du patient. Toutes les procédures doivent être effectuées conformément à la technique d'asepsie acceptée.

Les microsphères HepaSphere NE DOIVENT PAS être utilisées à leur état sec d'origine.

Elles doivent être reconstituées avant utilisation.

Les microsphères HepaSphere se dilatent au contact d'une solution aqueuse. L'importance de cette dilatation dépend de la concentration ionique de la solution. Se reporter à la section « COMPORTEMENT DES GONFLEMENTS ».

Les microsphères HepaSphere sont compressibles et faciles à injecter via des micro-cathéters. Toutefois, l'injection des microsphères HepaSphere avant qu'elles ne soient complètement dilatées risque de ne pas permettre d'atteindre la cible d'embolisation visée et de provoquer l'embolisation d'une zone de tissus plus étendue.

Remarque : La concentration maximale recommandée de doxorubicine HCl est de 5 mg/ml. Les concentrations de doxorubicine HCl supérieures à 5 mg/ml augmentent considérablement la viscosité de la solution et la rendent difficile à gérer avec les microsphères HepaSphere. La concentration maximale recommandée d'irinotécan est de 20 mg/ml.

Les patients présentant des allergies connues aux milieux de contraste non-ionisés devront parfois prendre des corticostéroïdes avant l'embolisation. Des évaluations ou des précautions supplémentaires peuvent être nécessaires pour gérer les soins peropératoires chez les patients atteints des affections suivantes :

- Diathèse saignante ou état d'hypercoagulation
- Déficit immunitaire

Remarque : Si vous chargez les microsphères HepaSphere de doxorubicine HCl ou d'irinotécan, reportez-vous à la notice du médicament concerné pour plus d'informations à propos des contre-indications, des avertissements, des précautions, des complications potentielles, du dosage et de la gestion des patients avant de les utiliser.

COMPLICATIONS POTENTIELLES

L'embolisation vasculaire est une procédure à haut risque. Des complications peuvent survenir à tout moment pendant ou après l'intervention et peuvent comprendre, sans s'y limiter :

- Syndrome post-embolisation (tel que nausées, vomissements, douleurs, fièvre)
- Fatigue et perte d'appétit
- Hypertension
- Troubles ou insuffisance hépatiques (y compris anomalies des enzymes hépatiques et ascite)
- Complications liées à la cathéterisation (p. ex. hématome au site d'entrée, formation d'un caillot à la pointe du cathéter et délogement ultérieur, et lésions nerveuses et/ou circulatoires pouvant provoquer une blessure de la jambe)
- Rupture du vaisseau ou de la lésion et hémorragie
- Vasospasme
- Recanalisation
- Réaction allergique aux médicaments (p. ex. analgésiques)
- Réaction allergique aux milieux de contraste non-ionisés ou au matériau embolique
- Reflux indésirable ou passage des microsphères HepaSphere dans les artères normales adjacentes à la lésion ciblée ou à travers la lésion et dans d'autres artères ou lits artériels, tels que la carotide interne, la circulation pulmonaire ou coronaire
- Embolie pulmonaire liée à un shunt artério-veineux
- Épanchement pleural
- Ischémie sur un site indésirable, notamment AVC ischémique, infarctus ischémique (y compris l'infarctus du myocarde) et nécrose des tissus
- Occlusion du lit capillaire et lésions tissulaires (cholécystite, cholangite, pancréatite)
- Paralysie résultant d'une embolisation non ciblée ou de la lésion ischémique liée à un œdème des tissus adjacents
- Cécité, perte de l'ouïe et perte de l'odorat
- Réactions aux corps étrangers qui nécessitent une intervention médicale
- Infection nécessitant une intervention médicale (y compris abcès du foie)
- Décès

- Des informations supplémentaires figurent dans la section Avertissements

COMPORTEMENT DES GONFLEMENTS

Les microsphères HepaSphere se dilatent pendant la reconstitution au contact d’une solution aqueuse de NaCl à 0,9 % et de milieu de contraste non-ionisés. Lorsqu’elles sont hydratées dans 100 % de solution aqueuse de NaCl à 0,9 % ou dans une solution de 50 % de milieu de contraste non-ionisé et 50 % de solution aqueuse NaCl à 0,9 %, les microsphères HepaSphere se dilatent jusqu’à environ 4 fois leur diamètre sec d’origine en 10 minutes environ. Par exemple, les microsphères HepaSphere d’un diamètre d’environ 50 à 100 microns à leur état sec se dilatent jusqu’à environ 200 à 400 microns pendant la reconstitution, comme recommandé ci-dessous. En raison de la variabilité inhérente au processus de dilatation, certaines microsphères HepaSphere seront légèrement hors de cette plage après la reconstitution, de sorte que le médecin doit veiller à sélectionner soigneusement les microsphères HepaSphere en fonction de la taille des vaisseaux ciblés, du niveau d’occlusion souhaité dans les vaisseaux et de la nature de la solution aqueuse.

Remarque : Pour se dilater correctement, les microsphères HepaSphere doivent être exposées à un minimum de 10 ml de solution pour la doxorubicine HCl ou la solution saline ou à un minimum de 5 ml pour l’irinotécan. L’importance de la dilatation en cas de chargement de doxorubicine HCl dépend de la quantité de médicament chargée dans le produit. La taille des microsphères HepaSphere rétrécit jusqu’à environ 20 % de la normale lorsqu’elles sont chargées de doxorubicine HCl par rapport à leur taille dans la solution aqueuse pure de NaCl à 0,9 % et jusqu’à environ 30 % de leur taille lorsqu’elles sont chargées d’irinotécan.

COMPATIBILITÉ AVEC LES CATHÉTERS

Les microsphères HepaSphere peuvent être injectées avec des micro cathéters répondant aux spécifications suivantes :

Sec (µm)	Gamme de taille approximative reconstituée (µm)	Diamètre intérieur DI du cathéter (po.)
20-40	80-160	≥ 0,020
30-60	120-240	≥ 0,021
50-100	200-400	≥ 0,021
100-150	400-600	≥ 0,024
150-200	600-800	≥ 0,027

MODE D’EMPLOI

Les microsphères HepaSphere doivent être

restituées en suivant les descriptions ci-dessous de l’OPTION 1, de l’OPTION 2 ou de l’OPTION 3 avant de positionner le cathéter.

- Sélectionnez soigneusement la taille des microsphères HepaSphere en fonction de la dimension des vaisseaux ciblés au niveau d’occlusion souhaité dans la vasculature et de la nature de la solution aqueuse. Voir la description du « COMPORTEMENT DES GONFLEMENTS ».
- Vérifiez la compatibilité des microsphères HepaSphere avec la taille prévue du cathéter à utiliser. Voir le tableau ci-dessus.
- Inspectez l’emballage pour vous assurer qu’il est intact. La surface extérieure du flacon est stérile.
- Selon une technique aseptique, ouvrir le film pelable en commençant par la pointe, et peler complètement le film jusqu’à la base. Versez délicatement le flacon stérile sur le champ stérile, en évitant tout contact avec les parties précédemment scellées.
- Des microsphères HepaSphere peuvent être présentes en dehors du flacon. En conséquence, le flacon doit être manipulé de manière aseptique à l’écart du champ stérile principal.
- Pour éviter de percer le bouchon de caoutchouc, insérez l’aiguille d’injection comme suit

- Tenez l’aiguille de manière que le côté biseauté soit orienté vers le haut et positionnez la pointe en diagonale par rapport au site d’insertion. Appuyez la pointe contre le centre du site d’insertion.
- Exercez une pression douce sur l’aiguille dans la direction opposée au biseau afin de faire progresser l’aiguille jusqu’au site d’insertion, jusqu’à ce que la partie postérieure de l’aiguille ne soit plus visible. Veillez à ne pas érafler la surface supérieure du bouchon de caoutchouc avec l’arrière de la pointe de l’aiguille.
- Tout en continuant à exercer une pression douce sur l’aiguille dans la direction opposée au biseau, insérez lentement l’aiguille verticalement à travers le bouchon de caoutchouc.



- Après la préparation, examinez soigneusement la solution pour rechercher la présence d’éventuelles particules de caoutchouc. Si la solution semble contaminée, ne l’utilisez pas.

Remarque : L’utilisation de pointes ventilées / aiguilles conventionnelles est recommandée.

LES MICROSPHÈRES HEPASPHERE PEUVENT ÊTRE UTILISÉES AVEC OU SANS ÊTRE CHARGÉES DE DOXORUBICINE HCl OU D'IRINOTÉCAN.

OPTION 1 : PRÉPARATION À L'EMBOISATION SANS MÉDICAMENT (VIDE)

Le temps de reconstitution approximatif lorsqu'il est utilisé sans chargement d'un médicament est de 10 minutes.

- Remplissez une seringue avec 10 ml de solution aqueuse de NaCl 0,9 %. Raccordez la seringue à une aiguille de gauge 20 de diamètre ou plus.
- Pour assurer la reconstitution correcte des microsphères HepaSphere, saisissez le flacon à l'horizontale entre vos doigts et faites rouler le flacon plusieurs fois. Cela transférera le contenu sec du flacon contre sa paroi latérale.

Remarque : Tirez seulement la capsule à clapet ; ne retirez pas la bague sertie ni le bouchon du flacon.

- Insérez soigneusement l'aiguille de la seringue à travers le bouchon du flacon. Continuez à faire rouler le flacon entre vos doigts et injectez l'ensemble du contenu (10 ml) du milieu de reconstitution dans le flacon, puis placez le flacon à la verticale et retirez soigneusement la seringue avec l'aiguille attachée.

Remarque : Le flacon est hermétiquement fermé. Si l'aspiration depuis la seringue dans le flacon ne se produit pas automatiquement, aspirez manuellement l'air du flacon dans la seringue avant d'injecter le liquide de reconstitution. Des techniques appropriées d'aspiration et/ou d'aération, telles qu'approuvées par l'établissement de santé, peuvent être utilisées pour faciliter l'injection du milieu de reconstitution dans le flacon. Si l'aspiration d'air depuis le flacon est effectuée avant la reconstitution, veillez à ne pas faire sortir les sphères du flacon.

- Pour garantir la reconstitution homogène des microsphères HepaSphere, agitez le flacon 5 à 10 fois d'avant en arrière de façon à ce que le liquide soit au contact du bouchon.
- Attendez au minimum 10 minutes pour permettre aux microsphères HepaSphere de se reconstituer et de se dilater complètement.
- Utilisez une seringue de 30 ml et une aiguille de 20 Gauges ou plus pour aspirer le contenu du flacon. Faites pivoter le flacon jusqu'à une position verticale, le fond du flacon étant tourné vers le haut. Tirez l'aiguille en arrière afin qu'elle soit immergée dans le liquide, sans être obstruée par le bouchon. Aspirez la totalité du contenu du flacon dans la seringue.
- 10 ml de produit de contraste non ionique doivent être ajoutés à la seringue contenant les microsphères HepaSphere

pour la visualisation sous radioscopie et la suspension des microsphères.

Remarque : Si l'air a été préalablement aspiré hors du flacon, une injection d'air en douceur à l'aide de la seringue avant l'aspiration du contenu du flacon facilitera l'aspiration de ce contenu dans la seringue. Si tout le contenu n'est pas aspiré, introduisez un volume d'air supplémentaire et répétez l'opération d'aspiration. Il est possible d'ajouter une quantité supplémentaire de milieu de contraste non-ionisé ou de solution aqueuse de NaCl à 0,9 % dans la seringue afin d'obtenir une dispersion supérieure des microsphères.

Remarque : Après hydratation, les microsphères HepaSphere reconstituées comme décrit ci-dessus peuvent être utilisées en présence d'agents chimiothérapeutiques tels que le cisplatine, l'épirubicine, la doxorubicine HCl, le fluorouracile, l'irinotécan et la mytomycine.

Toutefois, pour l'administration des médicaments, les microsphères HepaSphere sont indiquées uniquement avec l'utilisation de la doxorubicine HCl (voir l'option 2 ci-dessous) ou l'irinotécan (voir l'option 3 ci-dessous).

OPTION 2 : PRÉPARATION POUR EMBOISATION CHARGÉE DE DOXORUBICINE HCl

AVERTISSEMENT : Les formulations liposomales de doxorubicine HCl ne conviennent pas pour le chargement dans les microsphères HepaSphere.

Remarque : Laisser la doxorubicine liquide atteindre la température ambiante avant de l'utiliser.

La doxorubicine HCl lyophilisée doit être reconstituée dans une solution de NaCl à 0,9 %. D'une manière générale, le chargement de doxorubicine HCl lyophilisée dans une solution de NaCl à 0,9 % dans les microsphères HepaSphere demande une heure. Les microsphères HepaSphere ne doivent pas être utilisées avant d'avoir été complètement hydratées et dilatées. La cinétique de chargement de la doxorubicine HCl pré-solubilisée peut varier en fonction de la concentration et du pH de la solution.

- Choisissez la dose appropriée de doxorubicine HCl à charger dans les microsphères HepaSphere.

Remarque : Une dose maximale de doxorubicine HCl de 75 mg peut être chargée dans 25 mg de microsphères HepaSphere. Solubilisez la dose souhaitée de doxorubicine lyophilisée HCl dans 20 ml de solution de NaCl à 0,9 % pour injection.

NE JAMAIS UTILISER D'EAU PURE

Remarque : La concentration maximale

recommandée de doxorubicine HCl est de 5 mg/ml. Les concentrations de doxorubicine HCl supérieures à 5 mg/ml augmentent considérablement la viscosité de la solution et la rendent difficile à gérer avec les microsphères HepaSphere.

- Aspirez les 20 ml de solution de doxorubicine HCl dans deux seringues distinctes de 30 ml. Chaque seringue de 30 ml doit contenir 10 ml de solution de doxorubicine HCl.
- Raccordez l'une des seringues de 30 ml contenant 10 ml de solution de doxorubicine HCl à une aiguille de diamètre 20 Gauges ou plus.
- Pour assurer la reconstitution correcte des microsphères HepaSphere, saisissez le flacon à l'horizontale entre vos doigts et faites rouler le flacon plusieurs fois. Cela transférera le contenu sec du flacon contre sa paroi latérale.
- Remarque : Tirez seulement la capsule à clapet ; ne retirez pas la bague sertie ni le bouchon du flacon.
- Insérez soigneusement l'aiguille dans l'une des seringues de 30 ml contenant 10 ml de solution de doxorubicine HCl à travers la capsule du flacon. Continuez à faire tourner le flacon entre vos doigts et injectez la totalité des 10 ml de solution de doxorubicine HCl dans le flacon.
- Placez le flacon de microsphères HepaSphere en position verticale. Retirez soigneusement la seringue avec l'aiguille attachée et laissez reposer le flacon pendant 10 minutes afin d'hydrater complètement les sphères.
- Au cours de la période d'hydratation de 10 minutes, agitez plusieurs fois le flacon de microsphères HepaSphere d'avant en arrière afin que le liquide soit au contact de la capsule grise. Répétez cette opération toutes les 2 à 3 minutes afin d'assurer une reconstitution homogène des microsphères HepaSphere.

Remarque : Le flacon est hermétiquement fermé. Si l'aspiration depuis la seringue dans le flacon ne se produit pas automatiquement, aspirez manuellement l'air du flacon dans la seringue avant d'injecter le liquide de reconstitution. Des techniques appropriées d'aspiration et/ou d'aération, telles qu'approuvées par l'établissement de santé, peuvent être utilisées pour faciliter l'injection du milieu de reconstitution dans le flacon. Si l'aspiration d'air depuis le flacon est effectuée avant la reconstitution, veillez à ne pas faire sortir les sphères du flacon.

- Après la période d'hydratation de 10 minutes, attachez une aiguille de 20 Gauges ou plus à la seconde seringue de 30 ml contenant les 10 ml restants de solution de doxorubicine HCl et insérez-la dans le flacon de microsphères HepaSphere. Aspirez le contenu du flacon de microsphères

HepaSphere dans la seringue de 30 ml contenant les 10 ml restants de solution de doxorubicine HCl. Faites pivoter le flacon jusqu'à une position verticale, le fond du flacon étant tourné vers le haut. Tirez l'aiguille en arrière afin qu'elle soit immergée dans le liquide, sans être obstruée par le bouchon. Aspirez la totalité du contenu du flacon dans la seringue.

Remarque : Si trop de sphères sont encore collées sur la paroi du flacon, rincez le flacon avec 2 ou 3 ml de solution saline et aspirez à nouveau avec la seringue contenant les microsphères HepaSphere.

- Avant de retirer l'aiguille du flacon de microsphères HepaSphere, en tenant la seringue verticalement, tirez doucement le piston de la seringue vers le bas afin de retirer toute solution qui pourrait se trouver dans l'embase de l'aiguille.
- Remplacez l'aiguille par un bouchon de seringue et secouez la seringue d'avant en arrière afin de disperser le contenu dans la seringue.
- Attendez au minimum 60 minutes pour permettre aux microsphères HepaSphere de charger la doxorubicine HCl. Pendant ces 60 minutes, la seringue doit être agitée toutes les 10 à 15 minutes afin d'optimiser la répartition du médicament dans les sphères.
- Au bout de 60 minutes, laissez reposer la seringue pour permettre aux sphères de se stabiliser et purgez tout le surnageant, puis éliminez-le conformément aux normes approuvées par l'établissement.
- Ajoutez au minimum 20 ml de milieu de contraste non-ionisé à la seringue de 30 ml contenant les microsphères HepaSphere chargées de doxorubicine HCl. Toutefois, un volume plus important peut offrir un meilleur contrôle pendant l'embolisation. Agitez la seringue 2 ou 3 fois et attendez 5 minutes afin que la solution soit bien homogène.

Remarque : Laissez la solution de sphères reconstituées avec la doxorubicine atteindre la température ambiante avant de l'utiliser.

- Avant toute injection, vérifiez que les sphères sont en suspension. Si ce n'est pas le cas, agitez la seringue d'avant en arrière pour disperser le contenu à l'intérieur de la seringue.

OPTION 3 : PRÉPARATION POUR EMBOLISATION CHARGÉE D'IRINOTECAN

Les microsphères HepaSphere chargées d'irinotécan ne s'appliquent qu'aux sphères dont les tailles vont de 20-40 µm, 30-60 µm et de 50-100 µm.

D'une manière générale, le chargement de l'irinotécan dans les microsphères HepaSphere dure 30 minutes. Les microsphères

HepaSphere ne doivent pas être utilisées avant d'avoir été complètement hydratées et dilatées.

- Choisissez la dose appropriée d'irinotécan à charger dans les microsphères HepaSphere. Une dose maximale de 100 mg d'irinotécan peut être chargée dans 25 mg de microsphères HepaSphere. La solution d'irinotécan est généralement disponible à une concentration de 20 mg/ml.

Remarque : Laissez l'irinotécan atteindre la température ambiante avant de l'utiliser.

- Aspirez l'irinotécan dans une seringue raccordée à une aiguille de 20 Gauges de diamètre ou plus.
- Pour assurer la reconstitution correcte des microsphères HepaSphere, saisissez le flacon à l'horizontale entre vos doigts et faites rouler le flacon plusieurs fois. Cela transférera le contenu sec du flacon contre sa paroi latérale.

Remarque : Tirez seulement la capsule à clapet ; ne retirez pas la bague sertie ni le bouchon du flacon.

- Insérez soigneusement l'aiguille de la seringue contenant la solution d'irinotécan à travers le bouchon du flacon. Continuez à faire tourner le flacon entre vos doigts et injectez la solution d'irinotécan dans le flacon.
- Placez le flacon de microsphères HepaSphere en position verticale. Retirez soigneusement la seringue avec l'aiguille attachée et laissez reposer le flacon pendant 30 minutes afin d'hydrater complètement les sphères.
- Au cours de ces 30 minutes, agitez plusieurs fois le flacon de microsphères HepaSphere d'avant en arrière afin que le liquide soit au contact de la capsule grise. Répétez cette opération toutes les 2 à 3 minutes afin d'assurer une reconstitution homogène des microsphères HepaSphere.

Remarque : Le flacon est hermétiquement fermé. Si l'aspiration depuis la seringue dans le flacon ne se produit pas automatiquement, aspirez manuellement l'air du flacon dans la seringue avant d'injecter le liquide de reconstitution. Des techniques appropriées d'aspiration et/ou d'aération, telles qu'approuvées par l'établissement de santé, peuvent être utilisées pour faciliter l'injection du milieu de reconstitution dans le flacon. Si l'aspiration d'air depuis le flacon est effectuée avant la reconstitution, veillez à ne pas faire sortir les sphères du flacon.

- Au terme de la période d'hydratation et de chargement de 30 minutes, fixez une aiguille de 20 Gauges ou plus sur une seringue de taille appropriée et insérez-la dans le flacon de microsphères HepaSphere. Aspirez le contenu des microsphères HepaSphere dans la seringue. Faites pivoter le flacon jusqu'à une position verticale, le fond du flacon étant tourné

vers le haut. Tirez l'aiguille en arrière afin qu'elle soit immergée dans le liquide, sans être obstruée par le bouchon. Aspirez la totalité du contenu du flacon dans la seringue.

- Avant de retirer l'aiguille du flacon de microsphères HepaSphere, en tenant la seringue verticalement, tirez doucement le piston de la seringue vers le bas afin de retirer toute solution qui pourrait se trouver dans l'embase de l'aiguille.
- Remplacez l'aiguille par un bouchon de seringue et secouez la seringue d'avant en arrière afin de disperser le contenu dans la seringue.
- Immédiatement avant utilisation, ajoutez un volume égal de milieu de contraste non-ionisé dans la seringue contenant les microsphères HepaSphere chargées d'irinotécan.

Remarque : Laissez la solution de sphères reconstituées avec l'irinotécan atteindre la température ambiante avant de l'utiliser.

- Un volume plus important de milieu de contraste pourrait provoquer la libération d'irinotécan dans le surnageant.
- Agitez la seringue 2 ou 3 fois et attendez 5 minutes afin que la solution soit bien homogène.
- Avant toute injection, vérifiez que les microsphères sont en suspension. Si ce n'est pas le cas, agitez la seringue d'avant en arrière afin de disperser le contenu dans la seringue.
- Ne retirez pas le surnageant.

INSTRUCTIONS D'ADMINISTRATION

- Évaluez soigneusement le réseau vasculaire associé à la lésion cible en utilisant une imagerie à haute résolution.

Remarque : Il est important de déterminer si des shunts artério-veineux sont présents avant de commencer l'embolisation.

- En utilisant des techniques standard, positionnez le cathéter d'administration dans le vaisseau cible et la pointe du cathéter aussi près que possible de la cible de l'embolisation.
- Utilisez une seringue d'injection de 3 ml au plus pour administrer les microsphères HepaSphere vides ou chargées de doxorubicine/d'irinotécan. Il est recommandé d'utiliser une seringue d'injection d'1 ml.
- Aspirez le mélange de microsphères HepaSphere dans la seringue d'injection.
- Deux méthodes peuvent être utilisées pour la séquestration de l'aliquot embolique pour injection :
- **Option 1 :** Raccordez un robinet d'arrêt à 3 voies à la seringue contenant les microsphères HepaSphere vides ou chargées de doxorubicine/d'irinotécan et au microcathéter de perfusion et utilisez une seringue d'1 ml pour l'injection à

travers le port ouvert du robinet d'arrêt à 3 voies.

Option 2 : Des aliquots en série de microsphères HepaSphere vides ou chargées de doxorubicine/d'irinotécan peuvent être prélevés de la seringue dans une seringue d'injection d'1 ml à travers un robinet d'arrêt à 3 voies qui n'est pas connecté au cathéter de perfusion. La seringue d'1 ml contenant chaque aliquot peut être reliée indépendamment au microcathéter de perfusion pour injection.

- Agitez la seringue d'avant en arrière pour préserver l'homogénéité de la suspension du mélange de microsphères HepaSphere.
- Sous guidage radioscopique continu, injectez l'aliquot de microsphères HepaSphere de manière lente, souple et pulsatile au rythme d'environ 1 minute par ml de solution de microsphères. Procédez toujours à l'injection dans des conditions de circulation libre et surveillez le reflux.

Remarque : Le reflux de sphères emboliques pourrait provoquer une ischémie immédiate de tissus et de vaisseaux non ciblés.

- En cas de stase du pédicule d'alimentation pendant l'administration des microsphères HepaSphere vides ou chargées de doxorubicine/d'irinotécan, attendez au moins 5 minutes. Ensuite, réalisez une angiographie sélective au terme des 5 minutes afin de vérifier l'interruption du flux antérograde.
- S'il n'y a pas eu d'interruption du flux antérograde, poursuivez la perfusion sous guidage fluoroscopique jusqu'à ce que la dévascularisation souhaitée soit obtenue.
- Une fois la perfusion de microsphères HepaSphere terminée, retirez le cathéter tout en maintenant une aspiration douce afin d'éviter de déloger les éventuelles microsphères HepaSphere résiduelles qui pourraient être restées dans la lumière du cathéter. Éliminez le cathéter après utilisation et ne le réutilisez pas.
- Éliminez tout flacon ouvert ou toute microsphère HepaSphere non utilisée.

MISE EN GARDE

Au cas où le cathéter serait obstrué ou en cas de résistance importante à la perfusion pendant l'injection, ne tentez pas de rincer le

cathéter en exerçant une pression excessive, car un reflux du matériau embolique pourrait se produire et provoquer une embolisation non ciblée. Retirez le cathéter en appliquant une aspiration douce et éliminez-le.

CONSERVATION / STOCKAGE / ÉLIMINATION

- Les microsphères HepaSphere doivent être conservées à température ambiante dans un lieu sec et sombre, dans leur flacon et leur emballage d'origine.
- Utiliser avant la date indiquée sur l'étiquette.
- Ne pas restériliser
- Une fois la procédure de reconstitution terminée, stocker la solution de microsphères HepaSphere à une température de 2 °C à 8 °C et utiliser dans les 24 heures si elle n'est pas utilisée immédiatement. Ne pas stocker les microsphères HepaSphere une fois que le milieu de contraste a été ajouté.

Remarque : Il a été démontré que les microsphères HepaSphere chargées de doxorubicine HCl, lorsqu'elles ne sont pas mélangées à un agent de contraste et lorsqu'elles sont stockées à 2-8 °C, sont physiquement et chimiquement stables pendant 15 jours.

- Après utilisation, les microsphères HepaSphere doivent être éliminées selon le circuit des déchets contaminés des hôpitaux.

RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'INFORMATION DES PATIENTS

- Les patients doivent savoir clairement avant l'embolisation quelle est la personne qui leur fournira des soins après la procédure et quelles sont les personnes à contacter en cas d'urgence après l'embolisation.
- Les patients subissant une embolisation doivent comprendre les avantages, les risques et les événements indésirables potentiels associés à l'embolisation. En particulier, les patients doivent comprendre qu'il y a un risque que leurs symptômes ne s'améliorent pas à la suite de l'embolisation.

Taille des produits secs (µm)	Code couleur (bordures des étiquettes)	Quantité de microsphères (mg)	Référence
20-40	Gris	25	V 125 HS
		50	V 150 HS
30-60	Orange	25	V 225 HS
		50	V 250 HS
50-100	Jaune	25	V 325 HS
		50	V 350 HS
100-150	Bleu	25	V 525 HS
		50	V 550 HS

150-200	Rouge	25 50	V 725 HS V 750 HS
---------	-------	----------	----------------------

Remarque : Microsphères HepaSphere 20-40 µm (taille du produit sec) est commercialisé sous deux noms : Microsphères HepaSphere et microsphères HepaSphere Q2.

INFORMATIONS FIGURANT SUR L'EMBALLAGE

	Fabricant
	Date de fabrication : AAAA-MM-JJ
	Date limite d'utilisation : AAAA-MM-JJ
	Numéro de lot
	Numéro de référence
	Ne pas restériliser
	Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé et consulter le mode d'emploi
	Conserver à l'abri de la lumière du soleil
	Conserver au sec
	À usage unique
	Mise en garde
	Apyrogène
	Stérilisé par irradiation
	Dispositif médical
	Identifiant unique des dispositifs
	Système de barrière stérile simple avec emballage de protection à l'intérieur
	Consulter le mode d'emploi
	Identification du patient
	Centre de soins ou médecin
	Date
	Site Web d'informations destinées aux patients
	Logo de la marque CE - Identification de l'organisme notifié : 0459
	Taille des microsphères sèches/taille des microsphères hydratées

Dans l'Union européenne, tout incident grave qui survient en relation avec le dispositif doit être signalé au fabricant et à l'autorité compétente de l'État membre concerné.

HepaSphere™

Microsfere

ISTRUZIONI PER L'USO

DESTINAZIONE D'USO

Le microsfere HepaSphere™ sono destinate all'uso per l'embolizzazione di vasi sanguigni.

INDICAZIONI PER L'USO

Le microsfere HepaSphere™ sono indicate per l'uso con o senza erogazione di doxorubicina cloridrato a scopo terapeutico o preoperatorio nell'ambito delle seguenti procedure:

- embolizzazione di carcinoma epatocellulare
- embolizzazione di metastasi epatiche.

Le microsfere HepaSphere caricate con irinotecan sono indicate per l'uso per:

- embolizzazione del cancro del colon-retto metastatico (mCRC) al fegato.

DESCRIZIONE

Le microsfere HepaSphere appartengono a una famiglia di agenti embolici basati su tecnologie proprietarie. Le microsfere HepaSphere sono biocompatibili, idrofile, non riassorbibili, espandibili e conformabili. Le microsfere HepaSphere si rigonfiano all'esposizione a soluzioni acquose. Le microsfere HepaSphere possono essere utilizzate blandi (senza farmaci) oppure caricate con doxorubicina cloridrato o irinotecan. Sono disponibili in varie dimensioni.

Disidratate (µm)	20-40	30-60	50-100	100-150	150-200
------------------	-------	-------	--------	---------	---------

Le microsfere HepaSphere sono realizzate con poli(vinil alcol-co-sodio acrilato) al 100%.

TABELLA DEI MATERIALI DEL DISPOSITIVO IMPIANTABILE

Materiale	Durata dell'esposizione	Livello di esposizione del paziente (per una fiala)
Polivinil alcol-co-sodio acrilato	A lungo termine (> 30 giorni)	25 mg o 50 mg

CONFEZIONE DEL DISPOSITIVO

Le microsfere HepaSphere sono contenute in una fiala sterile da 10 ml, dotata di coperchio aggirato, confezionata all'interno di una busta sigillata.

Contenuto: 25 mg o 50 mg di microsfere HepaSphere disidratate per fiala, da ricostituire prima dell'uso.

PRESTAZIONE CLINICA

Le microsfere HepaSphere sono progettate per un'embolizzazione controllata e mirata.

Le microsfere HepaSphere sono un impianto a lungo termine non riassorbibile che adempiono a una funzione di embolizzazione permanente. Le microsfere HepaSphere sono microsfere conformabili ed espandibili che adattano la propria morfologia al vaso bersaglio, consentendo un'occlusione completa del flusso sanguigno. La privazione del flusso sanguigno al tumore determina la necrosi del tumore.

Le microsfere HepaSphere possono essere caricate con doxorubicina cloridrato o irinotecan, e sono in grado di consentire un rilascio locale a lungo termine del farmaco nel sito di embolizzazione. In virtù dell'alta conformabilità, le microsfere HepaSphere consentono un contatto ottimale tra la superficie della microsfere e la parete del vaso, e una conseguente diffusione del farmaco nel tumore.

BENEFICI CLINICI

L'embolizzazione con le microsfere HepaSphere è un trattamento miniminvasivo che è efficace nel:

- ritardare la progressione della malattia e aumentare la sopravvivenza in pazienti con carcinoma epatocellulare e metastasi al fegato
- ritardare la progressione della malattia e aumentare la sopravvivenza in pazienti con cancro del colon-retto metastatico in regione epatica

Una copia della versione aggiornata della Sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica (SSCP) europea di questo dispositivo si può ottenere accedendo al database europeo dei dispositivi medici (Eudamed), dove il documento è collegato all'UDI-DI di base. <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. UDI-DI di base: 088445048755E9.

In alternativa la copia si può scaricare all'indirizzo: <https://www.merit.com/sscp/>

IMAGING CON RISONANZA MAGNETICA

Le microsfere HepaSphere sono fatte di copolimero acrilico e sono compatibili con la risonanza magnetica per immagini (RMI).

CONTROINDICAZIONI

- Pazienti intolleranti alle procedure di occlusione vascolare
- Anatomia vascolare o flusso sanguigno che impedisca il corretto posizionamento del catetere o pregiudichi l'efficacia dell'iniezione dell'agente embolico
- Presenza o sospetto di vasospasmo
- Presenza o probabile insorgenza di emorragia
- Presenza di grave malattia aterosclerotica
- Presenza di percorsi vascolari collaterali che

possono compromettere i territori normali durante l'embolizzazione

- Shunt o fistole arterovenose a flusso elevato con diametro luminale maggiore della dimensione selezionata per le microsfere HepaSphere
- Resistenza vascolare periferica alle arterie afferenti che preclude il passaggio delle microsfere HepaSphere nella lesione
- Non utilizzare nel sistema vascolare polmonare, coronarico e nervoso centrale
- Sensibilità nota all'alcol polivinilico co-sodio acrilato

AVVERTENZE

- La dimensione delle microsfere HepaSphere deve essere scelta sulla base dell'aspetto arterovenoso rilevato con angiografia. Deve essere idonea alla dimensione del vaso che alimenta il vaso bersaglio e a impedire il passaggio dall'arteria alla vena.
- Alcune delle microsfere HepaSphere potrebbero non essere compatibili con i requisiti del caso specifico, quindi è importante che il medico scelga accuratamente la misura delle microsfere HepaSphere in base alle dimensioni dei vasi bersaglio al livello di occlusione necessario nel sistema vascolare nonché all'aspetto arterovenoso rilevato con angiografia.
- Viste le significative complicanze associate a un'embolizzazione non mirata, estrema attenzione va prestata in tutte le procedure che interessino la circolazione extracranica del capo e del collo, e devono essere attentamente ponderati i potenziali benefici legati all'embolizzazione rispetto ai rischi e alle potenziali complicazioni della procedura. Tali complicazioni possono comportare cecità, perdita dell'udito, perdita dell'olfatto, paralisi e morte.
- Nei pazienti potrebbero prodursi lesioni cutanee gravi indotte da radiazioni dovute a lunghi periodi di esposizione fluoroscopica, grossa costituzione del paziente, proiezioni angolate di raggi X ed esecuzioni multiple di registrazioni di immagini o radiografie. Fare riferimento al protocollo clinico della propria struttura per assicurarsi di utilizzare la dose di radiazione appropriata in ciascun tipo specifico di procedura adottata.
- Il paziente potrebbe sviluppare lesioni da radiazioni in un momento successivo. I pazienti devono essere informati sui potenziali effetti delle radiazioni, sui sintomi che potrebbero presentarsi e su chi contattare qualora si manifestassero.
- Le microsfere HepaSphere NON DEVONO essere ricostituite in acqua sterile per l'iniezione. La ricostituzione in acqua sterile provoca un rigonfiamento eccessivo che renderebbe l'iniezione di microsfere HepaSphere difficoltosa o addirittura impossibile.

- Non ricostituire le microsfere HepaSphere con lipiodol/ethiodol.
- Prestare particolare attenzione all'eventuale insorgenza di segni legati a un'embolizzazione non mirata. Durante l'iniezione monitorare attentamente i segni vitali del paziente inclusa la SaO₂ (ad es. ipossia, alterazioni del SNC). All'insorgere di eventuali segni di embolizzazione non mirata o sintomi nel paziente, essere pronti a interrompere la procedura, verificare la presenza di eventuali shunt o aumentare la dimensione delle microsfere.
- Se durante l'iniezione delle microsfere l'embolizzazione non risulta subito evidente all'angiografia, potrebbe essere necessario usare delle microsfere di misura maggiore.

Avvertenze sull'uso di microsfere di piccole dimensioni

- Va usata particolare cautela quando si prevede l'utilizzo di agenti embolici con diametro minore della capacità di risoluzione dell'apparecchiatura di imaging utilizzata. La presenza di anastomosi arterovenose, vasi secondari che si allontanano dalla zona bersaglio o vasi emergenti non evidenti prima dell'embolizzazione, può comportare un'embolizzazione non mirata e gravi complicanze.
- È più probabile che le microsfere di dimensioni minori di 100 micron interrompano la circolazione al tessuto distale. Il rischio di lesioni ischemiche è maggiore se si utilizzano microsfere di piccole dimensioni; prima di procedere all'embolizzazione, vanno dunque considerati i possibili esiti conseguenti a tali lesioni, e più precisamente gonfiore, necrosi, paralisi, ascesso e/o sindrome post-embolizzazione più acuta.
- Il gonfiore post-embolizzazione può causare ischemia del tessuto adiacente all'area bersaglio. Va usata cautela al fine di evitare l'ischemia di tessuto non bersaglio intollerante, come il tessuto nervoso.

PRECAUZIONI

Le microsfere HepaSphere devono essere utilizzate esclusivamente da medici specialisti formati nell'esecuzione di procedure di embolizzazione vascolare. La misura e la quantità delle microsfere devono essere scelte accuratamente in base alla lesione da trattare e alla potenziale presenza di shunt. Soltanto il medico può decidere il momento più opportuno in cui interrompere l'iniezione di microsfere HepaSphere.

Non utilizzare se la fiala, il coperchio o la busta presentano segni di danno.

Per l'utilizzo su un solo paziente -

Contenuto sterile - In nessun caso riutilizzare, ritrattare o risterilizzare il contenuto della fiala se è stata aperta. Il riutilizzo, il ricondizionamento o la risterilizzazione possono compromettere l'integrità strutturale del dispositivo e/o il corretto funzionamento che, a sua volta, potrebbe avere sul paziente effetti lesivi, patologici o fatali. Il riutilizzo, il ricondizionamento o la risterilizzazione possono anche comportare un rischio di contaminazione del dispositivo e/o causare infezioni o infezioni crociate del paziente inclusa, in via esemplificativa ma non esaustiva, la trasmissione di malattie infettive da un paziente all'altro. La contaminazione del dispositivo può provocare lesioni, malattie o la morte del paziente. Tutte le procedure devono essere eseguite in base alla tecnica asettica appropriata.

Le microsfere HepaSphere NON DEVONO essere utilizzate nello stato disidratato originale. Devono essere ricostituite prima dell'uso.

Le microsfere HepaSphere si rigonfiano in soluzione acquosa. L'entità del rigonfiamento dipende dalla concentrazione ionica della soluzione. Vedere la sezione "RIGONFIAMENTO." Le microsfere HepaSphere sono comprimibili e facilmente iniettabili tramite microcateteri. Tuttavia, l'iniezione di microsfere HepaSphere non completamente espanse può impedire il raggiungimento del target di embolizzazione previsto e comportare la possibile embolizzazione di una più ampia area tessutale.

Nota: La concentrazione massima di doxorubicina cloridrato consigliata è 5 mg/ml. Concentrazioni di doxorubicina cloridrato maggiori di 5 mg/ml aumentano sostanzialmente la viscosità della soluzione, complicando l'utilizzo delle microsfere HepaSphere. La concentrazione massima di irinotecan consigliata è 20 mg/ml.

Nei pazienti con allergie note a mezzi di contrasto non ionici potrebbe essere necessaria la somministrazione di corticosteroidi prima dell'embolizzazione. Ulteriori valutazioni o precauzioni potrebbero essere necessarie nella gestione della cura periprocedurale dei pazienti che presentano le seguenti condizioni:

- Diatesi emorragica o stato ipercoagulativo
- Immunocompromissione

Nota: Se si caricano le microsfere HepaSphere con doxorubicina cloridrato o irinotecan, fare riferimento alle relative istruzioni per l'uso dei farmaci per informazioni su controindicazioni, avvertenze, precauzioni, potenziali complicazioni, posologia e trattamento del paziente prima dell'uso.

POTENZIALI COMPLICAZIONI

L'embolizzazione vascolare è una procedura ad

alto rischio. Potrebbero verificarsi complicanze in qualsiasi momento durante o dopo la procedura, che possono includere, in via esemplificativa ma non esaustiva, le seguenti:

- sindrome post-embolizzazione (come nausea, vomito, dolore, febbre);
- affaticabilità e inappetenza;
- ipertensione;
- disturbi epatici o insufficienza epatica (ivi compresi anomalie degli enzimi epatici e ascite);
- complicanze correlate al cateterismo (ad es. ematoma nel sito di ingresso, formazione di coaguli sulla punta del catetere e conseguente spostamento, lesioni circolatorie e/o ai nervi con possibili esiti lesivi agli arti inferiori);
- rottura del vaso o della lesione ed emorragia;
- vasospasmo;
- ricanalizzazione;
- reazione allergica ai medicinali (ad es. analgesici);
- reazione allergica a mezzi di contrasto non ionici o materiale embolico;
- reflusso o transito indesiderato di microsfere HepaSphere nelle normali arterie adiacenti alla lesione bersaglio oppure attraverso la lesione in altre arterie o letti arteriosi, come l'arteria carotide interna, la circolazione coronarica o polmonare;
- embolia polmonare causata da shunt arterovenoso;
- versamento pleurico;
- ischemia in siti indesiderati, ivi compresi ictus ischemico, infarto ischemico (anche del miocardio) e necrosi tissutale;
- occlusione del letto capillare e lesione tissutale (colecistite, colangite, pancreatite);
- paralisi da embolizzazione non mirata o lesione ischemica da edema del tessuto adiacente;
- cecità, perdita dell'udito e perdita dell'olfatto;
- reazioni a corpi estranei che necessitano di intervento medico;
- infezione che necessita di intervento medico (ivi compreso ascesso epatico);
- decesso;
- ulteriori informazioni sono disponibili nella sezione Avvertenze.

RIGONFIAMENTO

Le microsfere HepaSphere si gonfiano durante la ricostituzione con soluzione acquosa allo 0,9% di NaCl e mezzi di contrasto non ionici. Quando vengono idratate al 100% in soluzione acquosa con NaCl allo 0,9% o al 50% in mezzo di contrasto non ionico e al 50% in soluzione acquosa con NaCl allo 0,9%, le microsfere HepaSphere subiscono un rigonfiamento approssimativo di 4 volte il proprio diametro originale dello stato disidratato nell'arco di

circa 10 minuti. Per esempio, le microsfere HepaSphere con un diametro di circa 50-100 micron allo stato disidratato si espanderanno fino a circa 200-400 micron durante la ricostituzione, come indicato qui di seguito. In virtù della variabilità intrinseca del processo di rigonfiamento, le dimensioni di alcune microsfere HepaSphere dopo la ricostituzione non corrisponderanno a quelle indicate, quindi è importante che il medico scelga accuratamente la misura delle microsfere HepaSphere in base alle dimensioni dei vasi bersaglio al livello desiderato di occlusione nel sistema vascolare e alla natura della soluzione acquosa.

Nota: Per espandersi come devono, le microsfere HepaSphere devono essere esposte su un parametro minimo di 10 ml di soluzione per doxorubicina cloridrato o soluzione fisiologica, e su un parametro minimo di 5 ml per irinotecan. L'entità del rigonfiamento, quando caricate con doxorubicina cloridrato, dipende dalla quantità di farmaco con cui viene caricato il prodotto. La dimensione delle microsfere HepaSphere si riduce del 20% circa quando vengono caricate con doxorubicina cloridrato rispetto alle dimensioni in soluzione acquosa pura di NaCl allo 0,9% e del 30% circa quando vengono caricate con irinotecan.

COMPATIBILITÀ DEL CATETERE

Le microsfere HepaSphere possono essere inserite tramite microcateteri con le seguenti specifiche:

Disidratate (µm)	Intervallo dimensionale approssimativo delle microsfere ricostituite (µm)	Diametro interno del catetere (pollici)
20-40	80-160	≥0,020
30-60	120-240	≥0,021
50-100	200-400	≥0,021
100-150	400-600	≥0,024
150-200	600-800	≥0,027

ISTRUZIONI PER L'USO

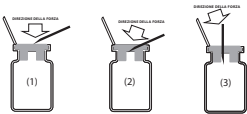
Le microsfere HepaSphere devono essere ricostituite secondo le indicazioni riportate di seguito in OPZIONE 1, OPZIONE 2 o OPZIONE 3 prima che sia posizionato il catetere.

- Scegliere attentamente la misura delle microsfere HepaSphere in base alla dimensione dei vasi bersaglio al livello desiderato di occlusione nel sistema vascolare e alla natura della soluzione acquosa. Vedere la descrizione in "RIGONFIAMENTO".
- Verificare la compatibilità delle microsfere HepaSphere con le dimensioni previste del catetere da usare. Consultare la tabella

precedente.

- Ispezionare la confezione per verificarne l'integrità. La superficie esterna della fiala è sterile.
- In asepsi, rimuovere la pellicola a strappo partendo dalla punta e procedendo fino alla base. Tappare con cautela la fiala sterile sul campo sterile, evitando ogni contatto con qualsiasi parte precedentemente sigillata.
- Potrebbero essere presenti microsfere HepaSphere al di fuori della fiala, pertanto la fiala deve essere maneggiata in asepsi lontano dal campo sterile principale.
- Per non danneggiare il tappo in gomma, inserire l'ago da iniettare nel modo seguente.

- tenere l'ago in modo che il bordo tagliente sia rivolto verso l'alto e posizionare la punta diagonalmente rispetto al sito di inserimento; premere la punta contro il centro del sito di inserimento;
- esercitare una lieve pressione sull'ago in direzione opposta al bordo tagliente per facilitare l'inserimento dell'ago nel sito finché la punta non sarà più visibile; avere cura di non raschiare con la punta dell'ago la superficie rivolta verso l'alto del coperchio in gomma;
- continuando a esercitare una lieve pressione sull'ago in direzione opposta al bordo tagliente, inserire lentamente l'ago verticalmente attraverso il coperchio in gomma.



- Al termine della preparazione, esaminare attentamente la soluzione per verificare l'eventuale presenza di impurità della gomma. Se la soluzione appare contaminata, non usarla.

Nota: Si consiglia l'uso di aghi perforanti/ smussi con sfiato.

LE MICROSFERE HEPASPHERE POSSONO ESSERE CARICATE O MENO CON DOXORUBICINA CLORIDRATO O IRINOTECAN.

OPZIONE 1: PREPARAZIONE PER EMBOLIZZAZIONE SENZA FARMACO (BLANDA)

Il tempo approssimativo di ricostituzione quando il prodotto viene utilizzato senza caricamento di farmaco è 10 min.

- Riempire la siringa con 10 ml di soluzione acquosa con NaCl allo 0,9%. Collegare la siringa a un ago con diametro pari a o maggiore di 20 Gauge.

- Per garantire la corretta ricostituzione delle microsfere HepaSphere, afferrare la fiala orizzontalmente con la punta delle dita e farla rotolare varie volte. In questo modo il contenuto disidratato verrà trasferito sulla parete laterale della fiala.

Nota: Aprire solo il coperchio ribaltabile, non rimuovere l'anello aggirato né il tappo dalla fiala.

- Inserire con cura l'ago dalla siringa attraverso il tappo della fiala. Continuare a rotolare la fiala usando le dita e iniettarvi l'intera quantità (10 ml) di mezzo di ricostituzione, quindi riporre la fiala verticalmente e rimuovere con cura la siringa con l'ago attaccato.

Nota: La fiala è chiusa ermeticamente. Se l'aspirazione dalla siringa nella fiala non avviene automaticamente, procedere con estrema attenzione aspirando manualmente l'aria dalla fiala nella siringa prima di iniettare il fluido di ricostituzione. Per facilitare l'iniezione del mezzo di ricostituzione nella fiala, attenersi alle tecniche di aspirazione e/o sfogo dell'aria appropriate approvate dalla struttura sanitaria. Se si aspira l'aria dalla fiala prima della ricostituzione, avere cura di non rimuovere le sfere dalla fiala.

- Per garantire una ricostituzione omogenea delle microsfere HepaSphere, agitare delicatamente la fiala avanti e indietro in modo che il liquido entri in contatto con il tappo almeno 5-10 volte.
- Attendere almeno 10 minuti per consentire alle microsfere HepaSphere di ricostituirsi ed espandersi completamente.
- Usare una siringa da 30 ml e un ago di diametro pari a o maggiore di 20 Gauge per aspirare il contenuto della fiala. Ruotare la fiala in posizione verticale con il fondo rivolto verso l'alto. Ritirare l'ago in modo che sia immerso nel liquido ma non occluso dal tappo. Aspirare l'intero contenuto della fiala nella siringa.
- Per la visualizzazione mediante fluoroscopia vanno aggiunti 10 ml di mezzo di contrasto non ionico alla siringa contenente le microsfere HepaSphere e le microsfere in sospensione.

Nota: Se l'aria è già stata aspirata dalla fiala, iniettando delicatamente dell'aria con la siringa prima di aspirare il contenuto della fiala si potrà agevolare l'aspirazione del contenuto della fiala nella siringa. Se non si preleva tutto il contenuto, introdurre un volume d'aria aggiuntivo e ripetere la procedura di aspirazione. Per ottenere una maggiore dispersione delle microsfere, è possibile aggiungere nella siringa una quantità aggiuntiva di contrasto non ionico o soluzione acquosa con NaCl allo 0,9%.

Nota: Le microsfere HepaSphere ricostituite nelle modalità descritte in precedenza possono essere usate in presenza di agenti chemioterapici quali cisplatino, epirubicina,

doxorubicina cloridrato, fluorouracile, irinotecan e mitomicina dopo l'idratazione. Tuttavia, per l'erogazione del farmaco, le microsfere HepaSphere sono indicate per l'uso esclusivo con doxorubicina cloridrato (vedere di seguito Opzione 2) o irinotecan (vedere di seguito Opzione 3).

OPZIONE 2: PREPARAZIONE PER EMBOLIZZAZIONE CARICATA CON DOXORUBICINA CLORIDRATO

AVVERTENZA: Le formulazioni liposomiali di doxorubicina cloridrato non sono idonee al caricamento nelle microsfere HepaSphere.

Nota: Prima dell'uso, doxorubicina liquida deve raggiungere la temperatura ambiente.

La doxorubicina cloridrato liofilizzata deve essere ricostituita in soluzione di NaCl allo 0,9%. In linea di massima il caricamento di doxorubicina cloridrato liofilizzata solubilizzata in soluzione allo 0,9% di NaCl nelle microsfere HepaSphere impiega un'ora. Le microsfere HepaSphere non devono essere usate prima che siano completamente idratate ed espanse. La cinetica di caricamento di doxorubicina cloridrato presolubilizzata può variare a seconda della concentrazione e del pH della soluzione.

- Selezionare la dose appropriata di doxorubicina cloridrato da caricare nelle microsfere HepaSphere.

Nota: Nelle microsfere HepaSphere da 25 mg può essere caricata una dose massima di 75 mg di doxorubicina cloridrato. Solubilizzare la dose necessaria di doxorubicina cloridrato liofilizzata in 20 ml di soluzione allo 0,9% di NaCl per l'iniezione.

NON UTILIZZARE MAI ACQUA PURA

Nota: La concentrazione massima di doxorubicina cloridrato consigliata è 5 mg/ml. Concentrazioni di doxorubicina cloridrato maggiori di 5 mg/ml aumentano sostanzialmente la viscosità della soluzione, complicando l'utilizzo delle microsfere HepaSphere.

- Aspirare 20 ml di soluzione di doxorubicina cloridrato in due siringhe da 30 ml separate. Ciascuna siringa da 30 ml deve contenere 10 ml di soluzione di doxorubicina cloridrato.
- Collegare una delle siringhe da 30 ml contenenti 10 ml della soluzione di doxorubicina cloridrato a un ago con diametro pari a o maggiore di 20 Gauge.
- Per garantire la corretta ricostituzione delle microsfere HepaSphere, afferrare la fiala di microsfere HepaSphere orizzontalmente con la punta delle dita e farla rotolare varie volte. In questo modo il contenuto disidratato verrà trasferito sulla parete laterale della fiala.

- **Nota:** Aprire solo il coperchio ribaltabile, non rimuovere l'anello aggirato né il tappo dalla fiala.
- Inserire con cura l'ago di una delle siringhe da 30 ml contenenti 10 ml di soluzione di doxorubicina cloridrato attraverso il tappo della fiala. Continuare a far rotolare la fiala con la punta delle dita e iniettare tutti i 10 ml di soluzione di doxorubicina cloridrato nella fiala.
- Riporre la fiala di microsfere HepaSphere verticalmente. Rimuovere con cura la siringa con l'ago attaccato e lasciare la fiala a riposo per 10 minuti per poter completare l'idratazione delle sfere.
- Durante i 10 minuti di idratazione, agitare la fiala di microsfere HepaSphere diverse volte avanti e indietro in modo che il liquido venga a contatto con il tappo grigio. Ripetere questa operazione ogni 2-3 minuti per garantire una ricostituzione omogenea delle microsfere HepaSphere.

Nota: La fiala è chiusa ermeticamente.

Se l'aspirazione dalla siringa nella fiala non avviene automaticamente, procedere con estrema attenzione aspirando manualmente l'aria dalla fiala nella siringa prima di iniettare il fluido di ricostituzione. Per facilitare l'iniezione dei mezzi di ricostituzione nella fiala, attenersi alle tecniche di aspirazione e/o sfogo dell'aria appropriate approvate dalla struttura sanitaria. Se si aspira l'aria dalla fiala prima della ricostituzione, avere cura di non rimuovere le sfere dalla fiala.

- Dopo un periodo di idratazione di 10 minuti, attaccare un ago di diametro pari a o maggiore di 20 Gauge alla seconda siringa da 30 ml contenente i restanti 10 ml di soluzione di doxorubicina cloridrato e inserirlo nella fiala di microsfere HepaSphere. Aspirare il contenuto della fiala di microsfere HepaSphere nella siringa da 30 ml contenente i restanti 10 ml di soluzione di doxorubicina cloridrato. Ruotare la fiala in posizione verticale con il fondo rivolto verso l'alto. Ritirare l'ago in modo che sia immerso nel liquido ma non occluso dal tappo. Aspirare l'intero contenuto della fiala nella siringa.

Nota: Se sulla parete della fiala aderisce ancora un numero consistente di sfere, sciacquare la fiala con 2 o 3 ml di soluzione fisiologica e aspirare nuovamente con la siringa contenente le microsfere HepaSphere.

- Prima di rimuovere l'ago dalla fiala di microsfere HepaSphere, tenendo la siringa verticalmente, abbassare delicatamente lo stantuffo della siringa, rimuovendo l'eventuale soluzione rimasta nello stiletto dell'ago.
- Sostituire l'ago con il coperchio della siringa e agitare la siringa avanti e indietro per spargere il contenuto all'interno della siringa.
- Attendere almeno 60 minuti per consentire

alle microsfere HepaSphere di caricare la doxorubicina cloridrato. Durante i 60 minuti, la siringa deve essere agitata ogni 10-15 minuti al fine di ottimizzare la distribuzione del farmaco all'interno delle sfere.

- Trascorsi i 60 minuti, lasciare la siringa diritta per consentire la sedimentazione delle sfere, l'eliminazione di tutti i surnatanti e lo smaltimento conforme agli standard approvati dalla struttura.
- Aggiungere almeno 20 ml di mezzo di contrasto non ionico alla siringa da 30 ml contenente doxorubicina cloridrato caricata nelle microsfere HepaSphere, ma un volume maggiore di soluzione può ottimizzare il controllo durante l'embolizzazione. Agitare delicatamente la siringa 2 o 3 volte e attendere 5 minuti fino a ottenere una soluzione omogenea.

Nota: Lasciare che la soluzione ricostituita di sfere con doxorubicina raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

- Prima dell'iniezione verificare che le sfere siano in sospensione, in caso contrario, agitare la siringa avanti e indietro per spargere il contenuto all'interno della siringa.

OPZIONE 3: PREPARAZIONE PER EMBOLIZZAZIONE CARICATA CON IRINOTECAN

Possono essere caricate con irinotecan soltanto le microsfere HepaSphere da 20-40 µm, 30-60 µm e 50-100 µm.

In linea di massima il caricamento di irinotecan nelle microsfere HepaSphere impiega 30 minuti. Le microsfere HepaSphere non devono essere usate prima che siano completamente idratate ed espanse.

- Scegliere la dose appropriata di soluzione di irinotecan da caricare nelle microsfere HepaSphere. Nelle microsfere HepaSphere da 25 mg può essere caricata una dose massima di 100 mg di irinotecan. Generalmente la soluzione di irinotecan è disponibile a una concentrazione di 20 mg/ml.

Nota: Lasciare che irinotecan raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

- Aspirare irinotecan in una siringa collegata a un ago di diametro pari a o maggiore di 20 Gauge.
- Per garantire la corretta ricostituzione delle microsfere HepaSphere, afferrare la fiala di microsfere HepaSphere orizzontalmente con la punta delle dita e farla rotolare varie volte. In questo modo il contenuto disidratato verrà trasferito sulla parete laterale della fiala.

Nota: Aprire solo il coperchio ribaltabile, non rimuovere l'anello aggirato né il tappo dalla fiala.

- Inserire con cura l'ago della siringa contenente la soluzione di irinotecan attraverso il tappo della fiala. Continuare a far rotolare la fiala con la punta delle dita e iniettare la soluzione di irinotecan nella fiala.
- Riporre la fiala di microsfele HepaSphere verticalmente. Rimuovere con cura la siringa con l'ago attaccato e lasciare la fiala a riposo per 30 minuti per poter completare l'idratazione delle sfere.
- Durante quei 30 minuti, agitare la fiala di microsfele HepaSphere diverse volte avanti e indietro in modo che il liquido venga a contatto con il tappo grigio. Ripetere questa operazione ogni 2-3 minuti per garantire una ricostituzione omogenea delle microsfele HepaSphere.

Nota: La fiala è chiusa ermeticamente. Se l'aspirazione dalla siringa nella fiala non avviene automaticamente, procedere con estrema attenzione aspirando manualmente l'aria dalla fiala nella siringa prima di iniettare il fluido di ricostituzione. Per facilitare l'iniezione dei mezzi di ricostituzione nella fiala, attenersi alle tecniche di aspirazione e/o sfogo dell'aria appropriate approvate dalla struttura sanitaria. Se si aspira l'aria dalla fiala prima della ricostituzione, avere cura di non rimuovere le sfere dalla fiala.

- Trascorsi i 30 minuti di tempo per il caricamento e l'idratazione, attaccare un ago di diametro pari a o maggiore di 20 Gauge a una siringa di dimensioni appropriate e inserirlo in una fiala di microsfele HepaSphere. Aspirare il contenuto della fiala di microsfele HepaSphere nella siringa. Ruotare la fiala in posizione verticale con il fondo rivolto verso l'alto. Ritirare l'ago in modo che sia immerso nel liquido ma non occluso dal tappo. Aspirare l'intero contenuto della fiala nella siringa.
- Prima di rimuovere l'ago dalla fiala di microsfele HepaSphere, tenendo la siringa verticalmente, abbassare delicatamente lo stantuffo della siringa, rimuovendo l'eventuale soluzione rimasta nello stiletto dell'ago.
- Sostituire l'ago con il coperchio della siringa e agitare la siringa avanti e indietro per spargere il contenuto all'interno della siringa.
- Aggiungere un volume di mezzo di contrasto non ionico uguale alla siringa contenente irinotecan caricato nelle microsfele HepaSphere subito prima dell'uso.

Nota: Lasciare che la soluzione ricostituita di sfere con irinotecan raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

- Un volume maggiore di mezzi di contrasto non ionici può determinare il rilascio di irinotecan nel surnatante.
- Agitare delicatamente la siringa 2 o 3 volte e attendere 5 minuti fino a ottenere una

soluzione omogenea.

- Prima di ogni iniezione, controllare che le microsfele siano in sospensione. In caso contrario, agitare la siringa avanti e indietro per spargere il contenuto all'interno della siringa.
- Non rimuovere il surnatante.

ISTRUZIONI PER L'EROGAZIONE

- Valutare attentamente il distretto vascolare associato alla lesione bersaglio utilizzando un imaging ad alta risoluzione.

Nota: È importante stabilire l'eventuale presenza di shunt arterovenosi prima di iniziare l'embolizzazione.

- Usando tecniche standard, posizionare il catetere di erogazione all'interno del vaso bersaglio e la punta del catetere il più vicino possibile al target di embolizzazione.
- Usare una siringa di iniezione non più grande di 3 ml per l'erogazione di microsfele HepaSphere blande o caricate con doxorubicina/irinotecan. È consigliabile l'utilizzo di una siringa da iniezione da 1 ml.
- Aspirare la miscela di microsfele HepaSphere nella siringa da iniezione.
- L'aliquota embolica per l'iniezione si può isolare in due modi:
- **Opzione 1:** Collegare un rubinetto a 3 vie alla siringa contenente le microsfele HepaSphere blande o caricate con doxorubicina/irinotecan e al microcatetere da infusione e usare una siringa da 1 ml per l'iniezione attraverso la porta aperta del rubinetto a 3 vie.

- **Opzione 2:** Aliquote seriali delle microsfele HepaSphere blande o caricate con doxorubicina/irinotecan possono essere estratte dalla siringa in una siringa da iniezione da 1 ml attraverso un rubinetto a 3 vie che non è applicato al catetere da infusione. La siringa da 1 ml contenente ciascuna aliquota può essere collegata al microcatetere da infusione indipendentemente e iniettata.
- Agitare la siringa avanti e indietro per mantenere la sospensione omogenea della miscela di microsfele HepaSphere.
- Sotto continua guida fluoroscopica, iniettare l'aliquota di microsfele HepaSphere in modo lento, non energico e a impulsi nell'arco di circa 1 minuto per ml di soluzione di microsfele. Iniettare sempre in condizioni di flusso libero e monitorare eventuale reflusso.

Nota: Il reflusso di sfere emboliche può causare l'ischemia immediata di tessuti e vasi non bersaglio.

- In caso di stasi nel peduncolo afferente durante l'erogazione di microsfele HepaSphere blande o caricate con doxorubicina/irinotecan, attendere almeno 5 minuti, quindi eseguire un angiogramma selettivo per verificare la cessazione del flusso anterogrado.

- Se il flusso anterogrado non si è interrotto, proseguire l'infusione sotto guida fluoroscopica fino ad ottenere la devascolarizzazione desiderata.
- Al completamento dell'infusione delle microsfere HepaSphere, rimuovere il catetere proseguendo con una cauta azione di aspirazione onde evitare lo spostamento di eventuali microsfere HepaSphere residue eventualmente ancora presenti nel lume del catetere. Smaltire il catetere dopo la rimozione e non riutilizzarlo.
- Smaltire eventuali fiale aperte o microsfere HepaSphere inutilizzate.
- Non risterilizzare
- Al termine della procedura di ricostituzione, conservare la soluzione di microsfere HepaSphere a una temperatura di 2-8 °C e utilizzarla entro 24 ore se non viene utilizzata immediatamente. Non conservare le microsfere HepaSphere dopo l'aggiunta del mezzo di contrasto.

Nota: Quando le microsfere HepaSphere sono state caricate con doxorubicina cloridrato, se non sono state miscelate con un mezzo di contrasto e se sono state conservate a una temperatura di 2-8 °C, hanno dimostrato di essere fisicamente e chimicamente stabili per 15 giorni.

- Dopo l'uso, le microsfere HepaSphere devono essere smaltite secondo il circuito di smaltimento dei rifiuti contaminati della struttura di riferimento.

ATTENZIONE

Nel caso in cui il catetere si ostruisca o si verifichi una significativa resistenza all'infusione durante l'iniezione, evitare ogni tentativo di svuotare il catetere aumentando la pressione, perché il materiale embolico potrebbe refluire embolizzando aree non destinate al trattamento. Rimuovere il catetere con una lieve azione di aspirazione e smaltirlo.

CONSERVAZIONE/SMALTIMENTO

- Le microsfere HepaSphere devono essere conservate a temperatura ambiente nelle fiale e confezioni originali in luogo asciutto e in assenza di luce.
- Utilizzarle entro la data indicata sull'etichetta.

INFORMAZIONI SUL COUNSELING AL PAZIENTE

- Prima di sottoporsi all'intervento, i pazienti devono sapere chi presterà l'assistenza post-intervento e a chi rivolgersi in caso di emergenza post-intervento.
- Devono avere compreso i potenziali benefici, rischi ed eventi avversi associati all'intervento di embolizzazione. In particolare, devono essere consapevoli che esiste una probabilità che l'intervento di embolizzazione non determini un miglioramento dei sintomi.

Misura dei prodotti disidratati (µm)	Codice colori (bordi delle etichette)	Quantità di microsfere (mg)	Riferimento
20-40	Grigio	25 50	V 125 HS V 150 HS
30-60	Arancione	25 50	V 225 HS V 250 HS
50-100	Giallo	25 50	V 325 HS V 350 HS
100-150	Blu	25 50	V 525 HS V 550 HS
150-200	Rosso	25 50	V 725 HS V 750 HS

Nota: Le microsfere HepaSphere da 20-40 µm (misura del prodotto disidratato) sono commercializzate con due nomi: microsfere HepaSphere e microsfere HepaSphere Q2.

INFORMAZIONI SULLA CONFEZIONE

	Fabbricante
	Data di fabbricazione: GG-MM-AAAA

	Data di scadenza: GG-MM-AAAA
	Numero del lotto
	Numero di catalogo
	Non risterilizzare
	Non utilizzare se la confezione è danneggiata e consultare le istruzioni per l'uso
	Tenere lontano dalla luce del sole
	Conservare al riparo dall'umidità
	Monouso
	Attenzione
	Apirogeno
	Sterilizzato tramite irraggiamento
	Dispositivo medico
	Identificativo unico del dispositivo
	Sistema di barriera sterile singola con confezione protettiva all'interno
	Consultare le Istruzioni per l'uso
	Identificativo paziente
	Centro sanitario o medico
	Data
	Sito web informativo per il paziente
	Logo marchio CE - Numero di identificazione dell'organismo notificato: 0459
	Dimensione delle microsfere disidratate/Dimensione delle microsfere idratate

Nell'Unione Europea, qualsiasi incidente grave occorso in relazione al dispositivo deve essere segnalato al fabbricante e all'autorità competente dello Stato membro pertinente.

HepaSphere™

Mikrosphären

GEBRAUCHSANWEISUNG

VERWENDUNGSZWECK

Die HepaSphere™ Mikrosphären sind zur Verwendung bei der Embolisation von Blutgefäßen vorgesehen.

INDIKATIONEN

HepaSphere™ Mikrosphären sind für die Verwendung mit oder ohne Gabe von Doxorubicin Hydrochlorid (HCl) zu therapeutischen oder präoperativen Zwecken bei den folgenden Eingriffen vorgesehen:

- Embolisation von hepatozellulären Karzinomen
- Embolisation von Lebermetastasen.

Mit Irinotecan beladene HepaSphere Mikrosphären sind für die Verwendung bei folgenden Eingriffen indiziert:

- Embolisation von in die Leber metastasierendem Kolorektalkarzinom (mKRC).

BESCHREIBUNG

HepaSphere Mikrosphären gehören zu einer Familie von Embolisaten, die mit firmeneigenen Technologien entwickelt wurden. HepaSphere Mikrosphären sind biokompatible, hydrophile, nicht resorbierbare, sich ausdehnende und formbare Mikrosphären. HepaSphere Mikrosphären quellen bei Exposition mit wässrigen Lösungen auf. HepaSphere Mikrosphären können unbeladen (ohne Medikation) oder beladen mit Doxorubicin HCl oder Irinotecan verwendet werden. Sie sind in verschiedenen Größen erhältlich.

Trocken (µm)	20–40	30–60	50–100	100–150	150–200
-----------------	-------	-------	--------	---------	---------

HepaSphere Mikrosphären bestehen aus 100 % Polyvinylalkohol-Co-Natriumacrylat.

TABELLE DER MATERIALIEN DES IMPLANTIERBAREN PRODUKTS

Material	Kontakttdauer	Ausmaß des Patientenkontakts (für ein Fläschchen)
Polyvinylalkohol-Co-Natriumacrylat	Langzeitig (> 30 Tage)	25 mg oder 50 mg

VERPACKUNG

HepaSphere Mikrosphären sind in einem sterilen 10-ml-Fläschchen mit Bördelkappe enthalten, das in einem versiegelten Beutel verpackt ist. Inhalt: 25 mg oder 50 mg trockene HepaSphere Mikrosphären pro Fläschchen,

KLINISCHE LEISTUNG

HepaSphere Mikrosphären sind für eine kontrollierte, zielgerichtete Embolisation konzipiert.

Bei HepaSphere Mikrosphären handelt es sich um ein nicht resorbierbares Langzeitimplantat, das eine permanente Embolisation gewährleistet. HepaSphere Mikrosphären sind formbare, sich ausdehnende Mikrokügelchen, die sich morphologisch an das Zielgefäß anpassen, um eine vollständige Okklusion des Blutflusses zu erzielen. Die Unterbindung der Blutversorgung des Tumors führt zur Nekrose des Tumors.

Die HepaSphere Mikrosphären lassen sich mit Doxorubicin HCl oder mit Irinotecan beladen und können das Medikament lokal am Embolisationsort nach und nach freisetzen. Da die HepaSphere Mikrosphären äußerst anpassungsfähig sind, wird ein optimaler Kontakt zwischen der Oberfläche der Mikrokügelchen und der Gefäßwand sichergestellt, sodass Medikation in den Tumor diffundiert werden kann.

KLINISCHER NUTZEN

Die Embolisation mit HepaSphere Mikrosphären ist eine minimalinvasive Behandlung, die in folgenden Fällen wirksam ist:

- Verzögerung der Krankheitsprogression und Verbesserung des Überlebens bei Patienten mit hepatozellulären Karzinomen und Metastasen in der Leber
- Verzögerung der Krankheitsprogression und Verbesserung des Überlebens bei Patienten mit in der Leber metastasierendem Kolorektalkarzinom

Eine Kopie des aktuellen europäischen Kurzberichts über Sicherheit und klinische Leistung (SSCP) dieses Produkts finden Sie in der europäischen Datenbank für Medizinprodukte (Eudamed), wo sie mit der Basis UDI-DI verlinkt ist

(<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Basis UDI-DI: 088445048755E9.

Alternativ kann ein Exemplar des SSCP unter folgender Adresse heruntergeladen werden: <https://www.merit.com/sscp/>

MAGNETRESONANZTOMOGRAFIE

HepaSphere Mikrosphären bestehen aus Acrylcopolymer und sind für die Magnetresonanztomografie (MRT) geeignet.

KONTRAINDIKATIONEN

- Patienten mit Intoleranz gegen Gefäßokklusionsverfahren
- Gefäßanatomie oder Blutflussbesonderheiten, die eine korrekte Platzierung des Katheters oder Embolisatinjektion ausschließen
- Vorhandener oder Verdacht auf Vasospasmus
- Vorliegen oder wahrscheinliches Auftreten von Blutungen

- Vorliegen einer schweren atherosklerotischen Erkrankung
- Vorliegen von Kollateralgefäßbahnen, die normale Gebiete während der Embolisation potenziell gefährden
- Arteriovenöse Shunts oder Fisteln mit hohem Durchfluss mit einem Lumendurchmesser, der größer ist als die ausgewählte Größe der HepaSphere Mikrosphären
- Gefäßwiderstand peripher zu den versorgenden Arterien, der die Passage der HepaSphere Mikrosphären in die Läsion ausschließt
- Nicht in Lungen-, Koronar- und Zentralnervensystemgefäßen verwenden
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Polyvinylalkohol-Co-Natriumacrylat

WARNHINWEISE

- Die Größe der HepaSphere Mikrosphären muss nach Betrachtung des angiographischen Aussehens des arteriovenösen Systems gewählt werden. Die Größe der HepaSphere Mikrosphären muss so gewählt werden, dass sie sowohl für die Größe des das Zielgewebe versorgenden Gefäßes geeignet ist, als auch die Passage von Arterie zu Vene unterbindet.
- Einige der HepaSphere Mikrosphären können geringfügig außerhalb des Bereichs liegen. Deshalb muss der Arzt die Größe der HepaSphere Mikrosphären unbedingt sorgfältig gemäß der Größe der Zielgefäße auf der gewünschten Okklusionsebene im Gefäßsystem und nach Berücksichtigung des angiographischen Aussehens des arteriovenösen Systems auswählen.
- Aufgrund der signifikanten Komplikationen bei ungezielter Embolisation ist bei allen Verfahren, die die Kopf und Nacken umfassende extrakranielle Durchblutung betreffen, äußerste Vorsicht geboten, und der Arzt muss den möglichen Nutzen der Embolisation sorgfältig gegen die Risiken und möglichen Komplikationen des Verfahrens abwägen. Diese Komplikationen können Erblindung, Hörverlust, Verlust des Geruchssinns, Lähmung und Tod einschließen.
- Der Patient kann durch lang andauernde Fluoroskopie, großen Körperumfang, Röntgenaufnahmen in Schrägansicht sowie mehrfache Bildaufnahmedurchläufe oder Röntgenaufnahmen schwere strahlungsbedingte Hautverletzungen erleiden. Stellen Sie anhand des klinischen Protokolls Ihrer medizinischen Einrichtung sicher, dass bei jedem vorgenommenen Eingriff die entsprechende Strahlendosis eingehalten wird.
- Strahlenschäden des Patienten können zeitverzögert auftreten. Die Patienten müssen über die potenziellen Folgen von Strahlenexposition aufgeklärt und darüber informiert werden, auf welche Anzeichen sie achten müssen und wen sie bei Auftreten von Symptomen kontaktieren sollten.
- HepaSphere Mikrosphären DÜRFEN

NICHT in sterilem Wasser für die Injektion rekonstituiert werden. Rekonstitution in sterilem Wasser bewirkt ein übermäßiges Aufquellen, wodurch die Injektion von HepaSphere Mikrosphären sehr schwierig oder unmöglich wird.

- Rekonstituieren Sie HepaSphere Mikrosphären nicht mit Lipiodol/Ethiodol.
- Achten Sie sorgfältig auf Anzeichen für die Embolisation eines falschen Bereichs. Überwachen Sie während der Injektion sorgfältig die Vitalparameter des Patienten, einschließlich SaO₂ (z. B. Hypoxie, ZNS-Veränderungen). Falls irgendwelche Anzeichen für die Embolisierung eines falschen Bereichs auftreten oder der Patient Symptome entwickelt, sollten Sie das Abbrechen des Eingriffs in Erwägung ziehen, auf mögliche Shuntbildung überprüfen oder die Größe der Mikrosphären erhöhen.
- Falls sich die Embolisation während der Injektion der Mikrosphären nicht schnell angiographisch nachweisen lässt, sollte eine Erhöhung der Mikrosphärengröße in Erwägung gezogen werden.

Warnhinweise zur Verwendung von kleinen Mikrosphären:

- Eine sorgfältige Prüfung sollte immer dann erfolgen, wenn der Einsatz von Embolisaten mit einem kleineren Durchmesser als das Auflösungsvermögen der bildgebenden Geräte erwogen wird. Wenn arteriovenöse Anastomosen, vom Zielgebiet wegführende Zweiggefäße oder Gefäßneubildungen vorliegen, die vor der Embolisation nicht erkannt wurden, kann dies zur Embolisation eines falschen Zielgebiets und zu schweren Komplikationen führen.
- Mikrosphären, die kleiner sind als 100 Mikron, unterbinden mit größerer Wahrscheinlichkeit die Blutversorgung von distalem Gewebe. Der Einsatz von Mikrosphären mit kleinerem Durchmesser birgt ein höheres Potenzial von Ischämie, deshalb müssen die Konsequenzen dieser Schädigung vor der Embolisation sorgfältig erwogen werden. Zu den potenziellen Folgen gehören Schwellung, Nekrose, Lähmung, Abszessbildung und/oder stärkeres Post-Embolisationssyndrom.
- Eine Schwellung infolge der Embolisation kann zu Ischämie im das Zielgebiet umgebenden Gewebe führen. Vorsicht ist geboten, um eine Ischämie von unverträglichem, außerhalb des Zielgebiets liegendem Gewebe zu vermeiden, beispielsweise Nervengewebe.

VORSICHTSMASSNAHMEN

HepaSphere Mikrosphären dürfen nur von Fachärzten eingesetzt werden, die in der Durchführung von Gefäßembolisationsverfahren geschult sind. Größe und Menge der Mikrosphären müssen entsprechend der zu behandelnden Läsion und dem potenziellen Vorhandensein von Shunts sorgfältig gewählt werden. Nur der Arzt kann entscheiden, wann der beste Zeitpunkt ist, die Injektion von

HepaSphere Mikrosphären zu beenden.

Nicht verwenden, wenn das Fläschchen, der Deckel oder der Beutel offensichtlich beschädigt ist.

Zur Verwendung bei nur einem Patienten –

Inhalt steril geliefert – Den Inhalt eines bereits geöffneten Fläschchens niemals erneut verwenden, wiederaufbereiten oder erneut sterilisieren. Eine Wiederverwendung, Aufbereitung oder erneute Sterilisation kann die strukturelle Integrität des Produkts beeinträchtigen bzw. ein Versagen des Produkts verursachen, was wiederum zu Verletzung, Erkrankung oder Tod des Patienten führen kann. Eine Wiederverwendung, Aufbereitung oder Resterilisation kann zudem das Risiko der Kontamination des Produkts in sich bergen und/oder eine Infektion des Patienten bzw. Kreuzinfektion zur Folge haben, u. a. die Übertragung von Infektionskrankheiten von einem Patienten auf den anderen. Eine Kontamination des Produkts kann zu Verletzung, Erkrankung oder Tod des Patienten führen. Alle Verfahren müssen nach allgemein anerkannten aseptischen Methoden durchgeführt werden.

HepaSphere Mikrosphären DÜRFEN NICHT in ihrem ursprünglichen trockenen Zustand verwendet werden. Sie müssen vor der Verwendung rekonstituiert werden.

HepaSphere Mikrosphären quellen in wässriger Lösung auf. Der Grad des Aufquellens hängt von der Ionenkonzentration der Lösung ab. Siehe Abschnitt „QUELLVERHALTEN“.

HepaSphere Mikrosphären sind komprimierbar und können leicht durch Mikrokatheter injiziert werden. Eine Injektion der HepaSphere Mikrosphären vor dem vollständigen Aufquellen kann jedoch u. U. dazu führen, dass das vorgesehene Embolisationsziel nicht erreicht und möglicherweise ein größerer Gewebereich embolisiert wird.

Hinweis: Die empfohlene Höchstkonzentration von Doxorubicin HCl beträgt 5 mg/ml. Eine Konzentration von Doxorubicin HCl über 5 mg/ml erhöht die Viskosität der Lösung erheblich und erschwert die Handhabung mit HepaSphere Mikrosphären. Die empfohlene Höchstkonzentration von Irinotecan beträgt 20 mg/ml.

Patienten mit bekannten Allergien auf nichtionische Kontrastmittel benötigen möglicherweise vor Beginn der Embolisation Kortikosteroide. Zusätzliche Beurteilungen oder Vorsichtsmaßnahmen sind u. U. bei der periprozeduralen Versorgung von Patienten mit folgenden Erkrankungen erforderlich:

- Blutungsneigung oder Blutgerinnsel
- Immunschwäche

Hinweis: Wenn Sie die HepaSphere Mikrosphären mit Doxorubicin HCl oder Irinotecan beladen, lesen Sie vor der Verwendung in der Gebrauchsanweisung des jeweiligen Medikaments die Informationen zu Kontraindikationen, Warn- und

Vorsichtshinweisen, möglichen Komplikationen, Dosierung und Patientenmanagement.

MÖGLICHE KOMPLIKATIONEN

Die Gefäßembolisation ist ein Verfahren mit hohem Risiko. Komplikationen können jederzeit während oder nach dem Verfahren auftreten, unter anderem folgende:

- Post-Embolisationssyndrom (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen, Fieber)
- Müdigkeit und Appetitsverlust
- Hypertonie
- Lebererkrankungen oder Leberinsuffizienz (einschließlich Leberenzymanomalien und Aszites)
- Komplikationen im Zusammenhang mit der Katheterisierung (z. B. Hämatomate an der Eintrittsstelle, Gerinnselbildung an der Katheterspitze und nachfolgende Dislokation, sowie Nerven- und/oder Blutgefäßverletzungen, die zu Beinschädigungen führen können)
- Gefäß- oder Läsionsriss und Hämorrhagie
- Vasospasmus
- Rekanalisation
- Allergische Reaktion auf Medikamente (z. B. Analgetika)
- Allergische Reaktion auf nichtionische Kontrastmittel oder Embolisate
- Unerwünschter Rückfluss oder Durchgang von HepaSphere Mikrosphären in normale Arterien in der Nähe der Zielläsion oder durch die Läsion hindurch in andere Arterien oder arterielle Gefäßbetten, wie zum Beispiel in die Arteria carotis interna oder in den Lungen- oder Koronarkreislauf
- Lungenembolie aufgrund der Bildung von arteriovenösen Shunts
- Pleuraerguss
- Ischämie an unerwünschter Stelle, einschließlich ischämischer Schlaganfall, ischämischer Infarkt (einschließlich Myokardinfarkt) und Gewebesnekrose
- Okklusion des Kapillarbetts und Gewebeschaden (Cholezystitis, Cholangitis, Pankreatitis)
- Lähmung aufgrund von ungezielter Embolisation oder ischämische Verletzung von benachbarten Gewebeödemen
- Erblindung, Hörverlust und Verlust des Geruchssinns
- Fremdkörperreaktionen, die einen medizinischen Eingriff erforderlich machen
- Infektion, die einen medizinischen Eingriff erforderlich macht (einschließlich Leberabszess)
- Tod
- Weitere Informationen sind im Abschnitt „Warnhinweise“ zu finden.

QUELLVERHALTEN

HepaSphere Mikrosphären quellen während der Rekonstitution mit 0,9%-iger wässriger Kochsalzlösung und mit nichtionischen Kontrastmitteln auf. Bei Hydratisierung in reiner 0,9%-iger wässriger Kochsalzlösung oder in einer Mischung aus 50 % nichtionischem Kontrastmittel und 50 %

0,9%-iger wässriger Kochsalzlösung quellen HepaSphere Mikrosphären in etwa 10 Minuten auf etwa das Vierfache ihres ursprünglichen Durchmessers im trockenen Zustand auf. Beispiel: HepaSphere Mikrosphären mit einem Durchmesser von ca. 50–100 Mikrometer im Trockenzustand quellen während der Rekonstitution gemäß nachfolgender Empfehlung auf ca. 200–400 Mikrometer auf. Aufgrund der inhärenten Variabilität des Aufquellprozesses liegen einige der HepaSphere Mikrosphären nach der Rekonstitution geringfügig außerhalb dieses Bereichs. Deshalb muss der Arzt die Größe der HepaSphere Mikrosphären unbedingt sorgfältig gemäß der Größe der Zielgefäße auf der gewünschten Okklusionsebene im Gefäßsystem und gemäß der Natur der wässrigen Lösung auswählen.

Hinweis: Damit die HepaSphere Mikrosphären vorschriftsmäßig aufquellen, müssen sie in mindestens 10 ml Lösung für Doxorubicin HCl oder Kochsalzlösung oder in mindestens 5 ml Lösung für Irinotecan rekonstituiert werden. Der Grad des Aufquellens beim Beladen mit Doxorubicin HCl hängt von der Menge des Medikaments ab, mit der das Produkt beladen wird. Beim Beladen der HepaSphere Mikrosphären mit Doxorubicin HCl tritt ein Größenschwund von ca. 20 % ein, beim Beladen mit Irinotecan von ca. 30 %, jeweils im Vergleich zur Größe in reiner 0,9%-iger wässriger Kochsalzlösung.

KOMPATIBILITÄT DES KATHETERS

HepaSphere Mikrosphären können über Mikrokatheter mit den folgenden Spezifikationen injiziert werden:

Trocken (µm)	Ungefäher Grö- ßenbereich nach Rekonstitution (µm)	Katheter-In- nendurch- messer (Zoll)
20–40	80–160	≥ 0,020
30–60	120–240	≥ 0,021
50–100	200–400	≥ 0,021
100–150	400–600	≥ 0,024
150–200	600–800	≥ 0,027

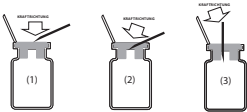
GEBRAUCHSANWEISUNG

Vor dem Anlegen des Katheters müssen die HepaSphere Mikrosphären mit OPTION 1, OPTION 2 oder OPTION 3, wie unten beschrieben, rekonstituiert werden.

- Wählen Sie die Größe der HepaSphere Mikrosphären sorgfältig gemäß der Größe der Zielgefäße auf der gewünschten Okklusionsebene im Gefäßsystem und nach der Natur der wässrigen Lösung aus. Siehe Beschreibung zum „QUELLVERHALTEN“.
- Stellen Sie sicher, dass die HepaSphere Mikrosphären mit der Größe des vorgesehenen Katheters kompatibel sind. Siehe oben stehende Tabelle.
- Untersuchen Sie die Verpackung, um

- sicherzustellen, dass sie intakt ist. Die Außenfläche des Fläschchens ist steril.
- Die Abziehfolie in aseptischer Technik von der Spitze her öffnen und vollständig bis zur Unterseite abziehen. Das sterile Fläschchen im Sterilbereich vorsichtig kippen und jegliche Berührung mit bis dahin versiegelten Teilen vermeiden.
- Es können HepaSphere Mikrosphären außerhalb des Fläschchens vorhanden sein. Deshalb muss das Fläschchen unter aseptischen Bedingungen weg vom sterilen Hauptbereich gehandhabt werden.
- Um ein Ausstechen des Gummistopfens zu verhindern, führen Sie die Injektionsnadel wie folgt ein

- Halten Sie die Nadel so, dass der Kanülenanschliff (die abgeschrägte Seite) nach oben zeigt, und positionieren Sie die Spitze diagonal zur Einstichstelle. Drücken Sie die Spitze gegen die Mitte der Einstichstelle.
- Drücken Sie die Nadel sanft in die dem Kanülenanschliff entgegengesetzte Richtung, sodass die Nadel in die Einstichstelle gleitet, bis das Auge der Nadel nicht mehr sichtbar ist. Achten Sie darauf, dass Sie die nach oben weisende Oberfläche der Gummikappe nicht mit dem Absatz des Kanülenanschliffs abkratzen.
- Führen Sie die Nadel unter weiterer Anwendung von sanftem Druck entgegengesetzt zum Kanülenanschliff langsam senkrecht durch die Gummikappe ein.



- Untersuchen Sie die Lösung nach der Herstellung sorgfältig auf etwaige Gummiverunreinigungen. Wenn die Lösung verunreinigt erscheint, verwenden Sie sie nicht.

Hinweis: Von der Verwendung eines Anstechdorns mit Belüftung oder einer stumpfen Nadel wird abgeraten.

HEPASPHERE MICROSPHÄREN KÖNNEN MIT ODER OHNE LADUNG MIT DOXORUBICIN HCl ODER IRINOTECAN VERWENDET WERDEN.

OPTION 1: VORBEREITUNG FÜR EINE EMBOLISATION OHNE MEDIKATION (UNBELADEN)

- Die ungefähre Zeit für die Rekonstitution ohne medikamentöse Beladung beträgt 10 Minuten.
- Ziehen Sie 10 ml 0,9%-ige wässrige Kochsalzlösung in eine Spritze auf. Verbinden Sie die Spritze mit einer Kanüle mit einem Durchmesser von mindestens 20 G.
 - Um eine vorschriftsmäßige Rekonstitution der

HepaSphere Mikrosphären zu gewährleisten, nehmen Sie das Fläschchen waagrecht zwischen die Fingerspitzen und rollen es mehrmals. Dadurch wird der Trockeninhalt des Fläschchens an die Seitenwand gebracht.

Hinweis: Ziehen Sie nur den Klappverschluss nach hinten. Entfernen Sie nicht den Bördelring oder den Stopfen vom Fläschchen.

- Führen Sie die Nadel der Spritze vorsichtig durch den Stopfen des Fläschchens ein. Rollen Sie das Fläschchen weiter zwischen den Fingerspitzen, und injizieren Sie die vollständige Menge (10 ml) des Rekonstitutionsmediums in das Fläschchen. Platzieren Sie dann das Fläschchen senkrecht, und ziehen Sie die Spritze mit der Nadel vorsichtig heraus.

Hinweis: Das Fläschchen ist hermetisch verschlossen. Wenn nicht automatisch eine Aspiration von der Spritze in das Fläschchen erfolgt, aspirieren Sie vor dem Injizieren der Rekonstitutionsflüssigkeit vorsichtig manuell Luft aus dem Fläschchen in die Spritze. Zur erleichterten Injektion des Rekonstitutionsmediums in das Fläschchen dürfen die von der medizinischen Einrichtung genehmigten geeigneten Aspirations- und/oder Entlüftungsmethoden angewendet werden. Wenn vor der Rekonstitution eine Aspiration von Luft aus dem Fläschchen erfolgt, achten Sie darauf, dass die Mikrosphären nicht aus dem Fläschchen entweichen.

- Um eine homogene Rekonstitution der HepaSphere Mikrosphären zu gewährleisten, schwenken Sie das Fläschchen mehrmals um, sodass die Flüssigkeit 5- bis 10-mal mit dem Stopfen in Berührung kommt.
- Warten Sie mindestens 10 Minuten, damit sich die HepaSphere Mikrosphären rekonstituieren und vollständig aufquellen können.
- Verwenden Sie eine 30-ml-Spritze und eine Kanüle mit mindestens 20 G Durchmesser, um den Inhalt des Fläschchens zu aspirieren. Drehen Sie das Fläschchen in eine senkrechte Position mit dem Flaschenboden nach oben. Ziehen Sie die Nadel zurück, sodass sie ganz in die Flüssigkeit getaucht, aber nicht von dem Stopfen verdeckt ist. Aspirieren Sie den gesamten Inhalt des Fläschchens in die Spritze.
- Für die fluoroskopische Bildgebung müssen der Spritze, die die Lösung mit den HepaSphere Mikrosphären enthält, 10 ml nichtionisches Kontrastmittel hinzugefügt werden.

Hinweis: Wenn zuvor Luft aus dem Fläschchen aspiriert wurde, erleichtert ein sanftes Injizieren von Luft mithilfe der Spritze vor der Aspiration des Fläschcheninhalts die Aspiration in die Spritze. Wenn nicht der gesamte Inhalt herausgezogen wurde, führen Sie zusätzlich Luft ein, und wiederholen Sie den Aspirationsvorgang. Es besteht die Möglichkeit, eine zusätzliche Menge nichtionischen Kontrastmittels oder 0,9%-iger wässriger Kochsalzlösung in die Spritze zu geben, um eine höhere Feinverteilung der Mikrosphären zu erreichen.

Hinweis: Nach obiger Anweisung rekonstituierte HepaSphere Mikrosphären können nach Hydratation in Gegenwart von Chemotherapeutika wie Cisplatin, Epirubicin, Doxorubicin HCl, Fluorouracil, Irinotecan und Mitomycin verwendet werden.

Ist jedoch die Medikamentenabgabe beabsichtigt, sind HepaSphere Mikrosphären nur für die Verwendung mit Doxorubicin HCl (siehe Option 2 unten) oder Irinotecan (siehe Option 3 unten) indiziert.

OPTION 2: VORBEREITUNG FÜR EINE EMBOLISATION BELADEN MIT DOXORUBICIN HCl

WARNHINWEIS: Liposomale Formulierungen von Doxorubicin HCl sind zum Beladen der HepaSphere Mikrosphären nicht geeignet.

Hinweis: Lassen Sie das flüssige Doxorubicin vor der Verwendung Raumtemperatur annehmen.

Lyophilisiertes Doxorubicin HCl muss in 0,9%-iger Kochsalzlösung rekonstituiert werden. Als allgemeine Richtschnur gilt, dass die Ladung der HepaSphere Mikrosphären mit lyophilisiertem Doxorubicin HCl, gelöst in 0,9%-iger Kochsalzlösung, eine Stunde dauert. Die HepaSphere Mikrosphären dürfen nicht verwendet werden, bevor sie vollständig hydratisiert und aufgequollen sind. Die Ladungskinetik von vorgelöstem Doxorubicin HCl kann je nach Konzentration und pH-Wert der Lösung variieren.

- Wählen Sie die geeignete Dosis Doxorubicin HCl zum Beladen der HepaSphere Mikrosphären.

Hinweis: Jedes Fläschchen mit 25 mg HepaSphere Mikrosphären kann mit einer Höchstdosis Doxorubicin HCl von 75 mg beladen werden. Lösen Sie die gewünschte Dosis lyophilisiertes Doxorubicin HCl für die Injektion in 20 ml 0,9%-iger Kochsalzlösung.

NIEMALS REINES WASSER VERWENDEN

Hinweis: Die empfohlene Höchstkonzentration von Doxorubicin HCl beträgt 5 mg/ml. Eine Konzentration von Doxorubicin HCl über 5 mg/ml erhöht die Viskosität der Lösung erheblich und erschwert die Handhabung mit HepaSphere Mikrosphären.

- Aspirieren Sie die 20 ml Doxorubicin-HCl-Lösung in zwei separate 30-ml-Spritzen. Jede 30-ml-Spritze sollte 10 ml Doxorubicin-HCl-Lösung enthalten.
- Verbinden Sie eine der 30-ml-Spritzen, die 10 ml Doxorubicin-HCl-Lösung enthält, mit einer Kanüle mit einem Durchmesser von mindestens 20 G.
- Um eine vorschriftsmäßige Rekonstitution der HepaSphere Mikrosphären zu gewährleisten, nehmen Sie das Fläschchen mit den HepaSphere Mikrosphären waagrecht zwischen die Fingerspitzen und rollen es mehrmals. Dadurch wird der Trockeninhalt des Fläschchens an die Seitenwand gebracht.
- **Hinweis:** Ziehen Sie nur den Klappverschluss

nach hinten. Entfernen Sie nicht den Bördelring oder den Stopfen vom Fläschchen.

- Führen Sie die Nadel der ersten 30-ml-Spritze mit den 10 ml Doxorubicin-HCl-Lösung vorsichtig durch den Stopfen des Fläschchens ein. Rollen Sie das Fläschchen weiter zwischen den Fingerspitzen, und injizieren Sie die gesamten 10 ml Doxorubicin-HCl-Lösung in das Fläschchen.
- Positionieren Sie das Fläschchen mit den HepaSphere Mikrosphären senkrecht. Ziehen Sie die Spritze mit der Nadel vorsichtig heraus, und lassen Sie das Fläschchen 10 Minuten lang stehen, damit die Mikrosphären vollständig hydratisiert werden.
- Schwenken Sie während der zehnminütigen Hydratationszeitspanne das Fläschchen mit den HepaSphere Mikrosphären mehrmals um, sodass die Flüssigkeit mit dem grauen Stopfen in Berührung kommt. Wiederholen Sie diesen Vorgang alle 2–3 Minuten, um eine homogene Rekonstitution der HepaSphere Mikrosphären zu gewährleisten.

Hinweis: Das Fläschchen ist hermetisch verschlossen. Wenn nicht automatisch eine Aspiration von der Spritze in das Fläschchen erfolgt, aspirieren Sie vor dem Injizieren der Rekonstitutionsflüssigkeit vorsichtig manuell Luft aus dem Fläschchen in die Spritze. Zur erleichterten Injektion von Rekonstitutionsmedien in das Fläschchen dürfen die von der medizinischen Einrichtung genehmigten geeigneten Aspirations- und/oder Entlüftungsmethoden angewendet werden. Wenn vor der Rekonstitution eine Aspiration von Luft aus dem Fläschchen erfolgt, achten Sie darauf, dass die Mikrosphären nicht aus dem Fläschchen entweichen.

- Nach der zehnminütigen Hydratationszeitspanne bringen Sie eine Kanüle mit Durchmesser 20 G oder höher an der zweiten 30-ml-Spritze mit den restlichen 10 ml Doxorubicin-HCl-Lösung an und führen sie in das Fläschchen mit den HepaSphere Mikrosphären ein. Aspirieren Sie den Inhalt des Fläschchens mit den HepaSphere Mikrosphären in die 30-ml-Spritze mit den restlichen 10 ml Doxorubicin-HCl-Lösung. Drehen Sie das Fläschchen in eine senkrechte Position mit dem Flaschenboden nach oben. Ziehen Sie die Nadel zurück, sodass sie ganz in die Flüssigkeit getaucht, aber nicht von dem Stopfen verdeckt ist. Aspirieren Sie den gesamten Inhalt des Fläschchens in die Spritze.

Hinweis: Falls noch zu viele Mikrosphären an den Seitenwänden kleben, spülen Sie das Fläschchen mit 2 oder 3 ml Kochsalzlösung und aspirieren Sie erneut mit der Spritze, die die HepaSphere Mikrosphären enthält.

- Vor dem Herausziehen der Nadel aus dem Fläschchen mit den HepaSphere Mikrosphären ziehen Sie, während Sie die Spritze senkrecht halten, den Kolben der Spritze vorsichtig nach unten, um etwaige im Nadelansatz befindliche Lösung zu entfernen.
- Tauschen Sie die Nadel durch eine

Spritzenkappe aus, und schütteln Sie die Spritze mehrmals, um den Inhalt in der Spritze fein zu verteilen.

- Warten Sie mindestens 60 Minuten, damit die HepaSphere Mikrosphären vollständig aufquellen und das Doxorubicin HCl laden können. Während dieser 60 Minuten sollte die Spritze alle 10–15 Minuten geschüttelt werden, um eine optimale Verteilung des Medikaments in den Mikrosphären zu erzielen.
- Nach 60 Minuten lassen Sie die Spritze stehen, damit die Mikrosphären sich setzen können. Entfernen Sie jeglichen Überstand und entsorgen Sie ihn gemäß den von Ihrer medizinischen Einrichtung genehmigten Standards.
- Fügen Sie mindestens 20 ml nichtionisches Kontrastmittel zur 30-ml-Spritze mit den mit Doxorubicin HCl beladenen HepaSphere Mikrosphären hinzu. Eine größere Menge Lösung kann jedoch eine bessere Kontrolle während der Embolisation ermöglichen. Schütteln Sie die Spritze 2- oder 3-mal, und warten Sie 5 Minuten, bis die Homogenität der Lösung erreicht ist.

Hinweis: Lassen Sie die Lösung mit den rekonstituierten Mikrosphären und dem Doxorubicin vor der Verwendung Raumtemperatur annehmen.

- Überprüfen Sie vor jeder Injektion, ob die Mikrosphären in Suspension sind. Falls nicht, schütteln Sie die Spritze mehrmals, um den Inhalt in der Spritze fein zu verteilen.

OPTION 3: VORBEREITUNG FÜR EINE EMBOLISATION BELADEN MIT IRINOTECAN

Eine Irinotecan-Ladung ist nur bei den HepaSphere Mikrosphären der Größen 20–40 µm, 30–60 µm und 50–100 µm möglich.

Als allgemeine Richtschnur gilt, dass die Ladung der HepaSphere Mikrosphären mit Irinotecan 30 Minuten dauert. Die HepaSphere Mikrosphären dürfen nicht verwendet werden, bevor sie vollständig hydratisiert und aufgequollen sind.

- Wählen Sie die geeignete Dosis Irinotecan-Lösung zum Beladen der HepaSphere Mikrosphären. Jedes Fläschchen mit 25 mg HepaSphere Mikrosphären kann mit einer Höchstdosis Irinotecan von 100 mg beladen werden. Irinotecan-Lösung ist üblicherweise in einer Konzentration von 20 mg/ml erhältlich.

Hinweis: Lassen Sie das Irinotecan vor der Verwendung Raumtemperatur annehmen.

- Aspirieren Sie das Irinotecan in eine Spritze, an der eine Kanüle mit einem Durchmesser von mindestens 20 G angebracht ist.
- Um eine vorschriftsmäßige Rekonstitution der HepaSphere Mikrosphären zu gewährleisten, nehmen Sie das Fläschchen mit den HepaSphere Mikrosphären waagrecht zwischen die Fingerspitzen und rollen es mehrmals. Dadurch wird der Trockeninhalt des Fläschchens an die Seitenwand gebracht.

Hinweis: Ziehen Sie nur den Klappverschluss nach hinten. Entfernen Sie nicht den Bördelring oder den

Stopfen vom Fläschchen.

- Führen Sie die Nadel der Spritze mit der Irinotecan-Lösung vorsichtig durch den Stopfen des Fläschchens ein. Rollen Sie das Fläschchen weiter zwischen den Fingerspitzen, und injizieren Sie die Irinotecan-Lösung in das Fläschchen.
- Positionieren Sie das Fläschchen mit den HepaSphere Mikrosphären senkrecht. Ziehen Sie die Spritze mit der Nadel vorsichtig heraus, und lassen Sie das Fläschchen 30 Minuten lang stehen, damit die Mikrosphären vollständig hydratisiert werden.
- Schwenken Sie während dieser 30 Minuten das Fläschchen mit den HepaSphere Mikrosphären mehrmals um, sodass die Flüssigkeit mit dem grauen Stopfen in Berührung kommt. Wiederholen Sie diesen Vorgang alle 2–3 Minuten, um eine homogene Rekonstitution der HepaSphere Mikrosphären zu gewährleisten.

Hinweis: Das Fläschchen ist hermetisch verschlossen.

Wenn nicht automatisch eine Aspiration von der Spritze in das Fläschchen erfolgt, aspirieren Sie vor dem Injizieren der Rekonstitutionsflüssigkeit vorsichtig manuell Luft aus dem Fläschchen in die Spritze. Zur erleichterten Injektion von Rekonstitutionsmedien in das Fläschchen dürfen die von der medizinischen Einrichtung genehmigten geeigneten Aspirations- und/oder Entlüftungsmethoden angewendet werden. Wenn vor der Rekonstitution eine Aspiration von Luft aus dem Fläschchen erfolgt, achten Sie darauf, dass die Mikrosphären nicht aus dem Fläschchen entweichen.

- Nach der dreißigminütigen Hydrations- und Ladungszeitspanne bringen Sie eine Kanüle mit Durchmesser 20 G oder höher an einer Spritze in geeigneter Größe an und führen sie in das Fläschchen mit den HepaSphere Mikrosphären ein. Aspirieren Sie den Inhalt des Fläschchens mit den HepaSphere Mikrosphären in die Spritze. Drehen Sie das Fläschchen in eine senkrechte Position mit dem Flaschenboden nach oben. Ziehen Sie die Nadel zurück, sodass sie ganz in die Flüssigkeit getaucht, aber nicht von dem Stopfen verdeckt ist. Aspirieren Sie den gesamten Inhalt des Fläschchens in die Spritze.
- Vor dem Herausziehen der Nadel aus dem Fläschchen mit den HepaSphere Mikrosphären ziehen Sie, während Sie die Spritze senkrecht halten, den Kolben der Spritze vorsichtig nach unten, um etwaige im Nadelansatz befindliche Lösung zu entfernen.
- Tauschen Sie die Nadel durch eine Spritzenkappe aus, und schütteln Sie die Spritze mehrmals, um den Inhalt in der Spritze fein zu verteilen.
- Fügen Sie unmittelbar vor der Verwendung eine gleiche Menge nichtionisches Kontrastmittel zu der Spritze mit den Irinotecan beladenen HepaSphere Mikrosphären hinzu.

Hinweis: Lassen Sie die Lösung mit den rekonstituierten Mikrosphären und dem Irinotecan vor der Verwendung Raumtemperatur annehmen.

- Eine größere Menge nichtionisches Kontrastmittel kann zu einer Freisetzung von Irinotecan in den Überstand führen.

- Schütteln Sie die Spritze 2- oder 3-mal, und warten Sie 5 Minuten, bis die Homogenität der Lösung erreicht ist.
- Überprüfen Sie vor jeder Injektion, ob die Mikrosphären in Suspension sind. Falls nicht, schütteln Sie die Spritze mehrmals, um den Inhalt in der Spritze fein zu verteilen.
- Entfernen Sie den Überstand nicht.

ANWEISUNGEN ZUR ABGABE

- Beurteilen Sie das Gefäßnetz der Zielläsion, auf die die Behandlung abzielt, sorgfältig mithilfe von hochauflösender Bildgebung.

Hinweis: Vor Beginn der Embolisation unbedingt ermitteln, ob arteriovenöse Shunts vorhanden sind.

- Positionieren Sie mithilfe von Standardmethoden den Einführkatheter im Zielgefäß und bringen Sie die Katheterspritze so nahe wie möglich ans Embolisationsziel heran.
- Verwenden Sie eine Injektionsspritze mit maximal 3 ml für die Abgabe von unbeladenen oder mit Doxorubicin/Irinotecan beladenen HepaSphere Mikrosphären. Empfohlen wird die Verwendung einer 1-ml-Injektionsspritze.
- Aspirieren Sie die HepaSphere Mikrosphären-Mischung in die Injektionsspritze.
- Folgende zwei Methoden können für die gleichmäßige Aufteilung des Embolisats für die Injektion verwendet werden:
 - **Option 1:** Verbinden Sie einen Dreiwegehahn mit der Spritze mit den mit Doxorubicin/Irinotecan beladenen HepaSphere Mikrosphären und dem Infusionsmikrokatheter, und verwenden Sie eine 1-ml-Spritze für die Injektion durch den geöffneten Anschluss des Dreiwegehahns.
 - **Option 2:** Aufeinander folgende Aliquoten der mit Doxorubicin/Irinotecan beladenen oder unbeladenen HepaSphere Mikrosphären können über einen Dreiwegehahn, der nicht mit dem Infusionskatheter verbunden ist, aus der Spritze in eine 1-ml-Injektionsspritze gezogen werden. Jede 1-ml-Spritze mit einer der Aliquoten kann unabhängig mit dem Infusionsmikrokatheter verbunden und injiziert werden.
- Schwenken Sie die Spritze mehrmals um, um die homogene Suspension der HepaSphere Mikrosphären-Mischung aufrechtzuerhalten.
- Injizieren Sie unter kontinuierlicher fluoroskopischer Führung das Aliquot der HepaSphere Mikrosphären langsam, sanft, pulsierend über eine Zeitspanne von ca. 1 Minute pro ml Mikrosphären-Lösung. Injizieren Sie stets unter Freiflussbedingungen und achten Sie auf Rückfluss.

Hinweis: Ein Rückfluss von Embolisatkügelchen kann eine sofortige Ischämie von Nichtzielgewebe und -gefäßen auslösen.

- Kommt es während der Abgabe der mit Doxorubicin/Irinotecan beladenen HepaSphere Mikrosphären zu einer Stauung im zuführenden Gefäßstiel, warten Sie mindestens 5 Minuten, und erstellen Sie nach einer vollen 5-minütigen Pause ein selektives Angiogramm, um zu überprüfen, dass der antegrade Fluss

- aufgehört hat.
- Ist der antegrade Fluss nicht zum Stillstand gekommen, fahren Sie mit der Infusion unter fluoroskopischer Beobachtung fort, bis die gewünschte Devaskularisation erreicht ist.
- Nach Abschluss der HepaSphere Mikrosphären-Infusion entfernen Sie den Katheter unter Aufrechterhaltung einer leichten Aspiration, um die Ablösung etwaiger noch im Katheterlumen vorhandener HepaSphere Mikrosphären zu verhindern. Entsorgen Sie den Katheter nach dem Entfernen, und verwenden Sie ihn nicht wieder.
- Entsorgen Sie geöffnete Fläschchen oder nicht verwendete HepaSphere Mikrosphären.

VORSICHT

Falls während der Injektion der Katheter verstopft oder während der Infusion ein signifikanter Widerstand auftritt, versuchen Sie nicht, den Katheter mit übermäßigem Druck zu spülen, da es zu einem Rückfluss von Embolisat kommen könnte, was zu ungezielter Embolisation führt. Entfernen Sie den Katheter unter leichtem Ansaugdruck, und entsorgen Sie ihn.

AUFBEWAHRUNG, LAGERUNG UND ENTSORGUNG

- HepaSphere Mikrosphären müssen bei Raumtemperatur an einem trockenen, dunklen Ort in den Original-Fläschchen und -Verpackungen gelagert werden.
- Verwendung nur bis zum auf dem Etikett angegebenen Datum.

- Nicht erneut sterilisieren
- Nach Abschluss des Rekonstitutionsverfahrens muss die HepaSphere Mikrosphären-Lösung, falls sie nicht sofort verwendet wird, bei einer Temperatur von 2 bis 8 °C gelagert und innerhalb von 24 Stunden verbraucht werden. Bewahren Sie die HepaSphere Mikrosphären nicht nach Hinzufügung eines Kontrastmittels auf.

Hinweis: HepaSphere Mikrosphären, die mit Doxorubicin HCl beladen und nicht mit einem Kontrastmittel vermischt wurden, behalten bei einer Lagertemperatur von 2 bis 8 °C ihre physische und chemische Stabilität über 15 Tage bei.

- Nach Gebrauch müssen HepaSphere Mikrosphären über den für kontaminierte Abfälle vorgesehenen Kreislauf des Krankenhauses entsorgt werden.

INFORMATIONEN ZUR PATIENTENBERATUNG

- Die Patienten müssen vor der Embolisation darüber informiert werden, wer für ihre Versorgung nach der Embolisation zuständig ist und wen sie bei einem Notfall nach der Embolisation kontaktieren sollten.
- Embolisationspatienten müssen über den potenziellen Nutzen, die Risiken und die unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der Embolisation informiert werden. Insbesondere müssen Patienten sich bewusst sein, dass eine gewisse Wahrscheinlichkeit besteht, dass sich ihre Symptome nach der Embolisation nicht bessern.

Kügelchengröße des trockenen Produkts (µm)	Farbkodierung (Umrandung auf dem Etikett)	Menge von Mikrosphären (mg)	Referenz
20–40	Grau	25 50	V 125 HS V 150 HS
30–60	Orange	25 50	V 225 HS V 250 HS
50–100	Gelb	25 50	V 325 HS V 350 HS
100–150	Blau	25 50	V 525 HS V 550 HS
150–200	Rot	25 50	V 725 HS V 750 HS

Hinweis: HepaSphere Mikrosphären der Größe 20–40 µm (Kügelchengröße des trockenen Produkts) werden unter zwei Namen vermarktet: HepaSphere Mikrosphären und HepaSphere Q2 Mikrosphären.

INFORMATIONEN AUF DER VERPACKUNG

	Hersteller
	Herstellungsdatum: JJJJ-MM-TT
	Verwendbar bis: JJJJ-MM-TT

	Losnummer
	Katalognummer
	Nicht erneut sterilisieren
	Bei beschädigter Verpackung nicht verwenden; Gebrauchsanweisung beachten
	Vor Sonnenlicht schützen
	Trocken lagern
	Nur für den einmaligen Gebrauch
	Vorsicht
	Nicht pyrogen
	Durch Bestrahlung sterilisiert
	Medizinprodukt
	Einmalige Produktkennung
	Einfaches Sterilbarrieresystem mit innerer Schutzverpackung
	Gebrauchsanweisung beachten
	Patienten-Identifikation
	Gesundheitszentrum oder Arzt
	Datum
	Informationswebsite für Patienten
	CE-Kennzeichnung – Kennung der benannten Stelle: 0459
	Größe der Mikrosphären im Trockenzustand/Größe der hydratisierten Mikrosphären

Innerhalb der Europäischen Union – Jegliches schwerwiegende Vorkommnis, das im Zusammenhang mit dem Produkt aufgetreten ist, muss dem Hersteller und der zuständigen Behörde des jeweiligen Mitgliedstaats gemeldet werden.

HepaSphere™

Microesferas

INSTRUCCIONES DE USO

USO PREVISTO

Las microesferas HepaSphere™ están diseñadas para su uso en la embolización de vasos sanguíneos.

INDICACIONES DE USO

Las microesferas HepaSphere™ están indicadas para su uso con o sin la administración de doxorubicina HCl para fines terapéuticos o preoperatorios en los siguientes procedimientos:

- Embolización de carcinoma hepatocelular
- Embolización de metástasis al hígado.

Las microesferas HepaSphere cargadas con irinotecán están indicadas para su uso en:

- Embolización de cáncer colorrectal metastásico (mCRC) al hígado.

DESCRIPCIÓN

Las microesferas HepaSphere forman parte de una familia de agentes embólicos basados en tecnologías patentadas. Las microesferas HepaSphere son microesferas biocompatibles, hidrófilas, no reabsorbibles, expandibles y conformables. Las microesferas HepaSphere se expanden en contacto con soluciones acuosas. Las microesferas HepaSphere pueden utilizarse blandas (sin medicamentos) o pueden cargarse con doxorubicina HCl o irinotecán. Están disponibles en distintos tamaños.

Seco (µm)	20-40	30-60	50-100	100-150	150-200
-----------	-------	-------	--------	---------	---------

Las microesferas HepaSphere están compuestas de 100 % alcohol polivinílico-co-acrilato sódico.

TABLA DE MATERIALES DE DISPOSITIVOS IMPLANTABLES

Material	Tiempo de exposición	Nivel de exposición del paciente (para un frasco)
Alcohol polivinílico-co-acrilato sódico	A largo plazo (>30 días)	25 mg o 50 mg

EMPAQUE DEL DISPOSITIVO

Las microesferas HepaSphere están contenidas en un frasco estéril de 10 ml, con tapa ajustada, envasado en una bolsa hermética. Contenido: 25 mg o 50 mg de microesferas HepaSphere secas por frasco, para su reconstitución antes de su uso.

RENDIMIENTO CLÍNICO

Las microesferas HepaSphere están diseñadas

para la embolización controlada y selectiva. Las microesferas HepaSphere son implantes de largo plazo no reabsorbibles que brindan una embolización permanente. Las microesferas HepaSphere son microesferas conformables y expandibles que adaptan su morfología a la del vaso a tratar, lo que permite una oclusión total del flujo sanguíneo. La privación de irrigación sanguínea al tumor ocasiona la necrosis de este. Las microesferas HepaSphere se pueden cargar con doxorubicina HCl o irinotecán, y son capaces de brindar un suministro continuo del fármaco localmente en el sitio de la embolización. Gracias a su gran conformabilidad, las microesferas HepaSphere ofrecen un contacto óptimo entre la superficie de las microesferas y la pared del vaso, lo que permite la difusión del medicamento hacia el tumor.

BENEFICIOS CLÍNICOS

La embolización con Microesferas HepaSphere es un tratamiento mínimamente invasivo y eficaz para:

- Retrasar el progreso de la enfermedad y aumentar la supervivencia de pacientes con carcinoma hepatocelular y metástasis en el hígado
- Retrasar el progreso de la enfermedad y aumentar la supervivencia de pacientes con cáncer colorrectal con metástasis en el hígado

Para obtener una copia de la versión actual del European Summary of Safety and Clinical Performance (SSCP, Resumen Europeo de Seguridad y Rendimiento Clínico), visite la base de datos europea de dispositivos médicos (Eudamed), que está vinculada al registro UDI-DI básico.

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>.

UDI-DI básico: 088445048755E9.

Como alternativa, descargue una copia del SSCP en: <https://www.merit.com/sscp/>

IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA

Las microesferas HepaSphere están compuestas de un copolímero acrílico y son compatibles con la obtención de imágenes por resonancia magnética (IRM).

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes intolerantes a los procedimientos de oclusión vascular
- Anatomía vascular o circulación sanguínea que impidan la correcta colocación del catéter o la inyección embólica
- Presencia o indicios de vasoespasmio
- Presencia o posibilidad de inicio de hemorragia
- Presencia de enfermedad ateromatosa importante
- Presencia de vasos ramificantes colaterales que puedan poner en peligro los territorios normales durante la embolización

- Shunts arteriovenosos de flujo elevado o fístula con diámetro luminal superior al tamaño seleccionado de microesferas HepaSphere
- Resistencia vascular periférica a las arterias de alimentación que impida el paso de las microesferas HepaSphere a la lesión
- No utilizar en la vasculatura pulmonar o coronaria ni en la vasculatura del sistema nervioso central
- Sensibilidad conocida al alcohol polivinílico-co-acrilato sódico

ADVERTENCIAS

- El tamaño de las microesferas HepaSphere debe elegirse tras estudiar el aspecto angiográfico arteriovenoso. El tamaño de las microesferas HepaSphere debe elegirse según el tamaño del vaso que alimenta el vaso diana y para impedir el paso desde cualquier arteria a la vena.
- Algunas de las microesferas HepaSphere pueden estar ligeramente fuera de rango, de modo que el médico debe asegurarse de seleccionar cuidadosamente el tamaño de las microesferas HepaSphere según el tamaño de los vasos diana en el nivel deseado de oclusión en la vasculatura y después de considerar el aspecto angiográfico arteriovenoso.
- Debido a las significativas complicaciones de una embolización errónea, debe aplicarse extrema prudencia en todos los procedimientos que implican la circulación extracraneal que abarca la cabeza y el cuello, y el médico debe evaluar con cuidado los posibles beneficios de utilizar la embolización en comparación con los riesgos y posibles complicaciones del procedimiento. Estas complicaciones pueden incluir ceguera, pérdida de la audición, pérdida del olfato, parálisis y muerte.
- Pueden ocurrir lesiones graves en la piel del paciente provocadas por la radiación debido a los extensos períodos de exposición fluoroscópica, grandes dimensiones del paciente, proyecciones de rayos X angulares y varias series de grabación de imágenes o radiografías. Consulte el protocolo clínico de su centro para asegurarse de que se aplique la dosis de radiación correcta para cada tipo específico de procedimiento realizado.
- Las lesiones causadas por la radiación pueden aparecer con retraso. Debe advertirse a los pacientes sobre los efectos potenciales de la radiación, cuáles son los síntomas que deben vigilar y con quién deben contactarse si aparecen esos síntomas.
- Las microesferas HepaSphere NO DEBEN reconstituirse en agua estéril para inyección. La reconstitución en agua estéril produce una gran expansión que dificulta mucho la inyección de las microesferas HepaSphere o

que puede impedir su inyección.

- No reconstituir las microesferas HepaSphere con Lipiodol/Etiolodol.
- Prestar especial atención a los signos de embolización errónea. Durante la inyección, se debe supervisar atentamente los signos vitales de la paciente, incluida la SaO₂ (p. ej., la hipoxia, los cambios en el SNC). Considerar la interrupción del procedimiento, investigar un posible shunt o aumentar el tamaño de las microesferas si se detectan signos de embolización errónea o si el paciente presenta síntomas.
- Analizar la posibilidad de aumentar el tamaño de las microesferas si no aparece rápidamente evidencia angiográfica de embolización durante la inyección de las microesferas.

Advertencias sobre el uso de microesferas pequeñas:

- Debe prestarse especial atención siempre que se contemple el uso de agentes embólicos de un diámetro menor que la capacidad de resolución del equipo de imágenes. La presencia de anastomosis arteriovenosas, vasos ramificados hacia fuera del área diana o vasos emergentes no evidentes antes de la embolización puede derivar en una embolización de regiones no diana y complicaciones graves.
- Las microesferas de tamaño inferior a 100 micras tienen más probabilidad de interrumpir la circulación al tejido distal. Existe una mayor probabilidad de lesión isquémica con el uso de microesferas de tamaño más pequeño y deben considerarse las consecuencias de esta lesión antes de la embolización. Las posibles consecuencias incluyen edema, necrosis, parálisis, absceso y síndrome post-embolización más intenso.
- El edema post-embolización podría provocar isquemia en el tejido adyacente al área objetivo. Deben tomarse precauciones para evitar la isquemia de tejido no tolerante y no deseado, como es el caso del tejido nervioso.

PRECAUCIONES

Las microesferas HepaSphere solo deben ser utilizadas por médicos especialistas capacitados en procedimientos de embolización vascular. Debe seleccionarse cuidadosamente el tamaño y la cantidad de microesferas según la lesión que se va a tratar y de la posible presencia de shunts. El médico es el único que puede decidir el momento más apropiado para interrumpir la inyección de microesferas HepaSphere.

No utilice el producto si el frasco, la tapa o la bolsa se encuentran deteriorados.

Para uso en un paciente - contenido

suministrado estéril - Nunca vuelva a usar, procesar o esterilizar el contenido de un frasco que haya sido abierto. Si vuelve a usar, procesar o esterilizar el contenido, esto

puede afectar la integridad estructural del dispositivo o provocar su falla, lo que a su vez podría provocar lesiones, enfermedades o la muerte del paciente. Si vuelve a usar, procesar o esterilizar el contenido, puede haber riesgo de contaminación del dispositivo o de provocar infecciones o infecciones cruzadas en el paciente, como, entre otras, transmisión de enfermedades contagiosas de un paciente a otro. La contaminación del dispositivo puede causar lesiones, enfermedades o la muerte del paciente. Todos los procedimientos deben efectuarse siguiendo la técnica aséptica aceptada.

Las microesferas HepaSphere NO DEBEN utilizarse en su estado seco original. Deben reconstituirse antes de su uso.

Las microesferas HepaSphere se expanden en la solución acuosa. La magnitud de la expansión depende de la concentración iónica de la solución. Consulte la sección «COMPORTAMIENTO DE EXPANSIÓN».

Las microesferas HepaSphere son comprimibles y se pueden inyectar fácilmente a través de microcatéteres. No obstante, la inyección de las microesferas HepaSphere antes de su expansión completa puede hacer que no alcancen el objetivo de embolización previsto, ocasionando la posible embolización de una zona de tejido más amplia.

Nota: La concentración máxima recomendada de doxorrubicina HCl es 5 mg/ml. Las concentraciones de doxorrubicina HCl por sobre 5 mg/ml aumentan sustancialmente la viscosidad de la solución y dificultan el manejo de las microesferas HepaSphere. La concentración máxima recomendada de irinotecán es 20 mg/ml.

Los pacientes con alergias conocidas a los medios de contraste no iónicos pueden necesitar corticosteroides antes de la embolización. Pueden ser necesarias evaluaciones o precauciones adicionales en la administración de cuidados perioperatorios a pacientes con las siguientes afecciones:

- Diátesis hemorrágica o estado de hipercoagulación
- Inmunodeficiencia

Nota: Si está cargando las microesferas HepaSphere con doxorrubicina HCl o irinotecán, consulte las instrucciones de uso del fármaco correspondiente para obtener información sobre contraindicaciones, advertencias, precauciones, posibles complicaciones, dosis y gestión del paciente antes de su uso.

POSIBLES COMPLICACIONES

La embolización vascular es un procedimiento de alto riesgo. Pueden producirse complicaciones en cualquier momento durante o después del procedimiento, incluidas, entre otras, las siguientes

- Síndrome post-embolización (como náusea,

vómito, dolor, fiebre)

- Fatiga y pérdida del apetito
- Hipertensión
- Trastornos o insuficiencia hepáticos (incluidas anomalías de las enzimas hepáticas y ascitis)
- Complicaciones relacionadas con el cateterismo (por ejemplo, hematoma en el punto de introducción, formación de coágulos en la punta del catéter y consiguiente desplazamiento, y lesiones nerviosas y/o circulatorias que pueden dar lugar a lesiones en las piernas)
- Rotura vascular o de la lesión y hemorragia
- Vasoespasmo
- Recanalización
- Reacción alérgica a los medicamentos (p. ej. a los analgésicos).
- Reacción alérgica a los medios de contraste no iónicos o al material embólico
- Reflujo o paso no deseado de las microesferas HepaSphere a las arterias normales adyacentes a la lesión objetivo o a través de la lesión a otras arterias o lechos arteriales, como la arteria carótida interna o la circulación pulmonar o coronaria
- Embolia pulmonar debida a shunts arteriovenosos
- Derrame pleural
- Isquemia en una localización no deseada, que incluye apoplejía isquémica, infarto cerebrovascular (incluso infarto de miocardio) y necrosis de tejidos
- Oclusión del lecho capilar y daño tisular (colecistitis, colangitis, pancreatitis)
- Parálisis a causa de una embolización no dirigida o lesión isquémica por edema de los tejidos adyacentes
- Ceguera, pérdida auditiva y pérdida del olfato
- Reacciones a cuerpos extraños con necesidad de intervención médica
- Infección con necesidad de intervención médica (incluso absceso hepático)
- Muerte
- Información adicional disponible en la sección Advertencias

COMPORTAMIENTO DE EXPANSIÓN

Las microesferas HepaSphere se expanden durante su reconstitución con una solución acuosa de NaCl al 0,9 % y medios de contraste no iónicos. Cuando se hidratan al 100 % en solución acuosa de NaCl al 0,9 % o en 50 % de medio de contraste no iónico y 50 % de solución acuosa de NaCl al 0,9 %, las microesferas HepaSphere se expanden aproximadamente 4 veces su diámetro original seco en alrededor de 10 minutos. Por ejemplo, las microesferas HepaSphere con un diámetro de aproximadamente 50-100 micras en estado seco se expandirán hasta aproximadamente 200-400 micras durante la reconstitución, como se recomienda a continuación. Debido a la variabilidad inherente al proceso de expansión,

algunas microesferas HepaSphere estarán ligeramente fuera de este rango después de la reconstitución, de modo que el médico debe asegurarse de seleccionar cuidadosamente el tamaño de las microesferas HepaSphere según el tamaño de los vasos diana en el nivel deseado de oclusión en la vasculatura y según el carácter de la solución acuosa.

Nota: Para expandirse correctamente, las microesferas HepaSphere tienen que exponerse a un mínimo de solución de 10 ml en el caso de la doxorubicina HCl o solución salina, o a un mínimo de 5 ml en el caso del irinotecán. La magnitud de la expansión cuando se cargan con doxorubicina HCl depende de la cantidad de fármaco con la cual se ha cargado el producto. Las microesferas HepaSphere sufren una disminución de tamaño de aproximadamente el 20 % cuando se cargan con doxorubicina HCl en comparación con el tamaño en una solución acuosa pura de NaCl al 0,9 % y de aproximadamente el 30 % cuando se cargan con irinotecán.

COMPATIBILIDAD DEL CATÉTER

Las microesferas HepaSphere se pueden inyectar con un microcatéter que cumpla las siguientes especificaciones:

Seco (µm)	Rango de tamaño aproximado reconstituido (µm)	Tamaño del catéter DI (pulg.)
20-40	80-160	≥0,020
30-60	120-240	≥0,021
50-100	200-400	≥0,021
100-150	400-600	≥0,024
150-200	600-800	≥0,027

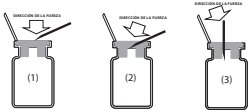
INSTRUCCIONES DE USO

Las microesferas HepaSphere deben reconstituirse de acuerdo con las siguientes instrucciones de la OPCIÓN 1, OPCIÓN 2 u OPCIÓN 3 antes de posicionar el catéter.

- Seleccione cuidadosamente el tamaño de las microesferas HepaSphere según el tamaño de los vasos diana en el nivel deseado de oclusión en la vasculatura y según el carácter de la solución acuosa. Consulte el apartado «COMPORTAMIENTO DE EXPANSIÓN».
- Asegúrese de la compatibilidad de las microesferas HepaSphere con el tamaño previsto del catéter que se va a utilizar. Consulte la tabla anterior.
- Examine el envase para comprobar que este se encuentre intacto. La superficie externa del frasco es estéril.
- De acuerdo con técnica aséptica, abra la película despegable comenzando por la punta, y despegue la película

completamente hasta la base. Incline suavemente el frasco estéril sobre el campo estéril, evitando el contacto con las partes previamente selladas.

- Puede haber microesferas HepaSphere presentes fuera del frasco. Por lo tanto, el frasco se debe manipular de forma aséptica lejos del campo estéril principal.
- Para evitar la extracción del tapón de goma, introduzca la aguja de inyección como sigue:
 1. Sujete la aguja de manera que el bisel mire hacia arriba y coloque la punta diagonalmente en el emplazamiento de inserción. Presione la punta contra el centro del emplazamiento de inserción.
 2. Aplique una leve fuerza sobre la aguja en dirección contraria al bisel para facilitar la entrada de la aguja en el emplazamiento de inserción hasta que la sección final de la aguja ya no sea visible. Tenga cuidado de no raspar la superficie superior del tapón de goma con la sección final de la punta de la aguja.
 3. Siga aplicando una leve fuerza a la aguja en dirección contraria al bisel e introduzca lentamente la aguja en el tapón de goma en sentido vertical.



4. Después de la preparación, examine con detenimiento la solución para determinar si hay alguna impureza de goma. Si la solución parece estar contaminada, no la utilice.

Nota: Se recomienda utilizar un punzón ventilado o agujas con punta roma.

LAS MICROESFERAS HEPASPHERE PUEDEN UTILIZARSE CON O SIN CARGA DE DOXORRUBICINA HCl O IRINOTECÁN.

OPCIÓN 1: PREPARACIÓN PARA EMBOLIZACIÓN SIN MEDICAMENTO (BLANDA)

El tiempo de reconstitución aproximado cuando se las usa sin cargar ningún medicamento es de 10 min.

- Llene una jeringa con 10 ml de solución acuosa de NaCl al 0,9 %. Instale en la jeringa una aguja con un diámetro de calibre 20 o superior.
- Para garantizar la reconstitución correcta de las microesferas HepaSphere, sujete el frasco en posición horizontal con la punta de los dedos y haga rodar el frasco varias veces. De este modo, el contenido seco del frasco se trasladará a la pared lateral.

Nota: Tire solo de la lengüeta de la tapa; no retire el anillo de ajuste ni el tapón del frasco.

- Introduzca con cuidado la aguja de la jeringa en el tapón del frasco. Siga haciendo girar el frasco con la punta de los dedos e inyecte la cantidad total (10 ml) del medio de reconstitución en el interior del frasco; a continuación, coloque el frasco en posición vertical y retire con cuidado la jeringa con la aguja conectada.

Nota: El frasco está cerrado herméticamente.

Si la aspiración del contenido de la jeringa al interior del frasco no se realiza automáticamente, aspire cuidadosamente el aire del frasco al interior de la jeringa de forma manual antes de inyectar el líquido de reconstitución.

Pueden utilizarse las técnicas adecuadas de aspiración y/o expulsión autorizadas por el centro sanitario para facilitar la inyección del medio de reconstitución en el frasco. Si la aspiración del aire del frasco se realiza antes de la reconstitución, tenga precaución de no extraer las esferas del interior del frasco.

- Para conseguir una reconstitución homogénea de las microesferas HepaSphere, agite el frasco hacia adelante y hacia atrás, de manera que el líquido entre en contacto con el tapón de 5 a 10 veces.
- Espere como mínimo 10 minutos para permitir la reconstitución y la expansión completas de las microesferas HepaSphere.
- Utilice una jeringa de 30 ml y una aguja de calibre 20 o superior para aspirar el contenido del frasco. Gire el frasco para situarlo en posición vertical con la base del frasco hacia arriba. Tire de la aguja de manera que esta quede sumergida en el líquido, pero no ocluida por el tapón. Aspire suavemente el contenido completo del frasco al interior de la jeringa.
- Se deben añadir 10 ml medio de contraste no iónico a la jeringa que contiene las microesferas HepaSphere para la visualización bajo fluoroscopia.

Nota: Si se ha aspirado previamente el aire del frasco, una inyección suave de aire por medio de la jeringa antes de aspirar el contenido del frasco facilitará la aspiración del contenido del frasco al interior de la jeringa. Si no se extrae todo el contenido, introduzca un volumen de aire adicional y repita el proceso de aspiración. Es posible añadir una cantidad adicional de medio de contraste no iónico o de solución acuosa de NaCl al 0,9 % dentro de la jeringa con el fin de conseguir una mayor dispersión de las microesferas.

Nota: Las microesferas HepaSphere, reconstituidas como se ha indicado antes, pueden utilizarse en presencia de agentes quimioterapéuticos, tales como cisplatino, epirubicina, doxorubicina HCl, fluorouracilo, irinotecán y mitomicina después de su hidratación.

Sin embargo, para la administración farmacológica, las microesferas HepaSphere están indicadas solo para ser utilizadas con doxorubicina HCl (véase la Opción 2 a continuación) o con irinotecán (véase la Opción 3 a continuación).

OPCIÓN 2: PREPARACIÓN PARA EMBOLIZACIÓN CARGADA CON DOXORRUBICINA HCl

ADVERTENCIA: Las formulaciones liposomales de doxorubicina HCl no son adecuadas para ser cargadas en las microesferas HepaSphere.

Nota: Permita que la doxorubicina líquida se adapte a la temperatura ambiente antes de usarla.

La doxorubicina HCl liofilizada debe ser reconstituida en una solución de NaCl al 0,9 %. Como orientación general, la carga de doxorubicina HCl liofilizada disuelta en solución de NaCl al 0,9 % en microesferas HepaSphere tomará una hora. Las microesferas HepaSphere no deben utilizarse antes de que se hayan hidratado y expandido por completo. La cinética de carga de doxorubicina HCl predisuelta puede variar de acuerdo a la concentración y al pH de la solución.

- Elegir la dosis apropiada de doxorubicina HCl para cargar en las microesferas HepaSphere.

Nota: Es posible cargar una dosis máxima de 75 mg de doxorubicina HCl en microesferas HepaSphere de 25 mg. Disuelva la dosis deseada de doxorubicina HCl liofilizada en 20 ml de solución para inyección de NaCl al 0,9 %.

NUNCA USAR AGUA PURA

Nota: La concentración máxima recomendada de doxorubicina HCl es 5 mg/ml. Las concentraciones de doxorubicina HCl por sobre 5 mg/ml aumentan sustancialmente la viscosidad de la solución y dificultan el manejo de las microesferas HepaSphere.

- Aspire los 20 ml de la solución de doxorubicina HCl en dos jeringas separadas de 30 ml. Cada jeringa de 30 ml debe contener 10 ml de solución de doxorubicina HCl.
- Instale en una de las jeringas de 30 ml que contiene 10 ml de la solución de doxorubicina HCl una aguja con un diámetro de calibre 20 o superior.
- Para garantizar la reconstitución correcta de las microesferas HepaSphere, sujete el frasco de microesferas HepaSphere en posición horizontal con la punta de los dedos y haga rodar el frasco varias veces. De este modo, el contenido seco del frasco se

trasladará a la pared lateral.

- Nota: Tire solo de la lengüeta de la tapa; no retire el anillo de ajuste ni el tapón del frasco.
- Introduzca con cuidado la aguja de una de las jeringas de 30 ml que contiene 10 ml de solución de doxorubicina HCl en el tapón del frasco. Siga haciendo girar el frasco con la punta de los dedos e inyecte la cantidad total de 10 ml de solución de doxorubicina HCl en el interior del frasco.
- Coloque el frasco de microesferas HepaSphere en posición vertical. Retire con cuidado la jeringa con la aguja conectada y deje reposar el frasco 10 minutos a fin de hidratar por completo las esferas.
- Durante el período de hidratación de 10 minutos, agite el frasco de microesferas HepaSphere hacia delante y hacia atrás repetidas veces, de manera que el líquido entre en contacto con el tapón gris. Repita este proceso cada 2 o 3 minutos para conseguir una reconstitución homogénea de las microesferas HepaSphere.

Nota: El frasco está cerrado herméticamente. Si la aspiración del contenido de la jeringa al interior del frasco no se realiza automáticamente, aspire cuidadosamente el aire del frasco al interior de la jeringa de forma manual antes de inyectar el líquido de reconstitución. Pueden utilizarse las técnicas adecuadas de aspiración y/o expulsión autorizadas por el centro sanitario para facilitar la inyección de los medios de reconstitución en el frasco. Si la aspiración del aire del frasco se realiza antes de la reconstitución, tenga precaución de no extraer las esferas del interior del frasco.

- Después del período de hidratación de 10 minutos, instale una aguja de calibre 20 o superior en la segunda jeringa de 30 ml que contiene los restantes 10 ml de solución de doxorubicina HCl e insértela en el frasco de microesferas HepaSphere. Aspire el contenido del frasco de microesferas HepaSphere dentro de la jeringa de 30 ml que contiene los 10 ml restantes de solución de doxorubicina HCl. Gire el frasco para situarlo en posición vertical con la base del frasco hacia arriba. Tire de la aguja de manera que esta quede sumergida en el líquido, pero no ocluida por el tapón. Aspire suavemente el contenido completo del frasco al interior de la jeringa.

Nota: si aún hay demasiadas esferas adheridas a la pared del frasco, enjuáguelo con 2 o 3 ml de solución salina y vuelva a aspirar con la jeringa que contiene las microesferas HepaSphere.

- Antes de retirar la aguja del frasco de microesferas HepaSphere, y mientras sujeta la jeringa en posición vertical, tire con suavidad del émbolo de la jeringa

hacia abajo para retirar cualquier resto de solución que pueda quedar en la cánula de la jeringa.

- Vuelva a colocar una tapa de jeringa en la aguja y agite hacia adelante y hacia atrás varias veces la jeringa para dispersar su contenido en el interior.
- Espere un mínimo de 60 minutos para permitir que las microesferas HepaSphere carguen la doxorubicina HCl. Durante los 60 minutos, la jeringa se debe agitar cada 10 a 15 minutos para optimizar la distribución del fármaco en las esferas.
- Después de 60 minutos, deje reposar la jeringa para que se depositen las esferas. Purgue todo el sobrenadante y deséchelo según las normas aprobadas del centro sanitario.
- Añada un mínimo de 20 ml de medio de contraste no iónico a la jeringa de 30 ml que contiene las microesferas HepaSphere cargadas con doxorubicina HCl. Sin embargo, se puede proporcionar un volumen de solución mayor para un mejor control durante la embolización. Agite la jeringa 2 o 3 veces y espere 5 minutos hasta que se obtenga una solución homogénea.

Nota: Permita que la solución de esferas reconstituidas con doxorubicina se adapte a la temperatura ambiente antes de usarla.

- Antes de cualquier inyección, compruebe que las esferas estén en suspensión; si no es así, agite la jeringa hacia delante y hacia atrás para dispersar el contenido en el interior.

OPCIÓN 3: PREPARACIÓN PARA EMBOLIZACIÓN CARGADA CON IRINOTECÁN

El uso de microesferas HepaSphere cargadas con irinotecán solo se aplica a los tamaños de 20-40 µm, 30-60 µm y 50-100 µm.

Como orientación general, la carga de irinotecán en microesferas HepaSphere tomará 30 minutos. Las microesferas HepaSphere no deben utilizarse antes de que se hayan hidratado y expandido por completo.

- Elija la dosis apropiada de solución de irinotecán para cargarla en las microesferas HepaSphere. Es posible cargar una dosis máxima de 100 mg de irinotecán en microesferas HepaSphere de 25 mg. Por lo general, la solución de irinotecán está disponible en una concentración de 20 mg/ml.

Nota: Espere a que el irinotecán se adapte a temperatura ambiente antes de usarlo.

- Aspire el irinotecán en la jeringa que tiene instalada una aguja con un diámetro de calibre 20 o superior.

- Para garantizar la reconstitución correcta de las microesferas HepaSphere, sujete el frasco de microesferas HepaSphere en posición horizontal con la punta de los dedos y haga rodar el frasco varias veces. De este modo, el contenido seco del frasco se trasladará a la pared lateral.

Nota: Tire solo de la lengüeta de la tapa; no retire el anillo de ajuste ni el tapón del frasco.

- Introduzca con cuidado la aguja de la jeringa que contiene la solución de irinotecán en el tapón del frasco. Siga haciendo girar el frasco con la punta de los dedos e inyecte la solución de irinotecán en el interior del frasco.
- Coloque el frasco de microesferas HepaSphere en posición vertical. Retire con cuidado la jeringa con la aguja conectada y deje reposar el frasco 30 minutos a fin de hidratar por completo las esferas.
- Durante esos 30 minutos, agite el frasco de microesferas HepaSphere hacia delante y hacia atrás repetidas veces, de manera que el líquido entre en contacto con el tapón gris. Repita este proceso cada 2 o 3 minutos para conseguir una reconstitución homogénea de las microesferas HepaSphere.

Nota: El frasco está cerrado herméticamente. Si la aspiración del contenido de la jeringa al interior del frasco no se realiza automáticamente, aspire cuidadosamente el aire del frasco al interior de la jeringa de forma manual antes de inyectar el líquido de reconstitución. Pueden utilizarse las técnicas adecuadas de aspiración o expulsión autorizadas por el centro sanitario para facilitar la inyección de los medios de reconstitución en el frasco. Si la aspiración del aire del frasco se realiza antes de la reconstitución, tenga precaución de no extraer las esferas del interior del frasco.

- Después del periodo de hidratación y carga de 30 minutos, instale una aguja de calibre 20 o superior en una jeringa con el tamaño adecuado e insértela en el frasco de microesferas HepaSphere. Aspire el contenido del frasco de microesferas HepaSphere dentro de la jeringa. Gire el frasco para situarlo en posición vertical con la base del frasco hacia arriba. Tire de la aguja de manera que esta quede sumergida en el líquido, pero no ocluida por el tapón. Aspire suavemente el contenido completo del frasco al interior de la jeringa.
- Antes de retirar la aguja del frasco de microesferas HepaSphere, y mientras sujeta la jeringa en posición vertical, tire con suavidad del émbolo de la jeringa hacia abajo para retirar cualquier resto de solución que pueda quedar en la cánula de la jeringa.
- Vuelva a colocar una tapa de jeringa en la

aguja y agite hacia adelante y hacia atrás varias veces la jeringa para dispersar su contenido en el interior.

- Añada un volumen equivalente de medio de contraste no iónico a la jeringa que contiene las microesferas HepaSphere cargadas con irinotecán inmediatamente antes de su uso.

Nota: Permita que la solución de esferas reconstituidas con irinotecán se adapte a la temperatura ambiente antes de usarla.

- Si se utiliza un mayor volumen de medio de contraste no iónico, esto podría provocar la liberación de irinotecán en el sobrenadante.
- Agite la jeringa 2 o 3 veces y espere 5 minutos hasta que se obtenga una solución homogénea.
- Antes de cualquier inyección, compruebe que las microesferas estén en suspensión. Si no es así, agite la jeringa hacia delante y hacia atrás para dispersar el contenido en el interior.
- No retire el sobrenadante.

INSTRUCCIONES DE ADMINISTRACIÓN

- Evalúe con cuidado la red vascular asociada con la lesión objetivo utilizando imágenes de alta resolución.

Nota: Es importante comprobar la ausencia de shunts arteriovenosos antes de comenzar la embolización.

- Utilice técnicas estándar para colocar el catéter de inyección dentro del vaso diana y la punta del catéter lo más cerca posible del objetivo de la embolización.
- Use una jeringa de inyección no superior a 3 ml para la administración de microesferas HepaSphere blandas o cargadas con doxorubicina/irinotecán. Se recomienda el uso de una jeringa de inyección de 1 ml.
- Aspire la mezcla de microesferas HepaSphere en la jeringa de inyección.
- Pueden utilizarse dos métodos para retirar una alícuota embólica para inyectar:
- **Opción 1:** Conecte una llave de paso de 3 vías a la jeringa que contiene las microesferas HepaSphere blandas o cargadas con doxorubicina/irinotecán y al microcatéter de perfusión, y utilice una jeringa de 1 ml para inyectar a través del puerto abierto de la llave de paso de 3 vías.
- **Opción 2:** Pueden extraerse alícuotas seriales de microesferas HepaSphere cargadas con doxorubicina/irinotecán/ blandas de la jeringa a la jeringa de 1 ml para inyectar a través de la llave de paso de 3 vías que no está unida al catéter de perfusión. La jeringa de 1 ml que contiene cada alícuota puede unirse en forma independiente al microcatéter de perfusión e inyectarse.
- Agite la jeringa hacia delante y hacia atrás

para mantener la suspensión homogénea de la mezcla de microesferas HepaSphere.

- Bajo guía fluoroscópica continua, inyecte la alícuota de microesferas HepaSphere de manera lenta, no forzada y por pulsos durante un período de tiempo de aproximadamente 1 minuto por ml de solución de microesferas. Inyectar siempre en condiciones de flujo sin obstáculos y controlar el reflujo.

Nota: El reflujo de las esferas embólicas puede inducir isquemia inmediata de los tejidos y vasos no deseados.

- Si se produce una estasis en el pedículo de alimentación mientras se administran las microesferas HepaSphere blandas o cargadas con doxorubicina/irinotecán, espere como mínimo 5 minutos y, a continuación, realice un angiograma selectivo; una vez transcurridos los 5 minutos completos, espere para verificar el cese del flujo anterógrado.
- Si el flujo anterógrado no se ha detenido, continúe la infusión bajo guía fluoroscópica hasta obtener la desvascularización deseada.
- Una vez concluida la infusión de las microesferas HepaSphere, retire el catéter manteniendo, al mismo tiempo, una ligera aspiración para evitar desplazar las microesferas HepaSphere residuales que puedan quedar en el lumen del catéter. Después de retirarlo, deseche el catéter y no vuelva a utilizarlo.
- Deseche cualquier frasco abierto o las microesferas HepaSphere no utilizadas.

PRECAUCIÓN

En caso de que el catéter resulte obstruido o se encuentre una resistencia importante a la infusión durante la inyección, no intente despejar el catéter con una presión excesiva, ya que el reflujo de material embólico puede originar una embolización en una localización no deseada. Retire el catéter aplicando una

ligera aspiración y deséchelo.

CONSERVACIÓN / ALMACENAMIENTO / ELIMINACIÓN

- Las microesferas HepaSphere deben almacenarse a temperatura ambiente en un lugar seco y oscuro en los frascos y envases de origen.
- Utilice el producto antes de la fecha indicada en las etiquetas.
- No volver a esterilizar
- Una vez finalizado el procedimiento de reconstitución, conservar la solución de microesferas HepaSphere a una temperatura de 2 °C a 8 °C y usar en 24 horas si no se la utiliza de inmediato. No almacenar las microesferas HepaSphere después de que se haya añadido el medio de contraste.

Nota: Se ha demostrado que las microesferas HepaSphere que han sido cargadas con doxorubicina HCl, cuando no se las ha mezclado con un medio de contraste, y cuando se las almacena de 2 a 8 °C, se mantienen física y químicamente estables durante 15 días.

- Tras su uso, las microesferas HepaSphere deben eliminarse según el procedimiento de residuos contaminantes para hospitales.

INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

- Antes de la embolización, los pacientes deben saber a ciencia cierta quién se encargará de los cuidados posoperatorios, y con quién deben comunicarse en caso de emergencia después de la embolización.
- Los pacientes que se sometan a la embolización deben comprender los posibles beneficios, riesgos y eventos adversos asociados a la embolización. En particular, los pacientes deben comprender que existen posibilidades de que los síntomas no mejoren tras la embolización.

Tamaño de los productos secos (µm)	Código de color (borde de las etiquetas)	Cantidad de microesferas (mg)	Referencia
20-40	Gris	25 50	V 125 HS V 150 HS
30-60	Naranja	25 50	V 225 HS V 250 HS
50-100	Amarillo	25 50	V 325 HS V 350 HS
100-150	Azul	25 50	V 525 HS V 550 HS
150-200	Rojo	25 50	V 725 HS V 750 HS

Nota: Las microesferas HepaSphere de 20-40 µm (tamaño del producto seco) se comercializan bajo dos nombres: Microesferas HepaSphere y microesferas HepaSphere Q2.

INFORMACIÓN EN EL ENVASE

	Fabricante
	Fecha de fabricación: AAAA-MM-DD
	Fecha de caducidad: AAAA-MM-DD
	Número de lote
	Número de catálogo
	No volver a esterilizar
	No se debe utilizar si el paquete está dañado. En ese caso, consulte las instrucciones de uso
	Mantener alejado de la luz solar
	Mantener seco
	Para un solo uso
	Precaución
	Apirógeno
	Esterilizado con radiación
	Dispositivo médico
	Identificador único del dispositivo
	Sistema de barrera estéril única con envase protector en el interior
	Consulte las instrucciones de uso
	Identificación del paciente
	Centro de salud o doctor
	Fecha
	Sitio web de información para el paciente
	Logotipo de la marca CE - Identificación del organismo notificado: 0459
	Tamaño de microesferas secas/Tamaño de microesferas hidratadas

En la Unión Europea, todo incidente grave que haya ocurrido en relación con el dispositivo debe informarse al fabricante y a la autoridad competente del estado miembro correspondiente.

HepaSphere™

Microesferas

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

UTILIZAÇÃO PREVISTA

As Microesferas HepaSphere™ destinam-se à utilização em embolização de vasos sanguíneos.

INDICAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

As Microesferas HepaSphere™ são indicadas para utilização com ou sem administração de cloridrato de doxorubicina para fins terapêuticos ou pré-operatórios nos seguintes procedimentos:

- Embolização de carcinoma hepatocelular
- Embolização de metástases no fígado.

As Microesferas HepaSphere carregadas com irinotecano são indicadas para utilização em:

- Embolização de cancro colorretal metastático (mCRC) no fígado.

DESCRIÇÃO

As Microesferas HepaSphere fazem parte de uma família de agentes embólicos baseados em tecnologias patenteadas. As Microesferas HepaSphere são microesferas biocompatíveis, hidrófilas, não reabsorvíveis, expansíveis e adaptáveis. As Microesferas HepaSphere incham quando expostas a soluções aquosas. As Microesferas HepaSphere podem ser usadas como brandas (sem fármacos) ou podem ser carregadas com cloridrato de doxorubicina ou irinotecano. Estão disponíveis numa variedade de dimensões.

Seco (µm)	20-40	30-60	50-100	100-150	150-200
-----------	-------	-------	--------	---------	---------

As Microesferas HepaSphere são constituídas por 100% de poli (álcool vinílico-co-acrilato de sódio).

TABELA DE MATERIAIS DO DISPOSITIVO IMPLANTÁVEL

Material	Duração da exposição	Nível de exposição do doente (para um frasco)
Poli(álcool vinílico-co-acrilato de sódio)	Longo prazo (> 30 dias)	25 mg ou 50 mg

EMBALAGEM DO DISPOSITIVO

As Microesferas HepaSphere são contidas num frasco esterilizado de 10 ml, com uma tampa pregueada, embalado numa bolsa selada. Conteúdo: 25 mg ou 50 mg de Microesferas HepaSphere secas por frasco para reconstituir antes de utilizar.

DESEMPENHO CLÍNICO

As Microesferas HepaSphere são concebidas para embolização dirigida e controlada. As Microesferas HepaSphere são implantes de longo prazo não reabsorvíveis que proporcionam uma embolização permanente. As Microesferas HepaSphere são microesferas adaptáveis e expansíveis que adaptam a sua morfologia ao vaso desejado, permitindo uma obstrução completa do fluxo sanguíneo. A privação de irrigação sanguínea ao tumor resulta em necrose tumoral. As Microesferas HepaSphere podem ser carregadas com cloridrato de doxorubicina ou irinotecano e são capazes de proporcionar localmente uma libertação sustida do fármaco no local de embolização. Devido à sua grande adaptabilidade, as Microesferas HepaSphere proporcionam um contacto ótimo entre a superfície da microesfera e a parede do vaso, permitindo a difusão do fármaco para o tumor.

BENEFÍCIOS CLÍNICOS

A embolização com as Microesferas HepaSphere é um tratamento minimamente invasivo que é eficaz para:

- Atrasar a progressão da doença e melhorar a sobrevida em doentes com carcinoma hepatocelular e metástases do fígado
- Atrasar a progressão da doença e melhorar a sobrevida em doentes com cancro colorretal metastático no fígado

Para obter uma cópia do atual resumo europeu da segurança e do desempenho clínico (SSCP) deste dispositivo, aceda à base de dados europeia sobre dispositivos médicos (Eudamed), que apresenta uma ligação à UDI-DI básica.

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>.

UDI-DI básica: 088445048755E9.

Em alternativa, faça a transferência de uma cópia do SSCP a partir de:

<https://www.merit.com/sscp/>

IMAGIOLOGIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

As Microesferas HepaSphere são constituídas por um copolímero acrílico e são compatíveis com imagiologia por ressonância magnética (IRM).

CONTRAINDICAÇÕES

- Doentes intolerantes a procedimentos de obstrução vascular
- Anatomia vascular ou fluxo de sangue que impedem a colocação correta do cateter ou a injeção embólica
- Presença ou suspeita de vasospasmo
- Presença ou provável desencadeamento de hemorragia
- Presença de doença ateromatosa severa.
- Presença de vias vasculares colaterais que podem colocar em perigo territórios

normais durante a embolização

- Shunts arteriovenosos de fluxo elevado ou fístulas com diâmetro luminal superior à dimensão selecionada das Microesferas HepaSphere
- Resistência vascular periférica às artérias de alimentação impedindo a passagem das Microesferas HepaSphere até à lesão
- Não utilizar na vascularização pulmonar, nem na vascularização do sistema nervoso central e coronário
- Conhecida sensibilidade a poli(álcool vinílico-co-acrilato de sódio)

ADVERTÊNCIAS

- A dimensão das Microesferas HepaSphere deverá ser escolhida após consideração do aspeto angiográfico arteriovenoso. A dimensão das Microesferas HepaSphere deverá ser selecionada quer para que se adequa à dimensão do vaso que alimenta o alvo quer para impedir a passagem da artéria para a veia.
- Algumas das Microesferas HepaSphere poderão estar ligeiramente fora do intervalo, como tal o médico deverá selecionar cuidadosamente a dimensão das Microesferas HepaSphere de acordo com a dimensão dos vasos alvo ao nível de oclusão desejado na vasculatura e depois considerar o aspeto angiográfico arteriovenoso.
- Devido às significativas complicações de uma embolização não direcionada, deverá ser tomado extremo cuidado com quaisquer procedimentos envolvendo a circulação extracraniana que englobem a cabeça e o pescoço, e o médico deverá considerar cuidadosamente os potenciais benefícios de utilizar embolização em relação aos riscos e potenciais complicações do procedimento. Estas complicações podem incluir cegueira, perda de audição, perda de olfato, paralisia e morte.
- O doente poderá sofrer lesões graves provocadas pela radiação sobre a pele devido a longos períodos de exposição fluoroscópica, ao facto de ser um doente de grandes dimensões, a projeções de raios-x em ângulo e de múltiplas obtenções de imagens ou radiografias. Consulte o protocolo clínico da instituição para assegurar a aplicação da dose de radiação correta para cada tipo específico de procedimento realizado.
- O surgimento de feridas por radiação ao doente poderá ser retardado. Os doentes deverão ser avisados dos potenciais efeitos da radiação, o que buscar e quem contactar caso ocorram sintomas.
- As Microesferas HepaSphere NÃO DEVERÃO ser reconstituídas em água esterilizada para injeção. A reconstituição em água esterilizada resulta num inchaço

extensivo que faz com que a injeção de Microesferas HepaSphere seja muito difícil ou até impossível.

- Não reconstitua Microesferas HepaSphere com Lipiodol / Etiodol.
- Preste particular atenção a sinais de uma embolização não direcionada. Durante a injeção, monitorize cuidadosamente os sinais vitais do doente, incluindo a SaO₂ (por ex., hipoxia, alterações no SNC). Considere terminar o procedimento, investigar possíveis shunts, ou aumento da dimensão das Microesferas caso ocorra qualquer sinal de embolização não direcionada ou se desenvolvam sintomas no doente.
- Considere aumentar o tamanho das Microesferas caso a prova angiográfica de embolização não pareça ser rapidamente evidente durante a injeção das Microesferas.

Advertências sobre a utilização de microesferas pequenas:

- Devem ponderar-se cuidadosamente o uso de agentes embólicos com um diâmetro inferior à capacidade de resolução do seu equipamento imagiológico. A presença de anastomoses arteriovenosas, ramificações de vasos que se afastem da área alvo ou vasos emergentes não evidentes antes da embolização, podem originar uma embolização mal direcionada e complicações graves.
- As microesferas menores que 100 micrómetros têm maior probabilidade de interromper a circulação para o tecido distal. O maior potencial para lesões isquémicas resulta da utilização de microesferas de tamanho mais pequeno e deve ser dada atenção à consequência desta lesão antes da embolização. Potenciais consequências incluem inchaço, necrose, paralisia, abscesso e/ou forte síndrome pós-embolização.
- O inchaço pós-embolização poderá resultar em isquemia no tecido adjacente à área-alvo. Deverão ser tomados cuidados para evitar isquemia de um tecido intolerante não alvo, tal como tecido nervoso.

PRECAUÇÕES

As Microesferas HepaSphere apenas deverão ser utilizadas por médicos especialistas com formação em procedimentos de embolização vascular. A dimensão e quantidade de microesferas deverão ser cuidadosamente selecionadas de acordo com a lesão a tratar e a potencial presença de shunts. Apenas o médico poderá decidir o momento mais adequado para parar a injeção de Microesferas HepaSphere.

Não utilize caso o frasco, a tampa ou a bolsa pareçam estar danificados.

Para utilização por um único doente -

conteúdos fornecidos esterilizados - nunca reutilizar, reprocessar ou voltar a esterilizar os conteúdos de um frasco que tenha sido aberto. A reutilização, o reprocessamento ou nova esterilização poderão comprometer a integridade estrutural do dispositivo e/ou levar à falha do mesmo, o que, por sua vez, poderá resultar em danos físicos, doença ou a morte do doente. A reutilização, o reprocessamento ou nova esterilização poderão também criar um risco de contaminação do dispositivo e/ou provocar uma infeção ou infeção cruzado do doente, incluindo, mas não limitado, à transmissão de doença(s) infecciosa(s) de um doente a outro. A contaminação do dispositivo poderá provocar lesões, doença ou a morte do doente. Todos os procedimentos têm de ser realizados de acordo com a técnica asséptica aceite.

As Microesferas HepaSphere NÃO DEVERÃO ser utilizadas no seu estado seco original.

Deverão ser reconstituídas antes da utilização. As Microesferas HepaSphere incham em solução aquosa. A magnitude do inchaço depende da concentração iónica da solução. Consulte a secção "COMPORTAMENTO DO INCHAÇO".

As Microesferas HepaSphere são compressíveis e podem ser facilmente injetadas através de microcateteres. No entanto, a injeção de Microesferas HepaSphere antes destas estarem totalmente expandidas poderá resultar na incapacidade de alcançar o alvo de embolização pretendido e na possível embolização de uma maior área de tecido.

Nota: A concentração máxima recomendada de cloridrato de doxorubicina é de 5 mg/ml. Concentrações de cloridrato de doxorubicina acima de 5 mg/ml aumentam substancialmente a viscosidade da solução e dificultam o seu manuseamento com Microesferas HepaSphere. A concentração máxima recomendada de irinotecano é de 20 mg/ml.

Os doentes com alergias conhecidas a meios de contraste não iónicos poderão necessitar de corticosteroides antes da embolização. Podem ser necessárias avaliações ou precauções adicionais na gestão dos cuidados periprocedimentais para doentes com as seguintes condições:

- Diátese hemorrágica ou estado de hipercoagulabilidade
- Imunocomprometimento

Nota: Caso esteja a carregar Microesferas HepaSphere com cloridrato de doxorubicina ou irinotecano, consulte as instruções de utilização apropriadas do fármaco para obter informações relativas a contraindicações, advertências, precauções, potenciais complicações, dosagem e gestão de doente antes da sua utilização.

POTENCIAIS COMPLICAÇÕES

A embolização vascular é um procedimento de alto risco. Podem ocorrer complicações a qualquer momento durante ou após o procedimento, que podem incluir, entre outras, as seguintes

- Síndrome pós-embolização (tais como náuseas, vómitos, dor, febre)
- Fadiga e perda de apetite
- Hipertensão
- Distúrbios ou insuficiência hepática (incluindo anomalias das enzimas hepáticas e ascite)
- Complicações relacionadas com cateterismo (ex. hematoma no local de introdução, formação de coágulo na ponta do cateter e subsequente deslocação, e lesões nervosas e/ou circulatórias que poderão resultar numa lesão na perna)
- Rutura ou lesão do vaso e hemorragia
- Vasospasmo
- Recanalização
- Reação alérgica a medicamentos (por ex., analgésicos)
- Reação alérgica aos meios de contraste não iónicos ou material embólico
- Refluxo ou passagem indesejada de Microesferas HepaSphere para artérias normais adjacentes à lesão alvo ou através da lesão até outras artérias ou leitos arteriais, tal como a artéria carótida interna, a circulação pulmonar ou coronária
- Embolia pulmonar devido a shunt arteriovenoso
- Derrame pleural
- Isquemia num local indesejado, incluindo acidente vascular cerebral isquémico, enfarte isquémico (incluindo enfarte do miocárdio) e necrose de tecidos
- Obstrução de leito capilar e danos nos tecidos (colecistite, colangite, pancreatite)
- Paralisia resultante de uma embolização não direcionada ou lesão isquémica a partir de um edema em tecidos adjacentes
- Cegueira, perda de audição e perda de olfato
- Reações a corpos estranhos que necessitem de intervenção médica
- Infeção que necessite de intervenção médica (incluindo abscesso hepático)
- Morte
- Na secção Advertências estão disponíveis informações adicionais

COMPORTAMENTO DO INCHAÇO

As Microesferas HepaSphere incham durante a reconstituição com solução aquosa de NaCl a 0,9% e meio de contraste não iónico. Quando hidratadas em 100% de solução aquosa de NaCl a 0,9% ou 50% de meio de contraste não iónico e 50% de solução aquosa de NaCl a 0,9%, as Microesferas HepaSphere incham aproximadamente 4 vezes o seu diâmetro seco original em aproximadamente 10 minutos. Por exemplo, Microesferas HepaSphere

com um diâmetro de aproximadamente 50-100 micrómetros no seu estado seco expandirão até aproximadamente 200-400 micrómetros durante a reconstituição conforme recomendado abaixo. Devido à inerente variabilidade do processo de inchaço, algumas das Microesferas HepaSphere estarão ligeiramente fora deste intervalo após a reconstituição, como tal o médico deverá assegurar que escolhe cuidadosamente a dimensão correta das Microesferas HepaSphere de acordo com a dimensão dos vasos alvo ao nível desejado de oclusão na vasculatura e a natureza da solução aquosa.

Nota: Para expandir corretamente, as Microesferas HepaSphere têm de ser expostas a um mínimo de 10 ml de solução de cloridrato de doxorrubicina ou salina ou um mínimo de 5 ml para irinotecano. A magnitude do inchaço quando carregadas de cloridrato de doxorrubicina depende da quantidade de fármaco com o qual o produto está carregado. As Microesferas HepaSphere sofrem uma diminuição de dimensão de cerca de 20% quando carregadas com cloridrato de doxorrubicina quando comparadas com a dimensão em solução aquosa pura de NaCl a 0,9% e de cerca de 30% quando carregadas com irinotecano.

COMPATIBILIDADE DO CATETER

As Microesferas HepaSphere podem ser injetadas com microcateteres com as seguintes especificações:

Seco (µm)	Intervalo de dimensões aproximadas reconstituídas (µm)	ID da dimensão do cateter (pol.)
20-40	80-160	≥0,020
30-60	120-240	≥0,021
50-100	200-400	≥0,021
100-150	400-600	≥0,024
150-200	600-800	≥0,027

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

As Microesferas HepaSphere deverão ser reconstituídas seguindo as descrições a seguir de OPÇÃO 1, OPÇÃO 2 ou OPÇÃO 3 antes de posicionar o cateter.

- Escolha cuidadosamente a dimensão das Microesferas HepaSphere de acordo com a dimensão dos vasos alvo ao nível desejado de oclusão na vasculatura e a natureza da solução aquosa. Consulte a descrição de “COMPORTAMENTO DO INCHAÇO”.
- Assegure a compatibilidade das Microesferas HepaSphere com a dimensão

pretendida do cateter a utilizar. Consulte a tabela acima.

- Inspecione a embalagem para confirmar que se encontra intacta. A superfície externa do frasco é esterilizada.
- Usando uma técnica asséptica, abra a película de abertura fácil, começando pela ponta, e destaque-a completamente até à base. Coloque cuidadosamente o frasco estéril no campo estéril, evitando o contacto com quaisquer partes previamente seladas.
- As Microesferas HepaSphere poderão estar presentes fora do frasco. Como tal, o frasco deverá ser lidado de forma asséptica afastado do principal campo estéril.
- Para prevenir danos na rolha de borracha, introduza a agulha de injeção da seguinte forma

- Segure na agulha de forma a que o bisel da agulha esteja virado para cima e posicione a ponta na diagonal em relação ao local de inserção. Pressione a ponta contra o centro do local de inserção.
- Aplique uma força delicada à agulha na direção oposta ao bisel para introduzir a agulha no local de inserção até que a parte traseira da agulha já não seja visível. Tenha cuidado para não raspar a superfície superior da tampa de borracha com a parte traseira da ponta da agulha.
- Continue a aplicar uma força delicada à agulha na direção oposta à do bisel, introduza lentamente a agulha na vertical através da tampa de borracha.



- Após a preparação, examine cuidadosamente a solução para determinar se existem quaisquer impurezas na borracha. Caso a solução pareça estar contaminada, não a utilize.

Nota: Recomenda-se a utilização de agulhas pontiagudas / rombas ventiladas.

AS MICROESFERAS HEPASPHERE
PODEM SER UTILIZADAS COM OU SEM
CARREGAMENTO DE CLORIDRATO DE
DOXORRUBICINA OU IRINOTECANO.

OPÇÃO 1: PREPARAÇÃO PARA
EMBOLIZAÇÃO SEM FÁRMACO (BRANDA)

O tempo de reconstituição aproximado quando usadas sem carregamento com fármaco é de 10 min.

- Encha uma seringa com 10 ml de solução aquosa de NaCl a 0,9%. Ligue a seringa a uma agulha com um diâmetro de calibre 20 ou superior.
- Para assegurar uma reconstituição adequada das Microesferas HepaSphere, agarre horizontalmente o frasco com as pontas dos seus dedos e rode o frasco várias vezes. Isto transferirá o conteúdo seco do frasco para a parede lateral.

Nota: Puxe para trás apenas a tampa flip-top; não remova a anilha ou a rolha do frasco.

- Introduza cuidadosamente a agulha da seringa através da rolha do frasco. Continue a rodar o frasco nas pontas dos seus dedos e injete a quantidade total (10 ml) de meio de reconstituição no frasco, depois coloque o frasco na vertical e remova cuidadosamente a seringa com a agulha afixada.

Nota: O frasco é hermeticamente fechado.

Caso a aspiração da seringa para o frasco não ocorra de forma automática, então, com cuidado, aspire manualmente o ar do frasco para a seringa antes da injeção do fluido de reconstituição. Deverão ser utilizadas técnicas adequadas de aspiração e/ou ventilação, conforme aprovadas pela unidade de cuidados de saúde, para uma injeção mais simples do meio de reconstituição no frasco. Caso a aspiração de ar do frasco seja feita antes da reconstituição, tenha cuidado para não remover as esferas do frasco.

- Para assegurar uma reconstituição homogênea das Microesferas HepaSphere, inverta suavemente o frasco para cima e para baixo de forma a que o líquido contacte 5-10 vezes com a rolha.
- Aguarde um mínimo de 10 minutos para permitir que as Microesferas HepaSphere se reconstituam e se expandam totalmente.
- Utilize uma seringa de 30 ml e uma agulha de calibre 20 ou maior para aspirar o conteúdo do frasco. Rode o frasco para uma posição vertical com a parte inferior do frasco virada para cima. Puxe a agulha para trás até que esteja submersa no líquido, mas não esteja ocluída pela rolha. Aspire a totalidade do conteúdo do frasco para a seringa.
- 10 ml de meio de contraste não iónico deverão ser adicionados à seringa que contém as Microesferas HepaSphere para visualização por fluoroscopia e suspensão das microesferas.

Nota: Caso o ar tenha sido anteriormente aspirado do frasco, a suave injeção de ar utilizando a seringa antes de aspirar o conteúdo do frasco assegurará uma aspiração mais simples do conteúdo do frasco para a seringa. Caso todo o conteúdo não seja retirado, introduza um volume adicional de ar repita o processo de aspiração. É possível adicionar à seringa uma quantidade adicional de contraste não iónico ou solução aquosa de NaCl a 0,9% de maneira a

obter uma maior dispersão das microesferas.

Nota: As Microesferas HepaSphere reconstituídas conforme descrito acima poderão ser utilizadas na presença de agentes quimioterapêuticos tais como cisplatina, epirrubina, cloridrato de doxorubicina, fluorouracilo, irinotecano e mitomicina depois da hidratação.

No entanto, para administração de fármacos, as Microesferas HepaSphere apenas são indicadas para utilização com cloridrato de doxorubicina (consulte a Opção 2 abaixo) ou irinotecano (consulte a Opção 3 abaixo).

OPÇÃO 2: PREPARAÇÃO PARA EMBOLIZAÇÃO CARREGADA COM CLORIDRATO DE DOXORRUBICINA

ADVERTÊNCIA: As fórmulas lipossômicas de cloridrato de doxorubicina não são adequadas para carregamento em Microesferas HepaSphere.

Nota: Deixe a doxorubicina líquida atingir a temperatura ambiente antes de utilizar.

O cloridrato de doxorubicina liofilizado deverá ser reconstituído numa solução de NaCl a 0,9%. Como orientação geral, o carregamento com cloridrato de doxorubicina liofilizado dissolvido numa solução de NaCl a 0,9% em Microesferas HepaSphere levará uma hora. As Microesferas HepaSphere não deverão ser utilizadas antes de estarem totalmente hidratadas e expandidas. A cinética de carregamento de cloridrato de doxorubicina pré-dissolvido pode variar, dependendo da concentração e do pH da solução.

- Escolha a dose adequada de cloridrato de doxorubicina para carregar nas Microesferas HepaSphere.

Nota: Poderá ser carregada uma dose máxima de cloridrato de doxorubicina de 75 mg em 25 mg de Microesferas HepaSphere. Dissolva a dose desejada de cloridrato de doxorubicina liofilizado em 20 ml de solução de NaCl a 0,9% para injeção.

NUNCA USE ÁGUA PURA

Nota: A concentração máxima recomendada de cloridrato de doxorubicina é de 5 mg/ml. Concentrações de cloridrato de doxorubicina acima de 5 mg/ml aumentam substancialmente a viscosidade da solução e dificultam o seu manuseamento com Microesferas HepaSphere.

- Aspire os 20 ml da solução de cloridrato de doxorubicina em duas seringas de 30 ml separadas. Cada seringa de 30 ml deverá conter 10 ml de solução de cloridrato de doxorubicina.
- Ligue uma das seringas de 30 ml contendo 10 ml da solução de cloridrato de doxorubicina a uma agulha com um diâmetro de calibre 20 ou superior.
- Para assegurar uma reconstituição adequada das Microesferas HepaSphere,

agarre horizontalmente o frasco de Microesferas HepaSphere com as pontas dos seus dedos e rode o frasco várias vezes. Isto transferirá o conteúdo seco do frasco para a parede lateral.

- Nota: Puxe para trás apenas a tampa flip-top; não remova a anilha ou a rolha do frasco.
- Introduza cuidadosamente a agulha de uma das seringas de 30 ml contendo 10 ml da solução de cloridrato de doxorrubicina através da rolha do frasco. Continue a rolar o frasco nas pontas dos seus dedos e injete a quantidade total de 10 ml da solução de cloridrato de doxorrubicina no frasco.
- Coloque o frasco das Microesferas HepaSphere na vertical. Remova cuidadosamente a seringa com a agulha fixa e permita que o frasco repouse durante 10 minutos de maneira a hidratar por completo as esferas.
- Durante os 10 minutos do período de hidratação, abane várias vezes o frasco de Microesferas HepaSphere para trás e para a frente de forma a que o líquido contacte com a rolha cinzenta. Repita este processo a cada 2-3 minutos para assegurar uma reconstituição uniforme das Microesferas HepaSphere.

Nota: O frasco é hermeticamente fechado. Caso a aspiração da seringa para o frasco não ocorra de forma automática, então, com cuidado, aspire manualmente o ar do frasco para a seringa antes da injeção do fluido de reconstituição. Poderão ser utilizadas técnicas de aspiração e/ou ventilação adequadas, conforme aprovadas pela unidade de cuidados de saúde, para uma injeção mais simples do meio de reconstituição no frasco. Caso a aspiração de ar do frasco seja feita antes da reconstituição, tenha cuidado para não remover as esferas do frasco.

- Depois dos 10 minutos do período de hidratação, fixe uma agulha de calibre 20 ou superior à segunda seringa de 30 ml contendo os restantes 10 ml de solução de cloridrato de doxorrubicina e introduza-a no frasco de Microesferas HepaSphere. Aspire o conteúdo do frasco das Microesferas HepaSphere para a seringa de 30 ml contendo os restantes 10 ml da solução de cloridrato de doxorrubicina. Rode o frasco para uma posição vertical com a parte inferior do frasco virada para cima. Puxe a agulha para trás até que esteja submersa no líquido, mas não esteja ocluída pela rolha. Aspire a totalidade do conteúdo do frasco para a seringa.

Nota: se ainda estiverem demasiadas esferas presas na parede do frasco, lave o frasco com 2 ou 3 ml de solução salina e aspire novamente com a seringa contendo as Microesferas HepaSphere.

- Antes de remover a agulha do frasco de Microesferas HepaSphere, enquanto segura na seringa verticalmente, puxe

delicadamente o êmbolo da seringa para baixo, removendo qualquer solução que possa estar no interior da agulha.

- Substitua a agulha por uma tampa de seringa e inverta a seringa para trás e para a frente para dispersar o conteúdo dentro da seringa.
- Aguarde um mínimo de 60 minutos para permitir que as Microesferas HepaSphere carreguem o cloridrato de doxorrubicina. Durante os 60 minutos, a seringa deverá ser agitada a cada 10 - 15 minutos de maneira a otimizar a distribuição do fármaco pelas esferas.
- Após 60 minutos, pouse a seringa para que as esferas repousem e purgue todo o sobrenadante e descarte-o seguindo as normas aprovadas pela unidade.
- Adicione um mínimo de 20 ml de meio de contraste não iónico à seringa de 30 ml contendo as Microesferas HepaSphere carregadas de cloridrato de doxorrubicina. No entanto, um volume maior de solução poderá fornecer um melhor controlo durante a embolização. Agite delicadamente a seringa 2 ou 3 vezes e aguarde 5 min. até que seja alcançada a homogeneidade da solução.

Nota: Deixe que a solução de esferas reconstituídas com doxorrubicina atinja a temperatura ambiente antes de utilizar.

- Antes de qualquer injeção, confirme que as esferas estão em suspensão; se não estiverem, agite a seringa para a frente e para trás para dispersar o conteúdo na seringa.

OPÇÃO 3: PREPARAÇÃO PARA EMBOLIZAÇÃO CARREGADA COM IRINOTECANO

As Microesferas HepaSphere carregadas com irinotecano apenas são aplicáveis às dimensões 20-40µ, 30-60µ e 50-100µ.

Como orientação geral, o carregamento de irinotecano em Microesferas HepaSphere levará 30 minutos. As Microesferas HepaSphere não deverão ser utilizadas antes de estarem totalmente hidratadas e expandidas.

- Escolha a dose adequada de solução de irinotecano para carregar nas Microesferas HepaSphere. Pode ser carregada uma dose máxima de 100 mg de irinotecano em 25 mg de Microesferas HepaSphere. A solução de irinotecano está tipicamente disponível numa concentração de 20 mg/ml.

Nota: Deixe o irinotecano atingir a temperatura ambiente antes de utilizar.

- Aspire o irinotecano para uma seringa ligada a uma agulha de diâmetro de calibre 20 ou superior.
- Para assegurar uma reconstituição adequada das Microesferas HepaSphere,

agarre horizontalmente o frasco de Microesferas HepaSphere com as pontas dos seus dedos e rode o frasco várias vezes. Isto transferirá o conteúdo seco do frasco para a parede lateral.

Nota: Puxe para trás apenas a tampa flip-top; não remova a anilha ou a rolha do frasco.

- Introduza cuidadosamente a agulha da seringa que contém a solução de irinotecano através da rolha do frasco. Continue a rodar o frasco nas pontas dos seus dedos e injete a solução de irinotecano no frasco.
- Coloque o frasco das Microesferas HepaSphere na vertical. Remova cuidadosamente a seringa com a agulha fixa e permita que o frasco repouse durante 30 minutos de maneira a hidratar por completo as esferas.
- Durante esses 30 minutos, abane várias vezes o frasco de Microesferas HepaSphere para trás e para a frente de forma a que o líquido contacte com a rolha cinzenta. Repita este processo a cada 2-3 minutos para assegurar uma reconstituição uniforme das Microesferas HepaSphere.

Nota: O frasco é hermeticamente fechado.

Caso a aspiração da seringa para o frasco não ocorra de forma automática, então, com cuidado, aspire manualmente o ar do frasco para a seringa antes da injeção do fluido de reconstituição. Poderão ser utilizadas técnicas de aspiração e/ou ventilação, conforme aprovadas pela unidade de cuidados de saúde, para uma injeção mais simples do meio de reconstituição no frasco. Caso a aspiração de ar do frasco seja feita antes da reconstituição, tenha cuidado para não remover as esferas do frasco.

- Depois dos 30 minutos do período de hidratação e de carregamento, fixe uma agulha de calibre 20 ou superior a uma seringa de tamanho adequado e introduza-a no frasco de Microesferas HepaSphere. Aspire o conteúdo do frasco das Microesferas HepaSphere para a seringa. Rode o frasco para uma posição vertical com a parte inferior do frasco virada para cima. Puxe a agulha para trás até que esteja submersa no líquido, mas não esteja ocluída pela rolha. Aspire a totalidade do conteúdo do frasco para a seringa.
- Antes de remover a agulha do frasco de Microesferas HepaSphere, enquanto segura na seringa verticalmente, puxe delicadamente o êmbolo da seringa para baixo, removendo qualquer solução que possa estar no interior da agulha.
- Substitua a agulha por uma tampa de seringa e inverta a seringa para trás e para a frente para dispersar o conteúdo dentro da seringa.
- Adicione um igual volume de meio de contraste não iónico à seringa que contém

as Microesferas HepaSphere carregadas de irinotecano imediatamente antes da sua utilização.

Nota: Deixe que a solução de esferas reconstituídas com irinotecano atinja a temperatura ambiente antes de utilizar.

- Um volume maior de meio de contraste não iónico poderá provocar a libertação de irinotecano no sobrenadante.
- Agite delicadamente a seringa 2 ou 3 vezes e aguarde 5 min. até que seja alcançada a homogeneidade da solução.
- Antes de qualquer injeção, confirme que as microesferas se encontram em suspensão. Se não estiverem, agite a seringa para trás e para a frente para dispersar o conteúdo na seringa.
- Não remova o sobrenadante.

INSTRUÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO

- Avalie cuidadosamente a rede vascular associada à lesão alvo utilizando imagiologia de alta resolução.

Nota: É importante determinar a presença de quaisquer shunts arteriovenosos antes de iniciar a embolização.

- Utilizando técnicas padrão, posicione o cateter de administração dentro do frasco alvo e a ponta do cateter o mais próxima possível do alvo da embolização.
- Utilize uma seringa de injeção inferior a 3 ml para a administração das Microesferas HepaSphere brandas ou carregadas com cloridrato de doxorubicina/irinotecano. É recomendada a utilização de uma seringa de injeção de 1 ml.
- Aspire a mistura de Microesferas HepaSphere para uma seringa de injeção.
- É possível utilizar dois métodos para isolamento de alíquota embólica para injeção:
 - **Opção 1:** Ligue uma torneira de 3 vias à seringa que contém as Microesferas HepaSphere brandas ou carregadas com doxorubicina/irinotecano e ao microcateter de infusão, e utilize uma seringa de 1 ml para injeção através da porta aberta da torneira de 3 vias.
 - **Opção 2:** Alíquotas em série de Microesferas HepaSphere carregadas com doxorubicina/irinotecano/brandas podem ser retiradas da seringa para uma seringa de injeção de 1 ml através de uma torneira de 3 vias que não esteja presa ao cateter de infusão. A seringa de 1 ml que contém cada alíquota pode ser presa independentemente ao microcateter de infusão e injetada.
- Agite a seringa para trás e para a frente para manter a suspensão homogênea da mistura de Microesferas HepaSphere.
- Sob orientação fluoroscópica contínua, injete a alíquota de Microesferas HepaSphere de uma forma lenta, pulsátil e não forçada, durante um período de tempo

de aproximadamente 1 minuto por ml de solução de microesferas. Injete sempre em condições de fluxo livre e monitore para evitar o refluxo.

Nota: O refluxo de esferas embólicas pode induzir isquemia imediata de tecidos e vasos não direcionados.

- Quando ocorre estase no pedículo de alimentação enquanto administra as Microesferas HepaSphere brandas ou carregadas com doxorubicina/irinotecano, aguarde pelo menos 5 minutos. Depois realize um angiograma seletivo após os 5 minutos de espera para verificar a cessação de fluxo anterógrado.
- Se não ocorrer cessação de fluxo anterógrado, continue a infusão sob orientação fluoroscópica até obter a desvascularização pretendida.
- Depois de completar a infusão de Microesferas HepaSphere, remova o cateter enquanto mantém uma aspiração ligeira para evitar o deslocamento de quaisquer Microesferas HepaSphere residuais que ainda possam estar no lúmen do cateter. Descarte o cateter após a remoção e não volte a utilizá-lo.
- Descarte qualquer frasco aberto ou Microesferas HepaSphere não utilizadas.

CUIDADOS

No caso de o cateter ficar obstruído ou de haver uma resistência significativa à infusão durante a injeção, não tente lavar o cateter com uma pressão excessiva porque poderá ocorrer refluxo do material embólico, resultando em embolização não direcionada. Remova o cateter enquanto aplica uma aspiração ligeira e descarte-o.

CONSERVAÇÃO/ARMAZENAMENTO/ELIMINAÇÃO

- As Microesferas HepaSphere devem ser armazenadas à temperatura ambiente num local seco e escuro, nos frascos e embalagens originais.
- Utilize até à data indicada no rótulo.
- Não reesterilizar
- Quando o procedimento de reconstituição estiver concluído, armazene a solução de Microesferas HepaSphere em condições de 2 a 8 °C e utilize-a no espaço de 24 horas, se não for utilizada imediatamente. Não armazene Microesferas HepaSphere depois de ter sido adicionado o meio de contraste.

Nota: Foi demonstrado que as Microesferas HepaSphere que eram carregadas com cloridrato de doxorubicina, quando não misturadas com um agente de contraste e quando armazenadas a 2-8 °C, eram física e quimicamente estáveis durante 15 dias.

- Após a utilização, as Microesferas HepaSphere têm de ser eliminadas de acordo com o circuito de resíduos contaminados do hospital.

INFORMAÇÕES DE ACONSELHAMENTO PARA DOENTES

- Os doentes devem ter, antes da embolização, uma clara noção de quem vai fornecer os cuidados pós-procedimento e quem se deverá contactar em caso de emergência após a embolização.
- Os doentes submetidos a embolização devem ter conhecimento dos potenciais benefícios, riscos e acontecimentos adversos associados à embolização. Em particular, os doentes devem compreender que há uma hipótese de os seus sintomas não melhorarem após a embolização.

Dimensões dos produtos secos (µm)	Código de cor (bordos do rótulo)	Quantidade de microesferas (mg)	Referência
20-40	Cinzentos	25 50	V 125 HS V 150 HS
30-60	Cor de laranja	25 50	V 225 HS V 250 HS
50-100	Amarelo	25 50	V 325 HS V 350 HS
100-150	Azul	25 50	V 525 HS V 550 HS
150-200	Vermelho	25 50	V 725 HS V 750 HS

Nota: As Microesferas HepaSphere 20-40 µm (dimensão do produto seco) são comercializadas sob dois nomes: Microesferas HepaSphere e Microesferas HepaSphere Q2.

INFORMAÇÃO NA EMBALAGEM

	Fabricante
	Data de fabrico: AAAA-MM-DD
	Prazo de validade: AAAA-MM-DD
	Número de lote
	Número de catálogo
	Não reesterilizar
	Não utilizar caso a embalagem esteja danificada e consultar as instruções de utilização
	Manter afastado da luz solar
	Manter seco
	Utilização única
	Cuidados
	Não pirogénico
	Esterilizado através de irradiação
	Dispositivo médico
	Identificação única do dispositivo
	Sistema de barreira estéril individual com embalagem protetora no interior
	Consultar as instruções de utilização
	Identificação do doente
	Centro de cuidados de saúde ou médico
	Data
	Website de informações para o doente
	Logótipo de marcação CE - Identificação do organismo notificado: 0459
	Dimensão das microesferas secas/dimensão das microesferas hidratadas

Na União Europeia, qualquer incidente grave que tenha ocorrido relacionado com o dispositivo deve ser notificado ao fabricante e às autoridades competentes do Estado-membro aplicável.

HepaSphere™

Microesferas

INSTRUÇÕES DE USO

USO PREVISTO

As Microesferas HepaSphere™ destinam-se a ser utilizadas na embolização de vasos sanguíneos.

INDICAÇÕES DE USO

As Microesferas HepaSphere™ são indicadas para o uso com ou sem a administração de cloridrato de doxorubicina, para fins terapêuticos ou pré-operatórios nos seguintes procedimentos:

- Embolização de carcinoma hepatocelular
- Embolização de metástases no fígado.

As Microesferas HepaSphere carregadas com irinotecano são indicadas para uso em:

- Embolização de câncer colorretal metastático (mCRC) no fígado.

DESCRIÇÃO

As Microesferas HepaSphere fazem parte de uma família de agentes embólicos baseados em tecnologias próprias. As Microesferas HepaSphere são biocompatíveis, hidrófilas, não reabsorvíveis, expansíveis e conformáveis. As Microesferas HepaSphere incham após a exposição a soluções aquosas. As Microesferas HepaSphere podem ser utilizadas carregadas com veículo (sem drogas) ou com cloridrato de doxorubicina ou irinotecano. Elas estão disponíveis em uma variedade de tamanhos.

Seco (µm)	20-40	30-60	50-100	100-150	150-200
-----------	-------	-------	--------	---------	---------

As microesferas HepaSphere são feitas 100% de poli (álcool vinílico-co-acrilato de sódio).

TABELA DE MATERIAIS DO DISPOSITIVO IMPLANTÁVEL

Material	Duração da exposição	Nível de exposição do paciente (para um frasco)
Poli álcool vinílico-co-acrilato de sódio	Longo prazo (> 30 dias)	25 mg ou 50 mg

EMBALAGEM DO DISPOSITIVO

As Microesferas HepaSphere são contidas em um frasco estéril de 10 ml com tampa frísada, embalado em uma bolsa vedada.

Conteúdo: 25 mg ou 50 mg de Microesferas HepaSphere secas por frasco, para serem reconstituídas antes do uso.

DESEMPENHO CLÍNICO

As Microesferas HepaSphere são projetadas para embolização controlada e direcionada. As Microesferas HepaSphere são implantes não reabsorvíveis de longa duração que fornecem embolização permanente. As Microesferas HepaSphere são microesferas moldáveis e expansíveis que adaptam a morfologia ao vaso-alvo, permitindo uma completa oclusão do fluxo sanguíneo. A privação de suprimento sanguíneo para o tumor resulta em necrose tumoral.

As Microesferas HepaSphere podem ser carregadas com cloridrato de doxorubicina ou irinotecano e conseguem liberar de forma contínua o medicamento localmente no local da embolização. Devido à alta conformabilidade, as Microesferas HepaSphere fornecem contato ideal entre a superfície da microesfera e a parede do vaso, permitindo a difusão do medicamento no tumor.

BENEFÍCIOS CLÍNICOS

A embolização com Microesferas HepaSphere é um tratamento minimamente invasivo e eficaz para:

- Retardar a progressão da doença e melhorar a sobrevida em pacientes com carcinoma hepatocelular e metástases no fígado
- Retardar a progressão da doença e melhorar a sobrevida em pacientes com câncer colorretal metastático no fígado

Para obter uma cópia atual do Resumo da segurança e do desempenho clínico (SSCP) deste dispositivo, acesse o banco de dados europeu de dispositivos médicos (Eudamed), que está vinculado ao UDI-DI básico. <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. UDI-DI básico: 088445048755E9.

Como opção, baixe uma cópia do SSCP de: <https://www.merit.com/sscp/>

IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

As Microesferas HepaSphere são feitas de um copolímero acrílico e são compatíveis com imagens de ressonância magnética (IRM).

CONTRAINDICAÇÕES

- Pacientes intolerantes aos procedimentos de oclusão vascular
- Anatomia vascular ou fluxo sanguíneo que impede a colocação correta de cateteres ou injeções embólicas
- Presença ou suspeita de vasoespasm
- Presença ou provável início de hemorragia
- Presença de ateromatose grave
- Presença de vias de vasos colaterais que potencialmente ameacem territórios normais durante a embolização
- Shunts circulatórios arteriovenosos ou fístulas de alto fluxo com diâmetro luminal maior que o tamanho selecionado das Microesferas HepaSphere
- Resistência vascular periférica às artérias

alimentadoras, impedindo a passagem das Microesferas HepaSphere para a lesão

- Não use em vasculatura pulmonar, nem na vasculatura coronária ou na vasculatura do sistema nervoso central
- Sensibilidade conhecida ao álcool polivinil co-acrilato de sódio

AVISOS

- O tamanho das Microesferas HepaSphere precisa ser escolhido após uma análise da aparência angiográfica arteriovenosa. O tamanho das Microesferas HepaSphere deve ser adequado para o tamanho do vaso que alimenta o alvo e para impedir a passagem da artéria para a veia.
- Algumas das Microesferas HepaSphere podem estar ligeiramente fora da faixa, portanto o médico precisa selecionar cuidadosamente o tamanho das Microesferas HepaSphere de acordo com o tamanho dos vasos-alvo no nível desejado de oclusão na vasculatura e após analisar a aparência angiográfica arteriovenosa.
- Devido às significativas complicações da embolização não direcionada, um cuidado extremo precisa ser tomado em qualquer procedimento que envolva a circulação extracraniana da cabeça e do pescoço; além disso, o médico precisa considerar cuidadosamente os benefícios potenciais do uso da embolização em relação aos riscos e as possíveis complicações do procedimento. Essas complicações podem incluir cegueira, perda auditiva, perda do olfato, paralisia e morte.
- Lesões graves da pele induzidas por radiação podem ocorrer devido aos longos períodos de exposição a fluoroscopia, ao tamanho grande de certos pacientes, a projeções anguladas de raios-X e a múltiplas exposições a radiação. Consulte o protocolo clínico do seu hospital para garantir que a dose adequada de radiação seja aplicada para cada tipo específico de procedimento executado.
- O surgimento de lesões por radiação no paciente pode ser protelado. Os pacientes precisam ser orientados sobre os efeitos potenciais da radiação, o que procurar e com quem entrar em contato se ocorrerem sintomas.
- As Microesferas HepaSphere NÃO PODEM ser reconstituídas com água esterilizada para injeção. A reconstituição em água esterilizada causa um extenso inchaço que torna a injeção das Microesferas HepaSphere muito difícil ou até impossível.
- Não reconstitua as Microesferas HepaSphere com Lipiodol/Etiolol.
- Preste muita atenção aos sinais de embolização não direcionada. Durante a injeção, monitore atentamente os sinais vitais do paciente para incluir SaO₂ (por exemplo, hipóxia, alterações do sistema

nervoso central). Considere encerrar o procedimento, investigar um possível shunt ou aumentar o tamanho das Microesferas se ocorrer qualquer sinal de embolização não direcionada ou se o paciente desenvolver sintomas.

- Considere aumentar o tamanho das Microesferas se a evidência angiográfica da embolização não aparecer rapidamente durante a injeção das Microesferas.

Avisos sobre o uso de microesferas pequenas:

- É necessário prestar muita atenção sempre que se considerar o uso de agentes embólicos com diâmetro menor que a resolução do equipamento de aquisição de imagem. A presença de anastomoses arteriovenosas, ramificações de vasos que se afastam da área-alvo ou vasos emergentes não evidentes antes da embolização pode causar a embolização não direcionada e complicações graves.
- Microesferas menores que 100 microns são mais propensas a bloquear a circulação para o tecido distal. Um potencial mais alto de lesão isquêmica resulta do uso de microesferas de tamanho menor e é preciso considerar a consequência dessa lesão antes da embolização. As consequências potenciais incluem edema, necrose, paralisia, abscesso e ou síndromes pós-embolização mais fortes.
- O inchaço pós-embolização pode resultar em isquemia do tecido adjacente à área alvo. É necessário tomar cuidado para evitar a isquemia de tecidos intolerantes e embolizados incorretamente, como o tecido nervoso.

PRECAUÇÕES

As Microesferas HepaSphere só podem ser usadas por médicos especialistas treinados em procedimentos de embolização vascular. O tamanho e a quantidade das microesferas precisam ser cuidadosamente selecionados, de acordo com a lesão a ser tratada e a presença potencial de shunts. Apenas o médico pode decidir o momento adequado para interromper a injeção das Microesferas HepaSphere.

Não use se o frasco, a tampa ou a bolsa parecerem danificados.

Apenas para uso em um único paciente – Conteúdo fornecido esterilizado – Nunca reutilize, reprocesse ou reesterilize o conteúdo de um frasco que foi aberto. A reutilização, o reprocessamento ou a reesterilização podem comprometer a integridade estrutural do dispositivo e/ou causar falhas do dispositivo, o que, por sua vez, pode resultar em ferimentos, doença ou morte do paciente. A reutilização, reprocessamento ou reesterilização também

podem gerar risco de contaminação do dispositivo e/ou causar infecção ou infecção cruzada do paciente, incluindo, entre outras, a transmissão de doença(s) infecciosa(s) de um paciente para outro. A contaminação do dispositivo pode causar lesões, adoecimento ou morte do paciente. Todos os procedimentos precisam ser executados de acordo com a técnica de assepsia aceita.

As Microesferas HepaSphere NÃO PODEM ser usadas em seu estado seco original. Elas precisam ser reconstituídas antes do uso.

As Microesferas HepaSphere incham em solução aquosa. A magnitude do inchaço depende da concentração iônica da solução. Consulte a seção “COMPORTAMENTO DO INCHAÇO”.

As Microesferas HepaSphere são compressíveis e podem ser injetadas facilmente através de um microcateter. No entanto, a injeção das Microesferas HepaSphere antes de serem totalmente expandidas pode impedi-las de alcançar o alvo pretendido de embolização e causar a possível embolização de uma área maior de tecido.

Observação: A concentração máxima recomendada de cloridrato de doxorrubicina é 5 mg/ml. Concentrações de cloridrato de doxorrubicina acima de 5 mg/ml aumentam substancialmente a viscosidade da solução e dificultam a manipulação das Microesferas HepaSphere. A concentração máxima recomendada de irinotecano é 20 mg/ml.

Pacientes com alergias conhecidas a meios de contraste não iônicos podem precisar de corticosteroides antes da embolização. Avaliações ou precauções adicionais podem ser necessárias durante os cuidados periprocedurais para pacientes com as seguintes condições:

- Diátese hemorrágica ou estado hipercoagulável
- Imunocomprometimento

Observação: Se as Microesferas HepaSphere forem carregadas com cloridrato de doxorrubicina ou irinotecano, consulte as instruções de uso do medicamento adequado para obter informações sobre contra-indicações, avisos, precauções, possíveis complicações, dosagem e manejo do paciente antes do uso.

POSSÍVEIS COMPLICAÇÕES

A embolização vascular é um procedimento de alto risco. Poderão ocorrer complicações a qualquer momento durante ou após o procedimento e estas podem incluir, mas não se limitam a:

- Síndrome pós-embolização (como náusea, vômito, dor, febre)
- Fadiga e perda de apetite
- Hipertensão
- Distúrbios ou insuficiência hepática (incluindo anomalias das enzimas

hepáticas e ascite)

- Complicações relacionadas ao cateterismo (por exemplo, hematoma no local de entrada, formação de coágulos na ponta do cateter e deslocamento subsequente e lesões do nervo e/ou circulatórias que possam resultar em uma lesão na perna)
- Lesão ou ruptura do vaso e hemorragia
- Vasoespasmo
- Recanalização
- Reação alérgica a medicamentos (por exemplo, analgésicos)
- Reação alérgica a meios de contraste não iônicos ou ao material embólico
- Refluxo indesejável ou passagem das Microesferas HepaSphere para artérias normais adjacentes à lesão-alvo ou através da lesão para outras artérias ou leitos arteriais, como a artéria carótida interna, a circulação pulmonar ou coronária
- Embolia pulmonar devido ao shunt arteriovenoso
- Derrame pleural
- Isquemia em um local indesejável, incluindo AVC isquêmico, infarto isquêmico (incluindo infarto do miocárdio) e necrose tecidual
- Oclusão do leito capilar e dano tecidual (colecistite, colangite, pancreatite)
- Paralisia resultante da embolização não direcionada ou lesão isquêmica decorrente de edema do tecido adjacente
- Cegueira, perda auditiva e perda do olfato
- Reações a corpos estranhos que exigem intervenção médica
- Infecção que necessita de intervenção médica (incluindo abscesso hepático)
- Morte
- Informações adicionais podem ser encontradas na seção Avisos

COMPORTAMENTO DO INCHAÇO

As Microesferas HepaSphere incham durante a reconstituição com solução aquosa de NaCl a 0,9% e meios de contraste não iônicos. Quando hidratadas em 100% de solução aquosa de NaCl a 0,9% ou em meio de contraste não iônico, ou 50% de contraste não iônico e 50% de solução aquosa de NaCl a 0,9%, as Microesferas HepaSphere incham cerca de 4 vezes o seu diâmetro original seco em cerca de 10 minutos. Por exemplo, as Microesferas HepaSphere com um diâmetro de cerca de 50 a 100 microns no estado seco serão expandidas para cerca de 200 a 400 microns durante a reconstituição, conforme o recomendado abaixo. Devido à variabilidade inerente ao processo de inchaço, algumas das Microesferas HepaSphere estarão ligeiramente fora desta faixa após a reconstituição, portanto o médico deve se certificar de selecionar cuidadosamente o tamanho das Microesferas HepaSphere de acordo com a natureza da solução aquosa e o tamanho dos vasos-alvo para o nível desejado de oclusão na

vasculatura.

Observação: Para expandir adequadamente, as Microesferas HepaSphere precisam ser expostas a um mínimo de 10 ml de solução para cloridrato de doxorrubicina ou solução salina ou a um mínimo de 5 ml para irinotecano. A magnitude do inchaço, quando as esferas já estão carregadas com cloridrato de doxorrubicina, depende da quantidade de medicamento com a qual o produto é carregado. As Microesferas HepaSphere ficam com um tamanho cerca de 20% menor quando carregadas com cloridrato de doxorrubicina e 30% menor quando carregadas com irinotecano, em comparação com o tamanho em solução aquosa pura de NaCl a 0,9%.

COMPATIBILIDADE DO CATETER

As Microesferas HepaSphere podem ser injetadas com microcateteres com as seguintes especificações:

Seca (µm)	Faixa aproxima-da de tamanho reconstituído (µm)	Diâmetro interno do tamanho do cateter (pol.)
20-40	80-160	≥0,020
30-60	120-240	≥0,021
50-100	200-400	≥0,021
100-150	400-600	≥0,024
150-200	600-800	≥0,027

INSTRUÇÕES DE USO

As Microesferas HepaSphere devem ser reconstituídas seguindo as descrições abaixo da OPÇÃO 1, OPÇÃO 2 ou OPÇÃO 3 antes de posicionar o cateter.

- Selecione cuidadosamente o tamanho das Microesferas HepaSphere, de acordo com o tamanho dos vasos-alvo, com o nível desejado de oclusão da vasculatura e com a natureza da solução aquosa. Consulte a descrição em “COMPORTAMENTO DO INCHAÇO”.
- Verifique a compatibilidade das Microesferas HepaSphere com o tamanho do cateter a ser usado. Consulte a tabela acima.
- Inspeccione a embalagem para confirmar que ela está intacta. A superfície externa do frasco é estéril.
- De acordo com a técnica asséptica, abra o filme destacável começando pela ponta e remova o filme completamente até a base. Incline cuidadosamente o frasco estéril no campo estéril, evitando o contato com quaisquer partes previamente seladas.
- As Microesferas HepaSphere podem estar presentes no exterior do frasco. Portanto,

o frasco precisa ser manipulado de forma asséptica e longe do campo estéril principal.

- Para evitar danos ao centro da rolha de borracha, insira a agulha de injeção da seguinte forma
 1. Segure a agulha de modo que o bisel fique voltado para cima e posicione a ponta diagonalmente ao local da inserção. Pressione a ponta contra o centro do local de inserção.
 2. Aplique uma força leve na agulha no sentido oposto ao bisel, para facilitar a entrada da agulha no local de inserção até que a parte traseira da agulha não esteja mais visível. Tenha cuidado para não raspar a superfície da tampa de borracha com a parte de trás do bisel da agulha.
 3. Continuando a aplicar uma força leve na agulha no sentido oposto ao bisel, insira a agulha lentamente na vertical, através da tampa de borracha.



4. Após a preparação, examine a solução atentamente para determinar se há alguma impureza de borracha presente. Se a solução parecer contaminada, não a use.

Observação: Recomenda-se o uso de agulhas pontiagudas/de ponta cega ventiladas.

AS MICROESFERAS HEPASPHERE PODEM SER USADAS COM OU SEM CARGA DE CLORIDRATO DE DOXORRUBICINA OU IRINOTECANO.

OPÇÃO 1: PREPARO PARA EMBOLIZAÇÃO SEM MEDICAMENTOS (VEÍCULO)

O tempo aproximado de reconstituição quando usado sem carregamento de um medicamento é de 10 minutos.

- Encha uma seringa com 10 ml de solução aquosa de NaCl 0,9%. Conecte a seringa a uma agulha de calibre 20 ou maior.
- Para garantir a reconstituição adequada das Microesferas HepaSphere, segure o frasco horizontalmente com a ponta dos dedos e role-o várias vezes. Isso serve para transferir o conteúdo seco do frasco para a parede lateral.

Observação: Puxe para trás apenas a tampa flip-top; não remova o anel de crimpagem ou a rolha do frasco.

- Insira cuidadosamente a agulha da seringa através da rolha do frasco. Continue rolando o frasco com as pontas dos dedos e injete a quantidade total (10 ml) do meio

de reconstituição no frasco; em seguida, coloque o frasco na vertical e remova cuidadosamente a seringa com a agulha.

Observação: O frasco é fechado hermeticamente. Se a aspiração da seringa para dentro do frasco não ocorrer automaticamente, tomando extremo cuidado aspire manualmente o ar do frasco para a seringa antes de injetar o fluido de reconstituição. Podem ser usadas técnicas adequadas de aspiração e/ou ventilação, aprovadas pela unidade de saúde, para facilitar a injeção do meio de reconstituição no frasco. Se a aspiração do ar do frasco for realizada antes da reconstituição, tenha cuidado para não remover as esferas do frasco.

- Para assegurar uma reconstituição homogênea das Microesferas HepaSphere, agite o frasco para trás e para frente, para que o líquido entre em contato com a rolha de 5 a 10 vezes.
- Espere no mínimo 10 minutos para permitir que as Microesferas HepaSphere se reconstituam e expandam totalmente.
- Use uma seringa de 30 ml e uma agulha de calibre 20 ou maior para aspirar o conteúdo do frasco. Coloque o frasco na posição vertical, com o fundo voltado para cima. Puxe a agulha para trás, de modo que ela fique submersa no líquido, mas não ocluída pela rolha. Aspire todo o conteúdo do frasco para a seringa.
- O meio de contraste não iônico de 10 ml precisa ser adicionado à seringa contendo as Microesferas HepaSphere para visualização sob fluoroscopia e suspensão das microesferas.

Observação: Se o ar do frasco tiver sido previamente aspirado, uma injeção leve de ar (usando a seringa) antes da aspiração do conteúdo do frasco facilitará a aspiração do conteúdo do frasco para a seringa. Se nem todo o conteúdo for retirado, injete um volume adicional de ar e repita o processo de aspiração. É possível adicionar uma quantidade extra de contraste não iônico ou solução aquosa de NaCl a 0,9% à seringa, a fim de obter uma dispersão maior das microesferas.

Observação: As Microesferas HepaSphere reconstituídas, conforme descrito acima, podem ser usadas na presença de agentes quimioterapêuticos como cisplatina, epirrubina, cloridrato de doxorrubicina, fluorouracila, irinotecano e mitomicina após a hidratação.

No entanto, para a aplicação de medicamentos, as Microesferas HepaSphere são indicadas apenas para uso com cloridrato de doxorrubicina (consulte abaixo a Opção 2) ou irinotecano (consulte abaixo a Opção 3).

OPÇÃO 2: PREPARAÇÃO PARA EMBOLIZAÇÃO CARREGADA COM CLORIDRATO DE DOXORRUBICINA

AVISO: As formulações lipossômicas de cloridrato de doxorrubicina não são adequadas para o carregamento nas Microesferas HepaSphere.

Observação: Deixe a doxorrubicina líquida atingir a temperatura ambiente antes de usar.

O cloridrato de doxorrubicina liofilizado precisa ser reconstituído em solução de NaCl a 0,9%. Como diretriz geral, o carregamento de cloridrato de doxorrubicina liofilizado solubilizado em solução de NaCl a 0,9% nas Microesferas HepaSphere demora 1 hora. As Microesferas HepaSphere não devem ser usadas antes de estarem completamente hidratadas e expandidas. A cinética do carregamento de cloridrato de doxorrubicina pré-solubilizado pode variar, dependendo da concentração e do pH da solução.

- Escolha a dose adequada de cloridrato de doxorrubicina para carregar nas Microesferas HepaSphere.

Observação: Uma dose máxima de 75 mg de cloridrato de doxorrubicina pode ser carregada em 25 mg de Microesferas HepaSphere. Solubilize a dose desejada de cloridrato de doxorrubicina liofilizado em 20 ml de solução de NaCl a 0,9% para injeção.

NUNCA USE ÁGUA PURA

Observação: A concentração máxima recomendada de cloridrato de doxorrubicina é 5 mg/ml. Concentrações de cloridrato de doxorrubicina acima de 5 mg/ml aumentam substancialmente a viscosidade da solução e dificultam a manipulação das Microesferas HepaSphere.

- Aspire 20 ml da solução de cloridrato de doxorrubicina em duas seringas de 30 ml separadas. Cada seringa de 30 ml deve conter 10 ml de solução de cloridrato de doxorrubicina.
- Conecte uma das seringas de 30 ml contendo 10 ml da solução de cloridrato de doxorrubicina a uma agulha de calibre 20 ou maior.
- Para garantir a reconstituição adequada das Microesferas HepaSphere, segure o frasco de Microesferas HepaSphere horizontalmente com a ponta dos dedos e role-o várias vezes. Isso serve para transferir o conteúdo seco do frasco para a parede lateral.
- **Observação:** Puxe para trás apenas a tampa flip-top; não remova o anel de crimpagem ou a rolha do frasco.
- Insira cuidadosamente a agulha de uma das seringas de 30 ml contendo 10 ml de solução de cloridrato de doxorrubicina através da rolha do frasco. Continue rolando o frasco nas pontas dos dedos e injete todos os 10 ml de solução de cloridrato de doxorrubicina no frasco.
- Coloque o frasco de Microesferas

HepaSphere na posição vertical. Remova cuidadosamente a seringa com a agulha e deixe o frasco em repouso por 10 minutos para hidratar completamente as esferas.

- Durante o período de hidratação de 10 minutos, agite várias vezes o frasco de Microesferas HepaSphere para trás e para frente, para que o líquido entre em contato com a rolha cinza. Repita esse processo a cada 2 a 3 minutos para assegurar uma reconstituição homogênea das Microesferas HepaSphere.

Observação: O frasco é fechado hermeticamente. Se a aspiração da seringa para dentro do frasco não ocorrer automaticamente, tomando extremo cuidado aspire manualmente o ar do frasco para a seringa antes de injetar o fluido de reconstituição. Podem ser usadas técnicas adequadas de aspiração e/ou ventilação, aprovadas pela unidade de saúde, para facilitar a injeção do meio de reconstituição no frasco. Se a aspiração do ar do frasco for realizada antes da reconstituição, tenha cuidado para não remover as esferas do frasco.

- Depois do período de hidratação de 10 minutos, conecte uma agulha de calibre 20 ou maior na segunda seringa de 30 ml contendo os 10 ml restantes de solução de cloridrato de doxorrubicina e insira no frasco de Microesferas HepaSphere. Aspire o conteúdo do frasco de Microesferas HepaSphere para a seringa de 30 ml contendo os 10 ml restantes de solução de cloridrato de doxorrubicina. Coloque o frasco na posição vertical, com o fundo voltado para cima. Puxe a agulha para trás, de modo que ela fique submersa no líquido, mas não ocluída pela rolha. Aspire todo o conteúdo do frasco para a seringa.

Observação: Se ainda houver muitas esferas presas na parede do frasco, enxágue o frasco com 2 ou 3 ml de solução salina e aspire novamente com a seringa contendo as Microesferas HepaSphere.

- Antes de remover a agulha do frasco de Microesferas HepaSphere, enquanto segura a seringa verticalmente, puxe cuidadosamente o êmbolo da seringa para baixo, removendo qualquer solução que possa estar na haste da agulha.
- Substitua a agulha por uma tampa da seringa e agite a seringa para trás e para frente, a fim de dispersar o conteúdo da seringa.
- Espere no mínimo 60 minutos para permitir que as Microesferas HepaSphere fiquem carregadas com o cloridrato de doxorrubicina. Durante os 60 minutos, a seringa precisa ser agitada a cada 10 a 15 minutos para otimizar a distribuição do medicamento nas esferas.
- Depois de 60 minutos, deixe a seringa em repouso para que as esferas se acomodem; purgue todo o sobrenadante e descarte-o

seguindo os padrões hospitalares aprovados.

- Adicione no mínimo 20 ml de meio de contraste não iônico à seringa de 30 ml contendo as Microesferas HepaSphere carregadas com cloridrato de doxorrubicina; um volume maior de solução pode proporcionar um controle melhor durante a embolização. Agite a seringa 2 ou 3 vezes e espere 5 minutos até que a homogeneidade da solução seja alcançada.

Observação: Deixe a solução de esferas reconstituídas com doxorrubicina atingir a temperatura ambiente antes de usar.

- Antes de qualquer injeção, verifique se as esferas estão em suspensão; se não estiverem, agite a seringa para trás e para frente, a fim de dispersar o conteúdo da seringa.

OPÇÃO 3: PREPARAÇÃO PARA EMBOLIZAÇÃO CARREGADA COM IRINOTECANO

As Microesferas HepaSphere carregadas com irinotecano são aplicáveis apenas aos tamanhos de 20 a 40 µm, 30 a 60 µm e 50 a 100 µm.

Como diretriz geral, o carregamento de irinotecano nas Microesferas HepaSphere demora 30 minutos. As Microesferas HepaSphere não devem ser usadas antes de estarem completamente hidratadas e expandidas.

- Escolha a dose adequada de solução de irinotecano para carregar nas Microesferas HepaSphere. Uma dose máxima de 100 mg de irinotecano pode ser carregada em cada frasco de 25 mg de Microesferas HepaSphere. A solução de irinotecano está tipicamente disponível em uma concentração de 20 mg/ml.

Observação: Deixe o irinotecano atingir a temperatura ambiente antes de usar.

- Aspire o irinotecano para uma seringa conectada a uma agulha de calibre 20 ou maior.
- Para garantir a reconstituição adequada das Microesferas HepaSphere, segure o frasco de Microesferas HepaSphere horizontalmente com a ponta dos dedos e role-o várias vezes. Isso serve para transferir o conteúdo seco do frasco para a parede lateral.

Observação: Puxe para trás apenas a tampa flip-top; não remova o anel de crimpagem ou a rolha do frasco.

- Insira cuidadosamente a agulha da seringa contendo a solução de irinotecano através da rolha do frasco. Continue rolando o frasco nas pontas dos dedos e injete a solução de irinotecano no frasco.
- Coloque o frasco de Microesferas

HepaSphere na posição vertical. Remova cuidadosamente a seringa com a agulha e deixe o frasco em repouso por 30 minutos para hidratar completamente as esferas.

- Durante esses 30 minutos, agite várias vezes o frasco de Microesferas HepaSphere para trás e para frente, para que o líquido entre em contato com a rolha cinza. Repita esse processo a cada 2 a 3 minutos para assegurar uma reconstituição homogênea das Microesferas HepaSphere.

Observação: O frasco é fechado hermeticamente. Se a aspiração da seringa para dentro do frasco não ocorrer automaticamente, tomando extremo cuidado aspire manualmente o ar do frasco para a seringa antes de injetar o fluido de reconstituição. Podem ser usadas técnicas adequadas de aspiração e/ou ventilação, aprovadas pela unidade de saúde, para facilitar a injeção do meio de reconstituição no frasco. Se a aspiração do ar do frasco for realizada antes da reconstituição, tenha cuidado para não remover as esferas do frasco.

- Depois do período de 30 minutos de hidratação e carregamento, conecte uma agulha de calibre 20 ou maior a uma seringa de tamanho adequado e insira-a no frasco de Microesferas HepaSphere. Aspire o conteúdo do frasco de Microesferas HepaSphere com a seringa. Coloque o frasco na posição vertical, com o fundo voltado para cima. Puxe a agulha para trás, de modo que ela fique submersa no líquido, mas não ocluída pela rolha. Aspire todo o conteúdo do frasco para a seringa.
- Antes de remover a agulha do frasco de Microesferas HepaSphere, enquanto segura a seringa verticalmente, puxe cuidadosamente o êmbolo da seringa para baixo, removendo qualquer solução que possa estar na haste da agulha.
- Substitua a agulha por uma tampa da seringa e agite a seringa para trás e para frente, a fim de dispersar o conteúdo da seringa.
- Adicione um volume igual de meio de contraste não iônico à seringa contendo as Microesferas HepaSphere carregadas com irinotecano, imediatamente antes do uso.

Observação: Deserve a solução de esferas reconstituídas com irinotecano atingir a temperatura ambiente antes de usar.

- Um volume maior de meio de contraste não iônico pode causar a liberação de irinotecano no sobrenadante.
- Agite a seringa 2 ou 3 vezes e espere 5 minutos até que a homogeneidade da solução seja alcançada.
- Antes de qualquer injeção, verifique se as microesferas estão em suspensão. Se não estiverem, agite a seringa para cima e para baixo, a fim de dispersar o conteúdo no interior da seringa.
- Não remova o sobrenadante.

INSTRUÇÕES DE APLICAÇÃO

- Avalie cuidadosamente a rede vascular associada à lesão-alvo, usando imagens de alta resolução.

Observação: É importante determinar se algum shunt arteriovenoso está presente antes do início da embolização.

- Usando técnicas padrão, posicione o cateter de aplicação no vaso-alvo e a ponta do cateter tão perto quanto possível do alvo da embolização.
- Use uma seringa de injeção de no máximo 3 ml para aplicar as Microesferas HepaSphere carregadas com veículo ou doxorrubicina/irinotecano. O uso de uma seringa de injeção de 1 ml é recomendado.
- Aspire a mistura de Microesferas HepaSphere para a seringa de injeção.
- Podem ser usados dois métodos para o sequestro da alíquota embólica para a injeção:
 - **Opção 1:** Conecte uma válvula de 3 vias à seringa contendo as Microesferas HepaSphere carregadas com veículo ou doxorrubicina/irinotecano e ao microcateter de infusão e use uma seringa de 1 ml para a injeção através da porta aberta da válvula de 3 vias.
 - **Opção 2:** Alíquotas seriais de Microesferas HepaSphere carregadas com doxorrubicina/irinotecano/veículo podem ser retiradas da seringa para uma seringa de injeção de 1 ml por meio de uma válvula de 3 vias que não esteja conectada ao cateter de infusão. A seringa de 1 ml contendo cada alíquota pode ser conectada independentemente ao microcateter de infusão e injetada.
- Agite a seringa para cima e para baixo, para manter a homogeneidade da suspensão da mistura de Microesferas HepaSphere.
- Sob orientação fluoroscópica contínua, injete a alíquota de Microesferas HepaSphere de forma lenta, não forçada e pulsátil ao longo de um período de aproximadamente 1 minuto/ml de solução de microesferas. Injete apenas sob condições de fluxo livre e monitore o refluxo.

Observação: O refluxo das esferas embólicas pode induzir isquemia imediata nos tecidos e vasos que não são alvos.

- Quando ocorrer a estase no pedículo de alimentação durante a administração das Microesferas HepaSphere carregadas com veículo ou doxorrubicina/irinotecano, espere no mínimo 5 minutos e então faça uma angiografia seletiva após essa espera de 5 minutos para verificar a cessação do fluxo anterógrado.
- Se a cessação do fluxo anterógrado não tiver ocorrido, continue a infusão sob orientação fluoroscópica até que a desvascularização desejada seja obtida.

- Quando a infusão das Microesferas HepaSphere terminar, remova o cateter mantendo uma aspiração leve para evitar deslocar quaisquer Microesferas HepaSphere residuais que ainda estejam no lúmen do cateter. Descarte o cateter após a remoção e não o reutilize.
- Descarte os frascos abertos ou Microesferas HepaSphere não usadas.

CUIDADO

Se o cateter ficar obstruído ou se ocorrer uma resistência significativa à infusão durante a injeção, não tente desentupir o cateter com pressão, porque pode ocorrer o refluxo do material embólico, resultando na embolização não direcionada. Remova o cateter aplicando, ao mesmo tempo, aplica uma aspiração leve e descarte-o.

CONSERVAÇÃO/ARMAZENAMENTO/DESCARTE

- As Microesferas HepaSphere precisam ser armazenadas em temperatura ambiente e local seco e escuro, nos frascos e embalagens originais.
- Use até a data indicada no rótulo.
- Não reesterilize
- Quando o procedimento de reconstituição terminar, armazene a solução de

Microesferas HepaSphere em condições de 2 a 8 °C e use dentro de 24 horas, se não for usada imediatamente. Não armazene as Microesferas HepaSphere depois que o meio de contraste tiver sido adicionado.

Observação: As Microesferas HepaSphere que foram carregadas com cloridrato de doxorrubicina, quando não misturadas com um agente de contraste e quando armazenadas a 2 °C a 8 °C, demonstraram ser física e quimicamente estáveis durante 15 dias.

- Após o uso, as Microesferas HepaSphere devem ser descartadas de acordo com o circuito hospitalar de resíduos contaminados.

INFORMAÇÕES DE ACONSELHAMENTO AO PACIENTE

- Antes da embolização, os pacientes devem ter uma compreensão clara de quem fornecerá os cuidados pós-procedimento e quem contatar em caso de emergência após a embolização.
- Os pacientes de embolização devem compreender os potenciais benefícios, riscos e eventos adversos associados à embolização. Em particular, os pacientes devem entender que há uma chance de seus sintomas não melhorarem após a embolização.

Tamanho dos produtos secos (µm)	Código de cor (bordas do rótulo)	Quantidade de microesferas (mg)	Referência
20-40	Cinza	25 50	V 125 HS V 150 HS
30-60	Laranja	25 50	V 225 HS V 250 HS
50-100	Amarelo	25 50	V 325 HS V 350 HS
100-150	Azul	25 50	V 525 HS V 550 HS
150-200	Vermelho	25 50	V 725 HS V 750 HS

Observação: As Microesferas HepaSphere de 20 a 40 µm (tamanho do produto seco) é comercializado sob dois nomes: Microesferas HepaSphere e Microesferas HepaSphere Q2.

INFORMAÇÕES NA EMBALAGEM

	Fabricante
	Data de fabricação: AAAA-MM-DD
	Prazo de validade: AAAA-MM-DD
	Número de lote

	Número de catálogo
	Não reesterilize
	Não utilize se a embalagem estiver danificada, e consulte as instruções de uso
	Mantenha longe da luz solar
	Mantenha seco
	Uso único
	Cuidado
	Não pirogênico
	Esterilizado por irradiação
	Dispositivo médico
	Identificação única do dispositivo
	Sistema de barreira estéril única com embalagem protetora interna
	Consulte as instruções de uso
	Identificação do paciente
	Centro de saúde ou médico
	Data
	Site de informações para o paciente
	Logotipo da marca da CE – Identificação do órgão notificado: 0459
	Tamanho das microesferas secas/Tamanho das microesferas hidratadas

Na União Europeia, qualquer incidente grave que tenha ocorrido em relação ao dispositivo deverá ser comunicado ao fabricante e à autoridade competente do respectivo Estado-membro.

HepaSphere™

Mikrosfärer

BRUKSANVISNING

AVSEDD ANVÄNDNING

HepaSphere™-mikrosfärer är avsedda för användning vid embolisering av blodkärl.

INDIKATIONER FÖR ANVÄNDNING

HepaSphere™-mikrosfärer är indikerade för användning med eller utan försörjning av doxorubicin HCl för behandlingssyften eller preoperativa syften vid följande ingrepp:

- Embolisering av hepatocellulärt karcinom
- Embolisering av metastaser på levern.

HepaSphere-mikrosfärer laddade med irinotekan är indikerade för användning vid:

- Embolisering av metastaserad kolorektalcancer (mCRC) på levern.

BESKRIVNING

HepaSphere-mikrosfärer ingår i en familj med emboliska medel som är baserade på egenutvecklad teknik. HepaSphere-mikrosfärer är biokompatibla, hydrofila, icke resorberbara, expanderbara och anpassningsbara mikrosfärer. HepaSphere-mikrosfärer sväller när de utsätts för vattenlösningar. HepaSphere-mikrosfärer kan användas blindpreparat (utan läkemedel) eller kan laddas med Doxorubicin HCl eller irinotekan. De finns tillgängliga i ett antal olika storlekar.

Torr produkt (µm)	20–40	30–60	50–100	100–150	150–200
-------------------	-------	-------	--------	---------	---------

HepaSphere-mikrosfärer består av 100 % poly (vinylalkohol och natriumakrylat).

TABELL ÖVER MATERIAL I IMPLANTERAD PRODUKT

Material	Exponeringslängd	Exponeringsnivå för patient (för en flaska)
Polyvinylalkohol och natriumakrylat	Långvarig (> 30 dagar)	25 mg eller 50 mg

ENHETSFÖRPACKNING

HepaSphere-mikrosfärer förvaras i en steril, 10 ml-flaska som är försedd med ett veckat lock och förpackad i en försluten påse.

Innehåll: 25 mg eller 50 mg torra HepaSphere-mikrosfärer per flaska som ska spås ut före användning.

KLINISKA PRESTANDA

HepaSphere-mikrosfärer mikrosfärer är utformade för kontrollerad, inriktad embolisering.

HepaSphere-mikrosfärer är icke-resorberbara, långvariga implantat som ger permanent embolisering. HepaSphere-mikrosfärer är anpassningsbara och expanderbara mikrosfärer som anpassar sin morfologi till mälkärl, så att blodflödet helt kan ockluderas. Bristande blodtillförsel till tumören leder till tumörnekros.

HepaSphere-mikrosfärer kan laddas med doxorubicin HCl eller irinotekan och de kan ge ett ihållande utsläpp av läkemedlet lokalt vid emboliseringsstället. På grund av dess höga anpassningsbarhet ger HepaSphere-mikrosfärer optimal kontakt mellan mikrosfärernas yta och kärlväggen, så att diffusionen av läkemedel sker in i tumören.

KLINISK NYTTA

Embolisering med HepaSphere-mikrosfärer en minimal invasiv behandling som är effektiv för:

- Att fördröja sjukdomens utveckling och öka antalet överlevande bland patienter med hepatocellulärt karcinom och metastaser i levern
- Att fördröja sjukdomens utveckling och öka antalet överlevande bland patienter med metastaserad kolorektalcancer i levern

Om du vill ha en kopia av den här enhetens aktuella europeiska sammanfattning av säkerhetsprestanda och kliniska prestanda (SSCP) går du till den europeiska databasen om medicintekniska produkter (Eudamed), där den är kopplad till den grundläggande UDI-DI. <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Basic UDI-DI: 088445048755E9.

Alternativt kan du ladda ner en kopia av SSCP från: <https://www.merit.com/sscp/>

MAGNETISK RESONANSTOMOGRafi

HepaSphere-mikrosfärer består av en akrylsampolymer och är kompatibla med magnetisk resonanstomografi (MRT).

KONTRAIKATIONER

- Patienter intoleranta mot vaskulära ocklusionsingrepp
- Vaskulär anatomi eller blodflöde som förhindrar korrekt kateterplacering eller embolisk injektion
- Förekomst eller misstänkt förekomst av vasospasm
- Förekomst eller trolig förekomst av blödning på behandlingsstället
- Förekomst av svår ateromatös sjukdom
- Förekomst av parallella kärlgångar som kan utsätta normala områden för risk under embolisering
- Arteriovenösa shuntar med högt flöde eller fistlar med en luminal diameter större än den valda storleken av HepaSphere-mikrosfärer
- Vaskulärt motstånd perifert till matningsartärerna, vilket förhindrar passage av HepaSphere-mikrosfärer till lesionen

- Ska inte användas i lungvaskulatur, hjärtvaskulatur eller det centrala nervsystemets vaskulatur
- Känd känslighet för sampolymer bestående av polyvinylalkohol och natriumakrylat

VARNINGAR

- Storleken på HepaSphere-mikrosfärer måste väljas efter beaktande av det arteriovenösa angiografiska utseendet. Storleken på HepaSphere-mikrosfärer ska väljas både för att vara lämplig för storleken på kärlet som leder till målet och för att förhindra passage från artär till ven.
- Några av HepaSphere-mikrosfärer kan ligga något utanför intervallet, så läkaren ska noggrant välja storleken på HepaSphere-mikrosfärer enligt storleken på målkärnen vid önskad nivå av okklusion i vaskulaturen och efter beaktande av det arteriovenösa angiografiska utseendet.
- På grund av de avsevärda komplikationerna som felaktigt riktad embolisering innebär ska extrem försiktighet iakttagas för alla ingrepp som involverar den extrakraniella cirkulationen som omfattar huvudet och halsen, och läkaren ska noggrant väga potentiella fördelar med att använda embolisering mot de risker och potentiella komplikationer som ingreppet innebär. Dessa komplikationer kan omfatta blindhet, försämrad hörsel, försämrat luktsinne, förlamning och död.
- Patienten kan drabbas av svåra strålningsskador på grund av längre perioder av fluoroskopisk exponering, stor patient, vinklad projicering av röntgenstrålning och flera sessioner med bildregistrering eller radiografi. Se det kliniska protokollet på din vårdinrättning för att säkerställa att korrekt strålningsdos används för varje typ av ingrepp som utförs.
- Uppkomst av strålningsskador på patienten kan vara fördröjd. Patienter ska ges information om potentiella strålningseffekter, vad de ska titta efter och vem de ska kontakta om symptom uppstår.
- HepaSphere-mikrosfärer FÅR INTE rekonstrueras med sterilt vatten för injektion. Rekonstitution med sterilt vatten leder till omfattande svällande som gör injektionen av HepaSphere-mikrosfärer mycket svår eller omöjlig att utföra.
- Rekonstituera inte HepaSphere-mikrosfärer med Lipiodol/Ethiodol.
- Var uppmärksam på tecken på felaktigt riktad embolisering. Under injektioner ska du noggrant övervaka patientens vitala tecken, inklusive SaO₂ (t.ex. hypoxi, förändringar av det centrala nervsystemet). Om några tecken på felaktigt riktad embolisering uppstår eller om patientens symptom utvecklas ska du överväga att avbryta ingreppet, undersöka möjlig

shuntning eller öka mikrosfärernas storlek.

- Överväg att öka mikrosfärernas storlek om angiografiskt bevis på embolisering inte snabbt förefaller uppenbart under injektion av mikrosfärerna.

Varningar gällande användning av små mikrosfärer:

- Noggrant hänsynstagande ska göras varje gång användning av emboliska medel som har en mindre diameter än avbildningsutrustningens upplösningskapacitet övervägs. Förekomst av arteriovenös anastomos, förgreningskärl som leder bort från målområdet eller nyblivna kärl som inte fanns före embolisering kan leda till felaktigt riktad embolisering och svåra komplikationer.
- Mikrosfärer som är mindre än 100 mikrometer tenderar att blockera cirkulationen till distal vävnad. Risken för ischemisk skada är större vid användning av mikrosfärer av mindre storlek och konsekvenser av denna skada måste tas i beaktande före embolisering. Potentiella konsekvenser omfattar svullnad, nekros, förlamning, abscess och/eller allvarligare syndrom efter embolisering.
- Svullnad efter embolisering kan leda till ischemi i vävnad runtomkring målområdet. Var noggrann med att undvika ischemi i intolerant, ej avsedd vävnad, såsom nervvävnad.

FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER

HepaSphere-mikrosfärer får endast användas av specialisläkare med utbildning i vaskulära emboliseringsingrepp. Storlek och antal måste noggrant väljas baserat på den lesion som ska behandlas och potentiell förekomst av shuntar. Endast läkaren kan fatta beslut om när det är lämpligast att avbryta injektionen av HepaSphere-mikrosfärer.

Använd inte produkten om flaskan, locket eller påsen är skadade.

Endast för användning på en patient – Innehållet levereras sterilt – förbudet att återanvända, ombearbeta eller omsterilisera innehållet i en flaska som har öppnats. Återanvändning, reprocessing eller omsterilisering kan skada enhetens strukturella integritet och/eller leda till fel på anordningen, vilket i sin tur kan leda till att patienten skadas, insjuknar eller avlider. Återanvändning, reprocessing eller omsterilisering kan också skapa en risk för att enheten kontamineras och/eller orsaka patientinfektion eller korsinfektioner, inklusive, men inte begränsat till, överföring av smittsamma sjukdomar från en patient till en annan. Kontaminering av anordningen kan leda till att patienten skadas, insjuknar eller avlider. Alla ingrepp måste utföras enligt godkänd aseptisk teknik.

HepaSphere-mikrosfärer FÅR INTE användas i sitt ursprungliga, torra tillstånd.

De måste rekonstitueras före användning. HepaSphere-mikrosfärer sväller i vattenlösning. Hur mycket de sväller beror på vätskans jonkoncentration. Se avsnittet "SVÄLLANDE".

HepaSphere-mikrosfärer kan sammanpressas och kan enkelt injiceras genom mikrokatetrar. Injektion av HepaSphere-mikrosfärer innan de är helt expanderade kan däremot leda till att de inte når det avsedda emboliseringsmålet och eventuellt att ett större vävnadsområde emboliseras.

Obs! Högsta rekommenderad koncentration av doxorubicin HCl är 5 mg/ml. Koncentrationer av doxorubicin HCl över 5 mg/ml ökar avsevärt lösningens viskositet och gör den svår att hantera med HepaSphere-mikrosfärer. Högsta rekommenderad koncentration av irinotekan är 20 mg/ml.

Patienter med kända allergier mot icke-joniskt kontrastmedel kan behöva kortikosteroider före embolisering. Ytterligare bedömning eller försiktighetsåtgärder kan behövas vid hantering av periprocedurmässig vård för patienter med följande åkommor:

- Blödningsbenägenhet eller hyperkoagulabilitet
- Nedsatt immunförsvar

Obs! Om HepaSphere-mikrosfärer laddas med doxorubicin HCl eller irinotekan ska du läsa användningsinstruktioner för lämpligt läkemedel för information gällande kontraindikationer, varningar, försiktighetsåtgärder, potentiella komplikationer, dosering och patienthantering före användning.

POTENTIELLA KOMPLIKATIONER

Vaskulär embolisering är ett ingrepp som innebär stora risker. Komplikationer kan uppstå när som helst under eller efter ingreppet och kan omfatta, men är inte begränsade till, följande

- Syndrom efter embolisering (t.ex. illamående, kräkningar, smärtor, feber)
- Utmattning och förlorad aptit
- Hypertoni
- Leversjukdomar och leversvikt (inklusive enzymskador och ascites)
- Komplikationer kopplade till kateterisering (t.ex. hematombildning vid ingångsstället, koagelbildning vid kateterspetsen och efterföljande förskjutning samt nerv- och/eller cirkulationsskador som kan leda till bensador)
- Käril- eller lesionsruptur och blödning
- Vasospasm
- Rekanalisering
- Allergisk reaktion på läkemedel (t.ex. analgetika)
- Allergisk reaktion på icke-joniskt

kontrastmedel eller emboliskt material

- Önskat återflöde eller passage av HepaSphere-mikrosfärer till normala artärer bredvid mållesionen eller genom lesionen till artärer eller artärbäddar, t.ex. den inre karotisartären eller lung- eller hjärtcirkulationen
- Lungemboli på grund av arteriovenös shuntning
- Vätskeutjuttning i lungsäck
- Ischemi på önskat ställe, inklusive ischemisk stroke, ischemisk infarkt (inklusive myokardiell infarkt) och vävnadsnekros
- Ocklusion av kapillärbädd och vävnadsskador (kolecystit, kolangit, pankreatit)
- Förlamning på grund av felaktigt riktad embolisering eller ischemiska skador från ödem i närliggande vävnad
- Blindhet, förlorad hörsel och förlorat luktsinne
- Reaktion på främmande föremål som kräver medicinska ingrepp
- Infektion som kräver medicinska ingrepp (inklusive leverabscess)
- Död
- Mer information finns under avsnittet Varningar

SVÄLLANDE

HepaSphere-mikrosfärer sväller vid rekonstitution med vattenlösning med 0,9 % natriumklorid och icke-joniskt kontrastmedel. När HepaSphere-mikrosfärer hydratiseras i 100 % vattenlösning med 0,9 % natriumklorid eller 50 % icke-joniskt kontrastmedel och 50 % vattenlösning med 0,9 % natriumklorid, sväller de till ungefär fyra gånger sin ursprungliga diameter i torrt tillstånd på ungefär tio minuter. Till exempel expanderar HepaSphere-mikrosfärer med en diameter på ungefär 50–100 mikrometer i torrt tillstånd till ungefär 200–400 mikrometer vid rekonstitution enligt rekommendationerna nedan. På grund av naturliga variationer i svällningsprocessen kommer några av HepaSphere-mikrosfärer att ligga något utanför intervallet efter rekonstitution. Därför ska läkaren noggrant välja storleken på HepaSphere-mikrosfärer enligt storleken på målkärlen vid önskad nivå av ocklusion i vaskulaturen och vattenlösningens beskaffenhet.

Obs! För att HepaSphere-mikrosfärer ska expandera ordentligt måste de utsättas för en lösning på minst 10 ml för doxorubicin HCl eller koksalt eller minst 5 ml för irinotekan. Hur mycket de sväller när de laddas med doxorubicin HCl beror på mängden läkemedel som produkten laddas med. HepaSphere-mikrosfärer minskar i storlek med ungefär 20 % när de laddas med doxorubicin HCl jämfört med storleken i ren vattenlösning med 0,9 % natriumklorid och ungefär 30 % när de laddas med irinotekan.

KATETERKOMPATIBILITET

HepaSphere-mikrosfärer kan injiceras med mikrokatetrar med följande specifikationer:

Torr produkt (µm)	Ungefärligt intervall för rekonstituerad storlek (µm)	Storleks-id för kateter (tum)
20–40	80–160	≥ 0,020
30–60	120–240	≥ 0,021
50–100	200–400	≥ 0,021
100–150	400–600	≥ 0,024
150–200	600–800	≥ 0,027

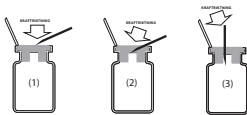
BRUKSANVISNING

HepaSphere-mikrosfärer måste rekonstitueras enligt nedanstående beskrivningar av ALTERNATIV 1, ALTERNATIV 2 eller ALTERNATIV 3 före positionering av katetern.

- Välj noggrant storlek på HepaSphere-mikrosfärer efter storleken på målkärnen vid önskad nivå av okklusion i vaskulaturen och vattenlösningens beskaffenhet. Se informationen under "SVÄLLANDE".
- Säkerställ att HepaSphere-mikrosfärer är kompatibla med avsedd storlek på katetern som ska användas. Se tabellen ovan.
- Inspektera förpackningen för att bekräfta att den är intakt. Flaskan yttre är steril.
- I enlighet med aseptisk teknik ska du öppna den avdragbara hinnan som börjar vid spetsen och dra tillbaka hinnan helt till basen. Sätt försiktigt fast spetsen på den sterila flaskan i det sterila fältet, och undvik kontakt med några delar som tidigare har varit förseglade.
- HepaSphere-mikrosfärer kan förekomma utanför flaskan. Därför måste flaskan hanteras aseptiskt utanför det sterila huvudfältet.
- För att förhindra penetrering av gummimembranet ska du föra in injektionskanylen på följande sätt

- Håll i kanylen så att avfasningen är riktad uppåt och positionera spetsen diagonalt med insättningsstället. Tryck spetsen mot mitten av insättningsstället.
- Tryck lätt på kanylen i motsatt riktning av avfasningen för att försiktigt föra in kanylen på insättningsstället tills kanylspetsens bakre del inte längre syns. Var försiktig så att du inte skrapar bort den övre ytan på gummilocket med kanylspetsens bakre del.
- Fortsätt trycka försiktigt på kanylen i motsatt riktning av avfasningen och för långsamt in kanylen vertikalt genom

gummilocket.



- Efter preparation ska du noggrant undersöka lösningen för att fastställa om några gummirester förekommer. Om lösningen ser kontaminerad ut ska du inte använda den.

Obs! Användning av ventilerad spets/trubbiga kanyl rekommenderas.

HEPASPHERE-MIKROSFÄRER KAN ANVÄNDAS MED ELLER UTAN LADDNING AV DOXORUBICIN HCl ELLER IRINOTEKAN.

ALTERNATIV 1: FÖRBEREDELSE FÖR EMBOLISERING UTAN LÄKEMEDEL (BLINDPREPARAT)

Den ungefärliga rekonstitueringstiden vid användning utan laddning av läkemedel är 10 minuter.

- Fyll en spruta med 10 ml vattenlösning med 0,9 % natriumklorid. Anslut sprutan till en kanyl med en diameter på 20 gauge eller större.
- För att säkerställa korrekt rekonstitution av HepaSphere-mikrosfärer ska du ta tag i flaskan horisontellt med fingerspetsarna och rulla flaskan fram och tillbaka flera gånger. Detta förflyttar flaskans torra innehåll till sidoväggen.

Obs! Vik endast tillbaka snäpplocket, ta inte bort den veckade ringen eller membranet från flaskan.

- För försiktigt in sprutans kanyl genom flaskans membran. Fortsätt att rulla flaskan mellan fingerspetsarna och injicera hela mängden (10 ml) med rekonstituerat medel i flaskan. Placera sedan flaskan vertikalt och ta försiktigt ut sprutan med kanylen monterad.

Obs! Flaskan är hermetiskt sluten. Om aspiration från sprutan till flaskan inte sker automatiskt ska du försiktigt aspirera luft manuellt från flaskan till sprutan innan du injicerar den rekonstituerade vätskan. Korrekta tekniker för aspiration och/eller luftning, enligt vad som är godkänt av sjukvårdsinrättningen, kan användas för lättare injektion av rekonstituerat medel i flaskan. Om aspiration av luft från flaskan görs före rekonstitution ska du vara försiktig så att du inte tömmer ut sfärerna ur flaskan.

- För att säkerställa homogen rekonstitution av HepaSphere-mikrosfärer ska du skaka om flaskan upp och ned upprepade gånger så att vätskan kommer i kontakt med membranet 5–10 gånger.
- Vänta minst 10 minuter för att låta HepaSphere-mikrosfärer rekonstitueras och

expanderas fullständigt.

- Använd en 30 ml-spruta och en kanyl med en tjocklek på 20 gauge eller större för att aspirera flaskans innehåll. Roter flaskan till en vertikal position med flaskans botten riktad uppåt. Dra tillbaka kanylen så att den är nedsänkt i vätskan, men inte täpps till av membranet. Aspirera hela flaskans innehåll i sprutan.
- 10 ml av icke-joniskt kontrastmedel måste tillsättas i sprutan som innehåller HepaSphere-mikrosfärer för visualisering under genomlysning och mikrosfärsuspension.

Obs! Om luften tidigare aspirerats från flaskan ska du försiktigt injicera luft med hjälp av sprutan före aspiration av flaskans innehåll för att säkerställa lättare aspiration av flaskans innehåll till sprutan. Om allt innehåll inte dras ut ska du föra in ytterligare mängd luft och upprepa aspirationsprocessen. Det är möjligt att tillföra ytterligare mängd icke-joniskt kontrastmedel eller vattenlösning med 0,9 % natriumklorid i sprutan för att få större spridning av mikrosfärerna.

Obs! HepaSphere-mikrosfärer rekonstituerat enligt instruktionerna ovan kan användas tillsammans med kemoterapeutiska medel, som t.ex. cisplatin, epirubicin, doxorubicin HCl, fluorouracil, irinotekan och mitomycin efter hydratisering.

För tillförsel av läkemedel är däremot HepaSphere-mikrosfärer endast indikerat för användning med doxorubicin HCl (se Alternativ 2 nedan) eller irinotekan (se Alternativ 3 nedan).

ALTERNATIV 2: FÖRBEREDELSE FÖR EMBOLISERING LADDAD MED DOXORUBICIN HCl

WARNING! Liposomala formuleringar med doxorubicin HCl lämpar sig inte för laddning i HepaSphere-mikrosfärer.

Obs! Låt flytande doxorubicin bli rumstempererat före användning.

Lyofiliserad doxorubicin HCl måste rekonstitueras med en lösning med 0,9 % natriumklorid. Som en allmän riktlinje tar det en timme att ladda lyofiliserad doxorubicin HCl som solubiliseras i en lösning med 0,9 % natriumklorid i HepaSphere-mikrosfärer. HepaSphere-mikrosfärer ska inte användas innan de är helt hydratiserade och expanderade. Laddningskinetik för försolubiliserad doxorubicin HCl kan variera, beroende på lösningens koncentration och pH-värde.

- Välj lämplig dos av doxorubicin HCl att ladda HepaSphere-mikrosfärer med.

Obs! En maximal dos av 75 mg doxorubicin HCl kan laddas i 25 mg HepaSphere-mikrosfärer. Solubilisera önskad dos av lyofiliserad doxorubicin HCl i 20 ml lösning

med 0,9 % natriumklorid för injektion.

ANVÄND ALDRIG RENT VATTEN

Obs! Högsta rekommenderad koncentration av doxorubicin HCl är 5 mg/ml. Koncentrationer av doxorubicin HCl över 5 mg/ml ökar avsevärt lösningens viskositet och gör den svår att hantera med HepaSphere-mikrosfärer.

- Aspirera 20 ml doxorubicin HCl-lösning i två separata 30 ml-sprutor. Varje 30 ml-spruta ska innehålla 10 ml doxorubicin HCl-lösning.
- Anslut den ena 30 ml-sprutan som innehåller 10 ml doxorubicin HCl-lösning till en kanyl med en tjocklek på 20 gauge eller större.
- För att säkerställa korrekt rekonstitution av HepaSphere-mikrosfärer ska du ta tag i flaskan med HepaSphere-mikrosfärer horisontellt med fingerspetsarna och rulla flaskan fram och tillbaka flera gånger. Detta förflyttar flaskans torra innehåll till sidoväggen.
- **Obs!** Vik endast tillbaka snäpplocket, ta inte bort den veckade ringen eller membranet från flaskan.
- För försiktigt in kanylen i någon av 30 ml-sprutorna som innehåller 10 ml doxorubicin HCl-lösning genom flaskans membran. Fortsätt att rulla flaskan mellan fingerspetsarna och injicera hela mängden med 10 ml doxorubicin HCl-lösning i flaskan.
- Placera flaskan med HepaSphere-mikrosfärer vertikalt. Ta försiktigt bort flaskan med nålen monterad och låt flaskan stå i 10 minuter så att sfärerna hydratiseras ordentligt.
- Under hydratiseringsperioden på 10 minuter ska du skaka flaskan med HepaSphere-mikrosfärer flera gånger fram och tillbaka så att vätskan kommer i kontakt med det grå membranet. Upprepa den här processen varannan till var tredje minut för att säkerställa homogen rekonstitution av HepaSphere-mikrosfärer.

Obs! Flaskan är hermetiskt sluten. Om aspiration från sprutan till flaskan inte sker automatiskt ska du försiktigt aspirera luft manuellt från flaskan till sprutan innan du injicerar den rekonstituerade vätskan. Korrekta tekniker för aspiration och/eller luftning, enligt vad som är godkänt av sjukvårdsinrättningen, kan användas för lättare injektion av rekonstituerat medel i flaskan. Om aspiration av luft från flaskan görs före rekonstitution ska du vara försiktig så att du inte tömmer ut sfärerna ur flaskan.

- Efter hydratiseringsperioden på 10 minuter ska du montera en kanyl med en tjocklek på 20 gauge eller större på den andra 30 ml-sprutan som innehåller de återstående 10 ml med doxorubicin HCl-lösning och spruta in det i flaskan med HepaSphere-

mikrosfärer. Aspirera innehåller i flaskan med HepaSphere-mikrosfärer i en 30 ml-spruta som innehåller de återstående 10 ml med doxorubicin HCl-lösning. Roter flaskan till en vertikal position med flaskans botten riktad uppåt. Dra tillbaka kanylen så att den är nedsänkt i vätskan, men inte täpps till av membranet. Aspirera hela flaskans innehåll i sprutan.

Obs! Om för många sfärer fortfarande sitter fast på flaskans vägg ska du skölja flaskan med 2 eller 3 ml koksaltlösning och aspirera igen med sprutan som innehåller HepaSphere-mikrosfärer.

- Innan du tar bort kanylen från flaskan med HepaSphere-mikrosfärer ska du hålla sprutan vertikalt och försiktigt dra sprutans kolv nedåt för att ta bort eventuell lösning som kan finnas i kanylnavet.
- Byt ut kanylen mot sprutans skyddslock och skaka om sprutan upp och ned upprepade gånger så att innehållet i sprutan blandas.
- Vänta minst 60 minuter för att låta HepaSphere-mikrosfärer ladda doxorubicin HCl. Under de 60 minuterna ska sprutan skakas om var 10–15 minuter för att optimera distributionen av läkemedlet i sfärerna.
- Efter 60 minuter ska du låta sprutan stå så att sfärerna lägger sig och rensa sedan bort all supernatant och kassera den enligt inrättningens godkända standarder.
- Tillsätt minst 20 ml icke-joniserat kontrastmedel i 30 ml-sprutan som innehåller doxorubicin HCl laddat med HepaSphere-mikrosfärer, även om större volym med lösning kan ge bättre kontroll under embolisering. Skaka om sprutan 2 eller 3 gånger och vänta 5 minuter tills lösningen är homogen.

Obs! Låt den rekonstituerade sfärlösningen med doxorubicin bli rumstempererad före användning.

- Före alla injektioner ska du kontrollera att sfärerna är suspenderade. Om de inte är det ska du skaka om sprutan fram och tillbaka för att blanda ut innehållet i sprutan.

ALTERNATIV 3: FÖRBEREDELSE FÖR EMBOLISERING LADDAD MED IRINOTEKAN

HepaSphere-mikrosfärer laddade med irinotekan kan endast användas i storlekarna 20–40 µm, 30–60 µm och 50–100 µm.

Som en allmän riktlinje tar det 30 minuter att ladda HepaSphere-mikrosfärer med irinotekan. HepaSphere-mikrosfärer ska inte användas innan de är helt hydratiserade och expanderade.

- Välj lämplig dos av irinotekanlösning att ladda HepaSphere-mikrosfärer med. En maximal dos av 100 mg irinotekan kan laddas in i 25 mg HepaSphere-mikrosfärer. Irinotekanlösning finns vanligtvis

tillgänglig i en koncentration på 20 mg/ml.

Obs! Låt irinotekan bli rumstempererad före användning.

- Aspirera irinotekan i en spruta ansluten till en kanyl med en diameter på 20 gauge eller större.
- För att säkerställa korrekt rekonstitution av HepaSphere-mikrosfärer ska du ta tag i flaskan med HepaSphere-mikrosfärer horisontellt med fingerspetsarna och rulla flaskan fram och tillbaka flera gånger. Detta förflyttar flaskans torra innehåll till sidoväggen.

Obs! Vik endast tillbaka snäpplocket, ta inte bort den veckade ringen eller membranet från flaskan.

- För försiktigt in kanylen på sprutan som innehåller irinotekanlösningen genom flaskans membran. Försätt rulla flaskan mellan fingerspetsarna och injicera irinotekanlösningen i flaskan.
- Placera flaskan med HepaSphere-mikrosfärer vertikalt. Ta försiktigt bort flaskan med kanylen monterad och låt flaskan stå i 30 minuter så att sfärerna hydratiseras ordentligt.
- Under dessa 30 minuter ska du skaka flaskan med HepaSphere-mikrosfärer flera gånger fram och tillbaka så att vätskan kommer i kontakt med det grå membranet. Upprepa den här processen varannan till var tredje minut för att säkerställa homogen rekonstitution av HepaSphere-mikrosfärer.

Obs! Flaskan är hermetiskt sluten. Om aspiration från sprutan till flaskan inte sker automatiskt ska du försiktigt aspirera luft manuellt från flaskan till sprutan innan du injicerar den rekonstituerade vätskan. Korrekta tekniker för aspiration och/eller luftning vad som är godkänt av sjukvårdsinrättningen, kan användas för lättare injektion av rekonstituerat medel i flaskan. Om aspiration av luft från flaskan görs före rekonstitution ska du vara försiktig så att du inte tömmer ut sfärerna ur flaskan.

- Efter perioden för hydratisering och laddning på 30 minuter ska du montera en kanyl med en tjocklek på 20 gauge eller större på en spruta av lämplig storlek och föra in den i flaskan med HepaSphere-mikrosfärer. Aspirera innehållet i flaskan med HepaSphere-mikrosfärer till sprutan. Roter flaskan till en vertikal position med flaskans botten riktad uppåt. Dra tillbaka kanylen så att den är nedsänkt i vätskan, men inte täpps till av membranet. Aspirera hela flaskans innehåll i sprutan.
- Innan du tar bort kanylen från flaskan med HepaSphere-mikrosfärer ska du hålla sprutan vertikalt och försiktigt dra sprutans kolv nedåt för att ta bort eventuell lösning som kan finnas i kanylnavet.
- Byt ut kanylen mot sprutans skyddslock och skaka om sprutan upp och ned

upprepade gånger så att innehållet i sprutan blandas.

- Tillsätt en lika stor volym med icke-joniskt kontrastmedel i sprutan som innehåller irinotekan laddad med HepaSphere-mikrosfärer direkt före användning.

Obs! Låt den rekonstituerade sfärlösningen med irinotekan blir rumstempererad före användning.

- Större volym av icke-joniskt kontrastmedel kan leda till att irinotekan frigörs i supernatanten.
- Skaka om sprutan 2 eller 3 gånger och vänta 5 minuter tills lösningen är homogen.
- Före alla injektioner ska du kontrollera att mikrosfärerna är suspenderade. Om de inte är det ska du skaka om sprutan fram och tillbaka för att blanda ut innehållet i sprutan.
- Ta inte bort supernatanten.

TILLFÖRSELINSTRUKTIONER

- Utvärdera det vaskulära nätverket kopplat till mållesionen noggrant med hjälp av högupplöst avbildning.

Obs! Det är viktigt att fastställa om några arteriovenösa shuntar förekommer innan embolisering påbörjar.

- Använd standardtekniker och positionera tillförselkatetern i målkärllet och kateterspetsen så nära emboliseringsmålet som möjligt.
- Använd en injektionskanyl som inte är större än 3 ml för tillförsel av blindpreparatet eller doxorubicin/irinotekan laddad med HepaSphere-mikrosfärer. Användning av en 1 ml-injektionsspruta rekommenderas.
- Aspirera HepaSphere-mikrosfärblandningen i injektionssprutan.
- Två metoder för sekvestering av embolisk alikvot för injektion kan användas:
- **Alternativ 1:** Anslut en trevägskran till sprutan som innehåller HepaSphere-mikrosfärer laddade med blindpreparatet eller doxorubicin/irinotekan och till infusionsmikrokatetern och använd en 1 ml-spruta för injektion genom trevägskranens öppna port.
- **Alternativ 2:** Seriella alikvoter av HepaSphere-mikrosfärer laddade med blindpreparatet eller doxorubicin/irinotekan kan dras från sprutan till en 1 ml-injektionsspruta genom en trevägskran som inte är monterad på infusionskatetern. 1 ml-sprutan som innehåller varje alikvot kan monteras separat på infusionsmikrokatetern och injiceras.
- Skaka om sprutan fram och tillbaka för att bibehålla homogen suspension av HepaSphere-mikrosfärblandningen.
- Under vägledning med vägledande röntgengenomlysning injiceras du alikvoten med HepaSphere-mikrosfärer på ett långsamt, pulserande, ej kraftfullt sätt under en period på ungefär 1 minut

per ml lösning med mikrosfärer. Injicera alltid under förhållanden med fritt flöde övervaka proceduren med avseende på återflöde.

Obs! Återflöde av emboliska sfärer kan medföra ischemi av ej inriktade vävnader och kärl.

- Om blodstas i tillförselspedikeln uppstår vid tillförsel av blindpreparatet eller doxorubicin/irinotekan laddad med HepaSphere-mikrosfärer ska du vänta i minst 5 minuter och sedan utföra ett selektivt angiogram för att verifiera upphörande av antegrat flöde.
- Om upphörande av antegrat flöde inte har skett ska du fortsätta infusionen under vägledande röntgengenomlysning till önskad devaskularisering har erhållits.
- Efter att infusionen av HepaSphere-mikrosfärer är slutförd ska du ta bort katetern samtidigt som du bibehåller försiktig aspiration för att undvika förskjutning av eventuella HepaSphere-mikrosfärer som kan finnas kvar i kateterlumen. Kassera katetern efter borttagning och återanvänd den inte.
- Kassera alla öppna flaskor eller oanvända HepaSphere-mikrosfärer.

FÖRSIKTIGHET

Om katetern blockeras eller om du stöter på avsevärt infusionsmotstånd under injektionen ska du inte försöka spola ut katetern med för mycket tryck, eftersom återflöde av emboliskt material kan uppstå, vilket leder till felaktigt riktad embolisering. Ta bort katetern samtidigt som du bibehåller försiktig aspiration och kassera den sedan.

BEVARING/FÖRVARING/KASSERING

- HepaSphere-mikrosfärer måste förvaras i rumstemperatur på en torr och mörk plats i sina ursprungliga flaskor och förpackningar.
- Använd före datumet som står angivet på märkningen.
- Får inte omsteriliseras
- När rekonstitutionsproceduren är slutförd ska du förvara lösningen med HepaSphere-mikrosfärer i förhållanden med 2–8 °C och använd dem inom 24 timmar, om de inte används direkt. Förvara inte HepaSphere-mikrosfärer efter att kontrastmedlet har tillsatts.

Obs! HepaSphere-mikrosfärer som har laddats med doxorubicin HCl har, när det inte är blandat något kontrastmedel och det förvaras i 2–8 °C, visat sig vara fysiskt och kemiskt stabilt under 15 dagar.

- Efter användning måste HepaSphere-mikrosfärer kasseras i enlighet med sjukhus hantering för kontaminerat avfall.

RÅDGIVNINGSPATIENTER

- Före emboliseringen bör patienterna ha en tydlig förståelse om vem som kommer att ge dem vård efter ingreppet och vem de kan kontakta vid nödsituationer efter embolisering.
- Emboliseringspatienter bör förstå de potentiella fördelarna, riskerna och biverkningarna förknippade med embolisering. I synnerhet bör patienter förstå att det råder risk för att deras symptom inte kommer att förbättras efter embolisering.

Storlek på torra produkter (µm)	Färgkod (etiketteringsgränser)	Antal mikrosfärer (mg)	Referens
20–40	Grå	25 50	V 125 HS V 150 HS
30–60	Orange	25 50	V 225 HS V 250 HS
50–100	Gul	25 50	V 325 HS V 350 HS
100–150	Blå	25 50	V 525 HS V 550 HS
150–200	Röd	25 50	V 725 HS V 750 HS

Obs! HepaSphere-mikrosfärer 20–40 µm (storlek på torr produkt) marknadsförs under två namn: HepaSphere-mikrosfärer och HepaSphere Q2-mikrosfärer.

INFORMATION PÅ FÖRPACKNINGEN

	Tillverkare
	Tillverkningsdatum: ÅÅÅÅ-MM-DD
	Använd före: ÅÅÅÅ-MM-DD
	Partinummer
	Katalognummer
	Får inte omsteriliseras
	Använd ej om förpackningen är skadad och hänvisa till bruksanvisningen
	Skyddas mot solljus
	Förvaras torrt
	För engångsbruk
	Försiktighet
	Icke-pyrogen
	Steriliserad med strålning
	Medicinteknisk produkt
	Unik produktidentifiering

	Enkelt sterilbarriärsystem med inre skyddande förpackning
	Läs bruksanvisningen
	Patientidentifiering
	Hälso- eller sjukvårdsinstitution eller läkare
	Datum
	Webbplats med information för patienter
	CE-märke – Identifiering av anmält organ: 0459
	Storlek på torra mikrosfärer/storlek på hydratiserade mikrosfärer

Inom EU måste alla allvarliga tillbud som inträffat med avseende på produkten rapporteras till tillverkaren och behörig myndighet i tillämplig medlemsstat.

HepaSphere™

Mikrokuler

BRUKSANVISNING

TILTENKT BRUK

HepaSphere™-mikrokuler er tiltenkt brukt til embolisering av blodkar.

INDIKASJONER FOR BRUK

HepaSphere™-mikrokuler er indisert for bruk med eller uten administrering av doksorubicin-HCl for terapeutiske eller preoperative formål under følgende prosedyrer:

- Embolisering av hepatocellulært karsinom
- Embolisering av metastaser i leveren.

HepaSphere-mikrokuler fylt med irinotekan er indisert for bruk til følgende:

- Embolisering av metastatisk kolorektal kreft (mCRC) i leveren.

BESKRIVELSE

HepaSphere-mikrokuler er en del av en familie med emboliske midler basert på proprietære teknologier. HepaSphere-mikrokuler er biokompatible, hydrofile, ikke-resorberbare, ekspanderbare og konforme mikrokuler. HepaSphere-mikrokuler sveller ved eksponering for vandige løsninger. HepaSphere-mikrokuler kan brukes uten fylling (uten legemidler) eller fylles med doksorubicin-HCl eller irinotekan. De er tilgjengelige i en rekke størrelser.

Tørre (µm)	20–40	30–60	50–100	100–150	150–200
---------------	-------	-------	--------	---------	---------

HepaSphere-mikrokuler er laget av 100 % poly (vinylalkohol-ko-natriumakrylat).

TABELL MED DEN IMPLANTERBARE ENHETENS MATERIALER

Materiale	Eksponerings-tid	Nivå for pasient-eksponering (for ett hetteglass)
Polyvinylalkohol-ko-natriumakrylat	Langvarig (> 30 dager)	25 mg eller 50 mg

ENHETENS EMBALLASJE

HepaSphere-mikrokuler er plassert i et sterilt 10 ml hetteglass med en krympehette, pakket i en forseglet pose.

Innhold: 25 mg eller 50 mg tørre HepaSphere-mikrokuler per hetteglass, som skal rekonstitueres før bruk.

KLINISK YTELSE

HepaSphere-mikrokuler er utviklet for kontrollert, målrettet embolisering. HepaSphere-mikrokuler er et ikke-

resorberbart, langvarig implantat som gir permanent embolisering. HepaSphere-mikrokuler er konforme og ekspanderbare mikrokuler som tilpasser morfologien sin til målkaret, slik at blodstrømmen kan okkluderes fullstendig. Fjerning av blodforsyning til tumoren medfører tumornekrose.

HepaSphere-mikrokuler kan fylles med doksorubicin-HCl eller irinotekan, og kan gi en vedvarende frigjøring av legemiddelet lokalt på emboliseringsstedet. På grunn av den høye konformiteten gir HepaSphere-mikrokuler optimal kontakt mellom mikrokuleoverflaten og karveggen, slik at legemiddelet kan diffunderes inn i tumoren.

KLINISKE FORDELER

Embolisering med HepaSphere-mikrokuler er en minimalt invasiv behandling som er effektiv for følgende:

- Forsinkelse av sykdomsprogresjon og forbedring av overlevelse for pasienter med hepatocellulært karsinom og metastaser i leveren
- Forsinkelse av sykdomsprogresjon og forbedring av overlevelse for pasienter med metastatisk kolorektal kreft i leveren

Du kan finne en kopi av denne enhetens gjeldende europeiske sammendrag av sikkerhet og klinisk ytelse (SSCP) ved å gå til EU-databasen om medisinsk utstyr (Eudamed), som er koblet til den grunnleggende UDI-DI-en. <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Grunnleggende UDI-DI: 088445048755E9. Du kan eventuelt laste ned en kopi av SSCP-en fra: <https://www.merit.com/sscp/>

MAGNETRESONANSTOMOGRafi

HepaSphere-mikrokuler er laget av en akrylkopolymer og er kompatible med magnetresonanstomografi (MR).

KONTRAINDIKASJONER

- Pasienter som ikke tåler vaskulære okklusjonsprosedyrer
- Vaskulær anatomi eller blodstrøm som utelukker korrekt kateterplassering eller embolisk injeksjon
- Tilstedeværelse av eller mistanke om vaskospasme
- Tilstedeværelse av eller sannsynlig innsettende hemoragi
- Tilstedeværelse av alvorlig ateromatøs sykdom
- Tilstedeværelse av kollaterale karveier som kan sette normale områder i fare under embolisering
- Arteriovenøse shunter med høy strømning eller fistler med en diameter som er større enn den valgte størrelsen på HepaSphere-mikrokulene
- Vaskulær motstand perifert for forsyningsarteriene, som utelukker passasje av HepaSphere-mikropartikler inn

i lesjonen

- Skal ikke brukes i pulmonal vaskulatur, koronar vaskulatur og sentralnervesystemets vaskulatur
- Kjent følsomhet mot polyvinylalkohol-konatriumakrylat

ADVARSLER

- Størrelsen på HepaSphere-mikrokulene må velges etter vurdering av det arteriovenøse angiografiske utseendet. Størrelsen på HepaSphere-mikrokulene skal velges slik at de både passer til størrelsen på karet som forsyner målet, og hindrer passasje fra arterie til vene.
- Noen av HepaSphere-mikrokulene kan være litt utenfor området, så legen må være sikker på å velge størrelsen på HepaSphere-mikrokuler nøye i henhold til størrelsen på målkarene ved ønsket nivå av okklusjon i vaskulaturen, og etter vurdering av det arteriovenøse angiografiske utseendet.
- På grunn av de betydelige komplikasjonene ved ikke-måltrettet embolisering må ekstrem forsiktighet utvises ved alle operasjoner som omfatter ekstrakraniell sirkulasjon i hode og nakke, og legen må nøye veie de potensielle fordelene ved bruk av embolisering opp mot risikoene og de potensielle komplikasjonene ved prosedyren. Disse komplikasjonene kan inkludere blindhet, hørselstap, tap av luktesans, paralyse og død.
- Alvorlig strålingsindusert hudskade kan oppstå på pasienten på grunn av lange perioder med fluoroskopisk eksponering, stor pasient, vinklet røntgenprosjeksjoner og flere bildeopptak eller røntgenbilder. Se institusjonens kliniske protokoll for å sikre at den riktige strålingsdosen blir brukt for hver spesifikk type prosedyre som utføres.
- Innsettende strålingsskade på pasienten kan bli forsinket. Pasienter skal opplyses om potensielle strålingseffekter, hva vedkommende bør være på utkikk etter og hvem vedkommende skal kontakte hvis symptomer oppstår.
- HepaSphere-mikrokuler SKAL IKKE rekonstitueres i sterilt vann for injeksjon. Rekonstituering i sterilt vann medfører overdreven svelling som gjør det svært vanskelig å injisere HepaSphere-mikrokuler, og kan hindre injeksjon.
- Ikke rekonstituer HepaSphere-mikrokuler med lipiodol/etiodol.
- Vær forsiktig med hensyn til tegn på ikke-måltrettet embolisering. Under injeksjon skal pasientens vitale tegn overvåkes nøye, inkludert SaO₂ (f.eks. hypoksi, CNS-endringer). Vurder å avslutte prosedyren, undersøke med henblikk på mulig shunting eller øke mikrokulestørrelsen hvis det oppstår eventuelle tegn på ikke-

måltrettet embolisering, eller hvis pasienten utvikler symptomer.

- Vurder å bruke større mikrokuler hvis angiografiske tegn på embolisering ikke vises raskt når mikrokulene injiseres.

Advarsler om bruk av små mikrokuler:

- Bruk av emboliske midler som har mindre diameter enn avbildningsutstyrets oppløsning, skal vurderes nøye når slik bruk overveies. Tilstedeværelse av arteriovenøse anastomoser, forgreningskar som leder vekk fra målområdet, eller fremvoksende kar som ikke oppdages før embolisering, kan føre til ikke-måltrettet embolisering og alvorlige komplikasjoner.
- Mikrokuler som er mindre enn 100 mikroner, har større sannsynlighet for å stoppe sirkulasjon til distalt vev. Det er større potensial for iskemisk skade ved bruk av mindre mikrokuler, og konsekvensen av denne skaden må vurderes før embolisering. De potensielle konsekvensene inkluderer hevelse, nekrose, paralyse, abscess og/eller sterkere postemboliseringssyndrom.
- Postemboliseringshevelse kan føre til iskemi i vev som tilstøter målområdet. Det må utvises forsiktighet for å unngå iskemi av intolerant, ikke-måltrettet vev, slik som nervevev.

FORHOLDSREGLER

HepaSphere-mikrokuler skal kun brukes av legespesialister som er opplært i vaskulære emboliseringsprosedyrer. Mikrokulestørrelsen og -mengden må velges nøye i samsvar med lesjonen som skal behandles og den potensielle tilstedeværelsen av shunter. Det er kun legen som kan bestemme når det passer best å stoppe injeksjonen av HepaSphere-mikrokuler.

Skal ikke brukes hvis hetteglasset, hetten eller posen tilsynelatende er skadet.

Kun til bruk for én pasient – Innholdet leveres sterilt – Innholdet i et hetteglass som er åpnet, skal aldri gjenbrukes, reposseseres eller resteriliseres. Gjenbruk, repossesering eller resterilisering kan kompromittere enhetens strukturelle integritet og/eller føre til svikt i enheten, som igjen kan føre til pasientskade, -sykdom eller -død. Gjenbruk, repossesering eller resterilisering kan også utgjøre en risiko for kontaminering av enheten og/eller forårsake pasientinfeksjon eller kryssinfeksjon, inkludert, men ikke begrenset til, overføring av smittsom(me) sykdom(mer) fra én pasient til en annen. Kontaminering av enheten kan føre til skade, sykdom eller dødsfall for pasienten. Alle prosedyrer må utføres i henhold til akseptert aseptisk teknikk.

HepaSphere-mikrokuler SKAL IKKE brukes

i sin opprinnelige tørre tilstand. De må rekonstitueres før bruk.

HepaSphere-mikrokuler sveller i vandig løsning. Omfanget av svellingen er avhengig av løsningsens ionkonsentrasjon. Se avsnittet «SVELLINGSATFERD».

HepaSphere-mikrokuler er komprimerbare og kan injiseres lett gjennom mikrokatre. Injeksjon av HepaSphere-mikrokulene før de er helt ekspandert kan imidlertid medføre manglende evne til å nå det tiltenkte emboliseringsmålet og mulig embolisering av et større vevsområde.

Merk: Maks anbefalt konsentrasjon av doksorubicin-HCl er 5 mg/ml. Konsentrasjoner av doksorubicin-HCl over 5 mg/ml øker betraktelig løsningsviskositet og gjør det vanskelig å håndtere den med HepaSphere-mikrokuler. Maks anbefalt konsentrasjon av irinotekan er 20 mg/ml.

Pasienter med kjente allergier mot ikke-ioniske kontrastmidler kan ha behov for kortikosteroider før embolisering. Ytterligere evalueringer eller forholdsregler kan være nødvendig for håndtering av pleie under prosedyren for pasienter med følgende tilstander:

- Blødningsdiatese eller hyperkoagulasjonstilstand
- Nedsatt immunforsvar

Merk: Hvis HepaSphere-mikrokuler fylles med doksorubicin-HCl eller irinotekan, se bruksanvisningen til det aktuelle legemiddelet for informasjon vedrørende kontraindikasjoner, advarsler, forholdsregler, potensielle komplikasjoner, dosering og pasientbehandling før bruk.

POTENSIELLE KOMPLIKASJONER

Vaskulær embolisering er en prosedyre med høy risiko. Komplikasjoner kan oppstå når som helst under eller etter prosedyren og kan inkludere, men er ikke begrenset til, følgende

- Postemboliseringsyndrom (slik som kvalme, oppkast, smerter, feber)
- Tretthet og manglende appetitt
- Hypertensjon
- Leverforstyrrelser eller -svikt (inkludert leverenzymanomalier og ascites)
- Komplikasjoner relatert til kateterisering (f.eks. hematom på inngangsstedet, koageldannelse på spissen av kateteret og påfølgende løsning, og nerve- og/eller sirkulatoriske skader som kan medføre benskade)
- Kar- eller lesjonsruptur og -blødning
- Vasospasme
- Rekanalisering
- Allergisk reaksjon på legemidler (f.eks. analgetika)
- Allergisk reaksjon på ikke-ioniske kontrastmidler eller embolisk materiale
- Uønsket reflux eller passasje av HepaSphere-mikrokuler inn i normale

arterier som tilstøter mållesjonen, eller gjennom lesjonen og inn i andre arterier eller arteriesenger, slik som arteria carotis interna eller pulmonal- eller koronarkretsløpet

- Lungeembolisme på grunn av arteriovenøs shunting
- Pleuraeffusjon
- Iskemi på et uønsket sted, inkludert iskemisk slag, iskemisk infarkt (inkludert hjerteinfarkt) og vevsnekrose
- Kapillærsengokklusjon og vevsskade (kolecystitt, kolangitt, pankreatitt)
- Paralyse som skyldes ikke-måltrett embolisering, eller iskemisk skade som skyldes ødem i tilstøtende vev
- Blindhet, hørselstap, tap av luktesans
- Fremmedlegemereaksjoner som nødvendiggjør medisinsk intervensjon
- Infeksjon som nødvendiggjør medisinsk intervensjon (inkludert leverabscess)
- Død
- Du finner ytterligere informasjon i avsnittet Advarsler

SVELLINGSATFERD

HepaSphere-mikrokuler sveller under rekonstitusjon med vandig NaCl 0,9 %-løsning og ikke-ioniske kontrastmidler. HepaSphere-mikrokuler sveller omtrent 4 ganger sin opprinnelige tørre diameter innen omtrent 10 minutter når de hydreres i 100 % vandig NaCl 0,9 %-løsning, eller 50 % ikke-ionisk kontrastmiddel og 50 % vandig NaCl 0,9 %-løsning. HepaSphere med en diameter på eksempelvis ca. 50–100 mikroner i tørr tilstand ekspanderes til omtrent 200–400 mikroner under rekonstitusjon som anbefalt nedenfor. På grunn av svellingsprosessens iboende variabilitet kan noen av HepaSphere-mikrokulene være litt utenfor dette området etter rekonstitusjon, så legen må være sikker på å velge størrelsen på HepaSphere-mikrokuler nøye i henhold til størrelsen på målkarene ved ønsket nivå av okklusjon i vaskulaturen, og den vandige løsningsens art.

Merk: For at HepaSphere-mikrokulene skal kunne ekspanderes slik de skal, må de eksponeres for minst 10 ml løsning for doksorubicin-HCl eller saltløsning, eller minst 5 ml for irinotekan. Omfanget av svelling når de er fylt med doksorubicin-HCl, er avhengig av mengden legemiddel som produktet er fylt med. HepaSphere-mikrokuler blir omtrent 20 % mindre når de fylles med doksorubicin-HCl sammenlignet med vandig, ren NaCl 0,9 %-løsning, og omtrent 30 % mindre når de fylles med irinotekan.

KATETERKOMPATIBILITET

HepaSphere-mikrokuler kan injiseres med mikrokatre med følgende spesifikasjoner:

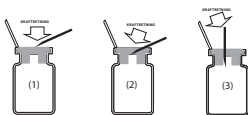
Tørre (µm)	Omtrentlig rekonstituert størrelses-område (µm)	Kateter-størrelse ID (tommer)
20–40	80–160	≥ 0,020
30–60	120–240	≥ 0,021
50–100	200–400	≥ 0,021
100–150	400–600	≥ 0,024
150–200	600–800	≥ 0,027

BRUKSANVISNING

HepaSphere-mikrokuler må rekonstitueres i samsvar med beskrivelsene av ALTERNATIV 1, ALTERNATIV 2 eller ALTERNATIV 3 nedenfor før kateteret posisjoneres.

- Velg størrelsen på HepaSphere-mikrokulene nøye i samsvar med størrelsen på målkarene ved ønsket nivå av okklusjon i vaskulaturen, og den vandige løsningens art. Se beskrivelsen under «SVELLINGSATFERD».
- Sørg for at HepaSphere-mikrokulene er kompatible med den tiltenkte størrelsen på kateteret som skal brukes. Se tabellen ovenfor.
- Inspiser emballasjen for å bekrefte at den er intakt. Hetteglassets utvendige overflate er steril.
- Bruk aseptisk teknikk for å åpne den avtrekkbare filmen ved å begynne på tuppen, og trekk filmen helt tilbake til basen. Tipp det sterile hetteglasset forsiktig på det sterile feltet, og unngå kontakt med noen deler som tidligere har vært forseglet.
- HepaSphere-mikrokuler kan finnes på utsiden av hetteglasset. Hetteglasset må derfor håndteres aseptisk unna det sterile hovedfeltet.
- Innfør injeksjonsnålen som følger, for å unngå at gummistopperen kontaminerer innholdet

1. Hold nålen slik at skråkanten er vendt opp, og posisjoner spissen diagonalt på innføringsstedet. Trykk spissen mot midten av innføringsstedet.
2. Bruk mild kraft på nålen i motsatt retning av skråkanten for å føre nålen inn i innføringsstedet til nålens hældel ikke lenger er synlig. Vær forsiktig så du ikke skraper av den oppovervendte overflaten på gummihetten med hælen på nålspissen.
3. Fortsett å bruke mild kraft på nålen i motsatt retning av skråkanten, og innfør nålen sakte vertikalt gjennom gummihetten.



4. Undersøk løsningen nøye etter klargjøring for å kontrollere om det finnes eventuelle urenheter fra gummien. Løsningen skal ikke brukes hvis den tilsynelatende er kontaminert.

Merk: Det anbefales å bruke spiss med ventil / butte nåler.

HEPASPHERE-MIKROKULER KAN BRUKES MED ELLER UTEN DOKSORUBICIN-HCI ELLER IRINOTEKAN.

ALTERNATIV 1: KLARGJØRING FOR EMBOLISERING UTEN LEGEMIDDEL (UTEN FYLING)

Den omtrentlige rekonstituerings tiden ved bruk uten å fylle med et legemiddel, er 10 min.

- Fyll en sprøyte med 10 ml vandig NaCl 0,9 %-løsning. Koble sprøyten til en nål med en diameter på 20 G eller større.
- For å sikre at HepaSphere-mikrokulene rekonstitueres skikkelig, må du gripe tak i hetteglasset horisontalt med fingertuppene og rulle hetteglasset flere ganger. Dette gjør at det tørre innholdet i hetteglasset utføres til sideveggen.

Merk: Trekk kun tilbake den avtakbare hetten; ikke fjern krymperingen eller stopperen fra hetteglasset.

- Innfør nålen fra sprøyten forsiktig gjennom hetteglassets stopper. Fortsett å rulle hetteglasset i fingertuppene og injiser hele mengden (10 ml) av rekonstitueringsmiddelet inn i hetteglasset. Plasser deretter hetteglasset vertikalt og fjern sprøyten forsiktig med nålen påfestet.

Merk: Hetteglasset er hermetisk lukket. Hvis aspirasjon fra sprøyten inn i hetteglasset ikke oppstår automatisk, skal du forsiktig aspirere luft fra hetteglasset inn i sprøyten før rekonstitueringsvæsken injiseres. Riktige aspirasjons- og/eller ventileringssteknikker som er godkjent av helseinstitusjonen, kan brukes for å forenkle injeksjon av rekonstitueringsmiddelet inn i hetteglasset. Hvis du aspirerer luft fra hetteglasset før rekonstituering, må du være forsiktig så du ikke fjerner kulene fra hetteglasset.

- For å sikre at HepaSphere-mikrokulene rekonstitueres homogent, skal hetteglasset ristes frem og tilbake slik at det oppstår kontakt mellom væsken og stopperen 5–10 ganger.
- Vent i minst 10 minutter for å la HepaSphere-mikrokulene kan rekonstitueres og ekspanderes fullstendig.
- Bruk en 30 ml sprøyte og en nål på 20 G eller større for å aspirere innholdet i

hetteglasset. Roter hetteglasset til en vertikal posisjon med hetteglassets bunn vendt opp. Trekk nålen tilbake slik at den senkes ned i væsken, men ikke okkluderes av stopperen. Aspirer alt innholdet i hetteglasset inn i sprøyten.

- 10 ml ikke-ionisk kontrastmiddel må tilsettes i sprøyten som inneholder HepaSphere-mikrokulene, for visualisering under fluoroskopi og mikrokulesuspensjon.

Merk: Hvis luften ble aspirert fra hetteglasset på et tidligere tidspunkt, vil forsiktig injeksjon av luft ved bruk av sprøyten før innholdet i hetteglasset aspireres, sikre enklere aspirasjon av hetteglassinnholdet inn i sprøyten. Hvis alt innholdet ikke trekkes ut, skal ytterligere luftvolum innføres og aspirasjonsprosessen gjentas. Det er mulig å tilsette en ytterligere mengde ikke-ionisk kontrastmiddel eller vandig NaCl 0,9 %-løsning tilsettes i sprøyten for å oppnå en høyere dispergering av mikrokuler.

Merk: HepaSphere-mikrokuler rekonstituert som beskrevet ovenfor, kan brukes ved tilstedeværelse av kjemoterapeutiske midler slik som cisplatin, epirubicin, doksorubicin-HCl, fluorouracil, irinotekan og mitomycin etter hydrering.

For administrering av legemiddel er HepaSphere-mikrokuler imidlertid kun indisert for bruk med doksorubicin-HCl (se alternativ 2 nedenfor) eller irinotekan (se alternativ 3 nedenfor).

ALTERNATIV 2: KLARGJØRING FOR EMBOLISERING MED DOKSORUBICIN-HCl

ADVARSEL: Liposomale formuleringer med doksorubicin-HCl er ikke egnet for å fylles i HepaSphere-mikrokuler.

Merk: La flytende doksorubicin nå romtemperatur før bruk.

Lyofilisert doksorubicin-HCl må rekonstitueres i NaCl 0,9 %-løsning. Det tar ca. 1 time å fylle HepaSphere-mikrokuler med lyofilisert doksorubicin-HCl oppløst i NaCl 0,9 %-løsning. HepaSphere-mikrokulene skal ikke brukes før de er fullstendig hydrert og ekspandert. Fyllingskinetikken til doksorubicin-HCl som er oppløst på forhånd, kan variere avhengig av løsningens konsentrasjon og pH.

- Velg riktig dose med doksorubicin-HCl som HepaSphere-mikrokulene skal fylles med.

Merk: 25 mg HepaSphere-mikrokuler kan fylles med en doksorubicin-HCl-dose på maks 75 mg. Løs opp ønsket dose med lyofilisert doksorubicin-HCl i 20 ml NaCl 0,9 %-løsning for injeksjon.

BRUK ALDRI RENT VANN

Merk: Maks anbefalt konsentrasjon av doksorubicin-HCl er 5 mg/ml. Konsentrasjoner av doksorubicin-HCl over 5 mg/ml øker

betraktelig løsningens viskositet og gjør det vanskelig å håndtere den med HepaSphere-mikrokuler.

- Aspirer 20 ml doksorubicin-HCl-løsning inn i to separate 30 ml sprøyter. Hver 30 ml sprøyte skal inneholde 10 ml doksorubicin-HCl-løsning.
- Koble en av 30 ml sprøytene som inneholder 10 ml av doksorubicin-HCl-løsningen, til en nål med en diameter på 20 G eller større.
- For å sikre at HepaSphere-mikrokulene rekonstitueres skikkelig, må du gripe tak i HepaSphere-mikrokulehetteglasset horisontalt med fingertuppene og rulle hetteglasset flere ganger. Dette gjør at det tørre innholdet i hetteglasset overføres til sideveggen.
- Merk: Trekk kun tilbake den avtakbare hetten; ikke fjern krympingen eller stopperen fra hetteglasset.
- Før nålen til en av 30 ml sprøytene som inneholder 10 ml doksorubicin-HCl-løsning, forsiktig inn gjennom hetteglassets stopper. Fortsett å rulle hetteglasset i fingertuppene og injiser hele doksorubicin-HCl-løsningen (10 ml) inn i hetteglasset.
- Plasser HepaSphere-mikrokulehetteglasset vertikalt. Fjern sprøyten forsiktig med nålen påfestet, og la hetteglasset stå i 10 minutter slik at kulene kan hydreres fullstendig.
- Rist HepaSphere-mikrokulehetteglasset flere ganger og tilbake i løpet av hydreringsperioden på 10 minutter, slik at væsken kommer i kontakt med den grå stopperen. Gjenta denne prosessen hvert 2.–3. minutt for å sikre at HepaSphere-mikrokulene rekonstitueres homogent.

Merk: Hetteglasset er hermetisk lukket. Hvis aspirasjon fra sprøyten inn i hetteglasset ikke oppstår automatisk, skal du forsiktig aspirere luft fra hetteglasset inn i sprøyten før rekonstitueringsvæsken injiseres. Riktige aspirasjons- og/eller ventilerings teknikker som er godkjent av helseinstitusjonen, kan brukes for å forenkle injeksjon av rekonstitueringsmidler inn i hetteglasset. Hvis du aspirerer luft fra hetteglasset før rekonstituering, må du være forsiktig så du ikke fjerner kulene fra hetteglasset.

- Etter hydreringsperioden på 10 minutter, fester du en nål på 20 G eller større til den andre 30 ml sprøyten som inneholder resten av doksorubicin-HCl-løsningen (10 ml), og fører den inn i HepaSphere-mikrokulehetteglasset. Aspirer innholdet i HepaSphere-mikrokulehetteglasset inn i 30 ml sprøyten som inneholder resten av doksorubicin-HCl-løsningen (10 ml). Roter hetteglasset til en vertikal posisjon med hetteglassets bunn vendt opp. Trekk nålen tilbake slik at den senkes ned i væsken, men ikke okkluderes av stopperen. Aspirer alt innholdet i hetteglasset inn i sprøyten.

Merk: Hvis for mange kuler fortsatt er festet

til hetteglassveggen, skal hetteglasset skylles med 2 eller 3 ml saltløsning og aspireres på nytt med sprøyten som inneholder HepaSphere-mikrokulene.

- Før nålen fjernes fra HepaSphere-mikrokulehetteglasset skal du trekke sprøytestempelet forsiktig ned mens du holder sprøyten vertikalt, slik at eventuell løsning som måtte befinne seg i nålemuffen, fjernes.
- Skift ut nålen med en sprøytehette og rist sprøyten frem og tilbake for å dispergere innholdet i sprøyten.
- Vent i minst 60 minutter slik at HepaSphere-mikrokulene fylles med doksorubicin-HCl. Sprøyten skal ristes hvert 10.–15. minutt i løpet av de 60 minuttene, for å optimere legemiddelfordelingen inn i kulene.
- Etter 60 minutter skal du la sprøyten stå slik at kulene kan slå seg til ro. Fjern all supernatant og kasser det i samsvar med institusjonens godkjente standarder.
- Tilsett minst 20 ml ikke-ionisk kontrastmiddel i 30 ml sprøyten som inneholder de doksorubicin-HCl-fylte HepaSphere-mikrokulene. Et større løsningsvolum kan imidlertid gi bedre kontroll under embolisering. Rist sprøyten 2 eller 3 ganger, og vent i 5 min til løsningen er homogenisert.

Merk: La den rekonstituerte kuleløsningen med doksorubicin-HCl på romtemperatur før bruk.

- For enhver injeksjon skal du kontrollere at kulene er i suspensjon. Hvis ikke, skal sprøyten ristes frem og tilbake for å dispergere innholdet i sprøyten.

ALTERNATIV 3: KLARGJØRING FOR EMBOLISERING MED IRINOTECAN

HepaSphere-mikrokuler fylt med irinotekan gjelder kun for størrelsene 20–40 µm, 30–60 µm og 50–100 µm.

Det tar generelt ca. 30 minutter å fylle HepaSphere-mikrokuler med irinotekan. HepaSphere-mikrokulene skal ikke brukes før de er fullstendig hydrert og ekspandert.

- Velg riktig dose med irinotekan-løsning som HepaSphere-mikrokulene skal fylles med. 25 mg HepaSphere-mikrokuler kan fylles med en irinotekan-dose på maks 100 mg. Irinotekan-løsning er vanligvis tilgjengelig i en konsentrasjon på 20 mg/ml.

Merk: La irinotekanen nå romtemperatur før bruk.

- Aspirer irinotekanen inn i en sprøyte som er koblet til en nål med en diameter på 20 G eller større.
- For å sikre at HepaSphere-mikrokulene rekonstitueres skikkelig, må du gripe tak i HepaSphere-mikrokulehetteglasset horisontalt med fingertuppene og rulle

hetteglasset flere ganger. Dette gjør at det tørre innholdet i hetteglasset overføres til sideveggen.

Merk: Trekk kun tilbake den avtakbare hetten; ikke fjern krymperingen eller stopperen fra hetteglasset.

- Før nålen på sprøyten som inneholder irinotekan-løsningen, forsiktig inn gjennom hetteglassets stopper. Fortsett å rulle hetteglasset i fingertuppene og injiser irinotekan-løsningen inn i hetteglasset.
- Plasser HepaSphere-mikrokulehetteglasset vertikalt. Fjern sprøyten forsiktig med nålen påfestet, og la hetteglasset stå i 30 minutter slik at kulene kan hydreres fullstendig.
- Rist HepaSphere-mikrokulehetteglasset flere ganger frem og tilbake i løpet av disse 30 minuttene, slik at væsken kommer i kontakt med den grå stopperen. Gjenta denne prosessen hvert 2.–3. minutt for å sikre at HepaSphere-mikrokulene rekonstitueres homogent.

Merk: Hetteglasset er hermetisk lukket. Hvis aspirasjon fra sprøyten inn i hetteglasset ikke oppstår automatisk, skal du forsiktig aspirere luft fra hetteglasset inn i sprøyten før rekonstitueringsvæsken injiseres. Riktige aspirasjons- og/eller ventilerings teknikker som er godkjent av helseinstitusjonen, kan brukes for å forenkle injeksjon av rekonstitueringsmidler inn i hetteglasset. Hvis du aspirerer luft fra hetteglasset før rekonstituering, må du være forsiktig så du ikke fjerner kulene fra hetteglasset.

- Etter hydrerings- og fyllingsperioden på 30 minutter kobler du en nål på 20 G eller større til en sprøyte i riktig størrelse og fører den inn i HepaSphere-mikrokulehetteglasset. Aspirer innholdet i HepaSphere-mikrokulehetteglasset inn i sprøyten. Roter hetteglasset til en vertikal posisjon med hetteglassets bunn vendt opp. Trekk nålen tilbake slik at den senkes ned i væsken, men ikke okkluderes av stopperen. Aspirer alt innholdet i hetteglasset inn i sprøyten.
- Før nålen fjernes fra HepaSphere-mikrokulehetteglasset skal du trekke sprøytestempelet forsiktig ned mens du holder sprøyten vertikalt, slik at eventuell løsning som måtte befinne seg i nålemuffen, fjernes.
- Skift ut nålen med en sprøytehette og rist sprøyten frem og tilbake for å dispergere innholdet i sprøyten.
- Tilsett et like stort volum av ikke-ionisk kontrastmiddel i sprøyten som inneholder de irinotekan-fylte HepaSphere-mikrokulene øyeblikkelig før bruk.

Merk: La den rekonstituerte kuleløsningen med irinotekan nå romtemperatur før bruk.

- Større volum av ikke-ioniske kontrastmidler kan føre til frigjøring av irinotekan i supernatanten.
- Rist sprøyten 2 eller 3 ganger, og vent i 5

min til løsningen er homogenisert.

- Kontroller at mikrokulene er i suspensjon før enhver injeksjon. Hvis ikke, rister du sprøyten frem og tilbake for å dispergere innholdet i sprøyten.
- Ikke fjern supernatanten.

INSTRUKSJONER FOR ADMINISTRERING

- Evaluer nøye det vaskulære nettverket som er knyttet til mållesjonen, ved bruk av høyoppløselig avbildning.

Merk: Det er viktig å finne ut om det finnes eventuelle arteriovenøse shunter før embolisering påbegynnes.

- Bruk standard teknikk til å posisjonere innføringskateteret i målkaret og kateterspissen nærmest mulig emboliseringsmålet.
- Bruk en injeksjonssprøyte på maks 3 ml for å administrere de doksorubicin-/irinotekan-fylte HepaSphere-mikrokulene eller HepaSphere-mikrokulene uten fylling. Det anbefales å bruke en 1 ml injeksjonssprøyte.
- Aspirer HepaSphere-mikrokuleblandingen inn i injeksjonssprøyten.
- To metoder for sekvestrering av embolisk alikvot kan brukes for injeksjon:
- **Alternativ 1:** Koble en treveis stoppekran til sprøyten som inneholder de doksorubicin-/irinotekan-fylte HepaSphere-mikrokulene eller HepaSphere-mikrokulene uten fylling og til infusjonsmikrokateteret, og bruk en 1 ml sprøyte for å injisere gjennom den åpne porten på den treveis stoppekranen.

Alternativ 2: Serielle alikvoter av de doksorubicin-/irinotekan-fylte HepaSphere-mikrokulene eller HepaSphere-mikrokulene uten fylling kan trekkes fra sprøyten til en 1 ml injeksjonssprøyte gjennom en treveis stoppekran som ikke er festet til infusjonskateteret. 1 ml sprøyten som inneholder hver alikvot, kan festes uavhengig til infusjonsmikrokateteret og injiseres.

- Rist sprøyten frem og tilbake for å opprettholde den homogene suspensjonen av HepaSphere-mikrokuleblandingen.
- Injiser alikvoten av HepaSphere-mikrokuler på en sakte, ikke-kraftig, pulserende måte over en tidsperiode på ca. 1 minutt per ml mikrokuleløsning under kontinuerlig fluoroskopisk veiledning. Injiser alltid under friflyforhold og overvåk med henblikk på reflux.

Merk: Reflaks av emboliske kuler kan indusere umiddelbar iskemi av ikke-målrettede vev og kar.

- Når det oppstår stase i forsyningspedikkelen under administrering av de doksorubicin-/irinotekan-fylte HepaSphere-mikrokulene eller HepaSphere-mikrokulene uten fylling, skal du vente i minst 5 minutter før du utfører

selektiv angiografi etter de 5 minuttene med venting for å verifisere at antegrad strøm har opphørt.

- Hvis antegrad strøm ikke har opphørt, skal du fortsette med infusjon under fluoroskopisk veiledning til ønsket devaskularisering er oppnådd.
- Når HepaSphere-mikrokuleinfusjonen er fullført, skal du fjerne kateteret mens du opprettholder forsiktig aspirasjon for å unngå at eventuelle gjenværende HepaSphere-mikrokuler som fortsatt måtte befinne seg i kateterlumenet, løsner. Kasser kateteret etter fjerning og ikke gjenbruk det.
- Kasser eventuelle åpne hetteglass eller ubrukte HepaSphere-mikrokuler.

FORSIKTIG

Hvis kateteret blir blokkert eller betydelig infusjonsmotstand påtreffes under injeksjon, skal du ikke forsøke å skylle kateteret med overdrevent trykk, da refluks av embolisk materiale kan oppstå og føre til ikke-målrettet embolisering. Fjern kateteret mens du aspirerer forsiktig, og kasser det.

KONSERVERING/OPPBEVARING/ AVHENDING

- HepaSphere-mikrokuler må oppbevares i romtemperatur på et tørt og mørkt sted i de originale hetteglassene og originalemballasjen.
- Skal brukes innen datoen som er angitt på merkingen.
- Må ikke resteriliseres
- Når rekonstitueringsprosedyren er fullført, skal løsningen med HepaSphere-mikrokuler oppbevares i forhold på 2 til 8 °C og brukes innen 24 timer hvis de ikke brukes øyeblikkelig. Ikke oppbevar HepaSphere-mikrokuler etter at kontrastmiddel er tilsatt.

Merk: HepaSphere-mikrokuler som er fylt med doksorubicin-HCl, har vist seg å være fysisk og kjemisk stabile i 15 dager når de ikke er blandet med et kontrastmiddel og oppbevares ved 2–8 °C.

- HepaSphere-mikrokuler må avhendes i henhold til sykehusets håndtering av kontaminert avfall.

INFORMASJON OM PASIENTRÅDGIVNING

- Før embolisering skal pasientene ha en tydelig forståelse for hvem som skal behandle dem etter prosedyren og hvem de skal kontakte i nødsituasjoner etter embolisering.
- Emboliseringspasienter skal forstå de potensielle fordelene, risikoene og uønskede hendelsene som er forbundet med embolisering. Pasienter skal spesielt forstå at det er en mulighet for at symptomene ikke vil bli bedre etter embolisering.

Størrelse på tørre produkter (µm)	Fargekode (etikettkantene)	Mengde mikrokuler (mg)	Referanse
20–40	Grå	25 50	V 125 HS V 150 HS
30–60	Oransje	25 50	V 225 HS V 250 HS
50–100	Gul	25 50	V 325 HS V 350 HS
100–150	Blå	25 50	V 525 HS V 550 HS
150–200	Rød	25 50	V 725 HS V 750 HS

Merk: HepaSphere-mikrokuler 20–40 µm (størrelse på tørt produkt) markedsføres med to navn: HepaSphere-mikrokuler og HepaSphere Q2-mikrokuler.

INFORMASJON PÅ EMBALLASJE

	Produsent
	Produksjonsdato: ÅÅÅÅ-MM-DD
	Brukes innen: ÅÅÅÅ-MM-DD
	Partinummer
	Katalognummer
	Må ikke resteriliseres
	Skal ikke brukes hvis emballasjen er skadet, og se bruksanvisningen
	Beskyttes mot sollys
	Lagres på et tørt sted
	Kun til engangsbruk
	Forsiktig
	Ikke feberfremkallende
	Sterilisert med stråling
	Medisinsk enhet
	Unik enhetsidentifikator
	Enkelt, sterilt barriersystem med indre, beskyttende emballasje
	Se bruksanvisningen
	Pasientidentifikasjon
	Helsesenter eller lege
	Dato
	Nettsted for pasientinformasjon
	EF-merkelogo – Identifisering for teknisk kontrollorgan: 0459
	Størrelse på tørre mikrokuler / størrelse på hydrerte mikrokuler

I EU skal enhver alvorlig hendelse som har oppstått i forbindelse med enheten, rapporteres til produsenten og den kompetente myndigheten i det aktuelle medlemslandet.

HepaSphere™

Mikrosfærer

BRUGSANVISNING

TILSIGTET ANVENDELSE

HepaSphere™ Mikrosfærer er beregnet til anvendelse ved embolisering af blodkar.

INDIKATIONER FOR BRUG

HepaSphere™ Mikrosfærer er indiceret til anvendelse, med eller uden tilførsel af doxorubicin HCl, til terapeutiske eller præoperative formål ved følgende indgreb:

- Embolisering af hepatocellulært karcinom
- Embolisering af metastaser til leveren.

HepaSphere Mikrosfærer fyldt med irinotecan er indikeret til anvendelse ved:

- Embolisering af metastatisk kolorektal cancer (mCRC) til leveren.

BESKRIVELSE

HepaSphere Mikrosfærer er en del af en serie af emboliseringsmidler baseret på proprietære teknologier. HepaSphere Mikrosfærer er biokompatible, hydrofile, ikke-resorberbare og formbare mikrosfærer, som kan udvides. HepaSphere Mikrosfærer svulmer op ved udsættelse for vandige opløsninger. HepaSphere Mikrosfærer kan anvendes uden påfyldning (uden lægemidler) eller kan påfyldes Doxorubicin HCl eller Irinotecan. De fås i en række størrelser.

Tørre (µm)	20-40	30-60	50-100	100-150	150-200
------------	-------	-------	--------	---------	---------

HepaSphere Mikrosfærer er fremstillet af 100% poly(vinylalkohol-co-natriumacrylat).

TABEL OVER MATERIALER I DET IMPLANTABLE UDYSTR

Materiale	Varighed af eksponering	Niveau af patient-eksponering (for et hætteglas)
Polyvinyl-alkohol-co-natriumacrylat	Langvarig (> 30 dage)	25 mg eller 50 mg

ENHEDSEMBALLAGE

HepaSphere Mikrosfærer er indeholdt i et sterilt 10 ml hætteglas med en krympet hætte, pakket i en forseglet pose.

Indhold: 25 mg eller 50 mg tørre HepaSphere Mikrosfærer pr hætteglas skal rekonstitueres før anvendelse.

KLINISK YDEEVNE

HepaSphere Mikrosfærer er designet til kontrolleret, målrettet embolisering.

HepaSphere Mikrosfærer er ikke-resorberbare,

Danish

langvarige implantater, som giver permanent embolisering. HepaSphere Mikrosfærer er formbare mikrosfærer, som kan udvides, og som tilpasser deres morfologi til målkarret, så der foretages fuldstændig okklusion af blodgennemstrømningen. Manglende blodtilførsel til tumoren fører til tumornekrose. HepaSphere Mikrosfærene kan fyldes med doxorubicin HCl eller irinotecan og er i stand til vedvarende at frigive lægemidlet lokalt på emboliseringsstedet. På grund af deres høje grad af formbarhed danner HepaSphere Mikrosfærer optimal kontakt mellem mikrosfærens overflade og karvæggen, hvilket muliggør diffusion af lægemiddel i tumoren.

KLINISKE FORDELE

Embolisering med HepaSphere mikrosfærer er en minimalt invasiv behandling, der er effektiv til at:

- Forsinke sygdomsprogression og forbedre overlevelse hos patienter med hepatocellulært karcinom og metastaser til leveren
- Forsinke sygdomsprogression og forbedre overlevelse hos patienter med metastatisk kolorektal cancer til leveren

For en kopi af dette udstyrs aktuelle sammenfatning af sikkerhed og klinisk ydeevne (SSCP) for EU henvises til den europæiske database over medicinsk udstyr (Eudamed), hvor den er knyttet til den grundlæggende UDI-DI. <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Grundlæggende UDI-DI: 088445048755E9.

Alternativt kan der downloades en kopi af SSCP'en fra: <https://www.merit.com/sscp/>

MAGNETISK RESONANS-SCANNING

HepaSphere Mikrosfærer består af en akryl copolymer og er kompatibel med magnetisk resonans-scanning (MR-scanning).

KONTRAINDIKATIONER

- Patienter, som er intolerante over for vaskulære okklusionsindgreb
- Vaskulær anatomi eller blodgennemstrømning, der hindrer korrekt kateteranlæggelse eller embolisk injektion
- Tilstedeværelse af eller mistanke om vasospasme
- Tilstedeværelse af eller sandsynlighed for blødning
- Tilstedeværelse af svær aterosklerotisk sygdom
- Tilstedeværelse af kollaterale karbaner, som potentielt er til fare for normale områder under embolisering
- Arteriovenøse shunts eller fistler med høj gennemstrømning med en luminal diameter, som er større end den valgte størrelse HepaSphere Mikrosfærer
- Vaskulær modstand perifert for tilførende arterier, der forhindrer passage af HepaSphere Mikrosfærer ind i læsionen

- Må ikke anvendes i pulmonal vaskulatur, koronar og centralnervesystemets vaskulatur
- Kendt følsomhed for polyvinylalkohol-co-natriumacrylat

ADVARSLER

- HepaSphere Mikrosfærers størrelse skal vælges efter overvejelse af det arteriovenøse angiografiske udseende. HepaSphere Mikrosfærers størrelse bør vælges til både at være passende for størrelsen af det tilførende kar for målet og til at forhindre passage fra arterie til vene.
- Nogle af HepaSphere Mikrosfærerne kan være lidt uden for intervallet, så lægen skal være sikker på at vælge størrelsen af HepaSphere Mikrosfærer omhyggeligt efter størrelsen af målkarene på det ønskede niveau for okklusion i vaskulaturen, og i henhold til det arteriovenøse angiografiske udseende.
- På grund af de betydelige komplikationer af ikke-måltrettet embolisering bør ekstrem forsigtighed anvendes til eventuelle procedurer, der omfatter ekstrakraniel cirkulation, som omfatter hoved og hals, og lægen bør nøje overveje de mulige fordele ved at bruge embolisering i forhold til procedurens risici og potentielle komplikationer. Disse komplikationer kan omfatte blindhed, høretab, tab af lugtesans, lammelse og død.
- Der kan ske alvorlige hudskader på grund af stråling på patienten på grund af lange perioder med fluoroskopisk eksponering, store patienter, vinklede røntgenfremskrivninger og flere billedoptagelser eller røntgenbilleder. Følg din institutions kliniske protokol for at sikre, at der anvendes korrekt strålingsdosis anvendes for hver specifik type procedure, der udføres.
- Indtræden af strålingsskader på patienten kan være forsinkede. Patienter bør rådgives om potentielle strålingseffekter, hvad man skal være opmærksom på, og hvem man skal kontakte, hvis der opstår symptomer.
- HepaSphere Mikrosfærer MÅ IKKE rekonstitueres i sterilt vand til injektion. Rekonstitueres i sterilt vand resulterer i omfattende hævelse, der gør injektionen af HepaSphere Mikrosfærer meget vanskelig eller kan forhindre injektionen.
- HepaSphere Mikrosfærer må ikke rekonstitueres med Lipiodol/Ethiodol.
- Vær særlig opmærksom på tegn på ikke-måltrettet embolisering. Under injektion skal du omhyggeligt overvåge patientens vitale tegn til at omfatte SaO₂ (f.eks. hypoxi, CNS-ændringer). Overvej afslutning af proceduren, at undersøge for mulig shunting, eller at øge mikrosfærernes størrelse, hvis eventuelle tegn på ikke-måltrettet embolisering opstår, eller

patientens symptomer udvikler sig.

- Overvej at bruge større mikrosfærer, hvis angiografisk bevis for embolisering ikke hurtigt synes indlysende under indsprøjtning af mikrosfærerne.

Advarsler om brug af små mikrosfærer:

- Der bør tages nøje overvejelser, når brugen er påtænkt af emboliske midler, der er mindre i diameter end opløsningsvenne af dit billedudstyr. Tilstedeværelsen af arteriovenøse anastomoser, grenkar, der fører bort fra målområdet eller emergente kar, der ikke er tydelige før embolisering, kan føre til ikke-måltrettet embolisering og alvorlige komplikationer.
- Mikrosfærer, som er mindre end 100 mikron, er mere tilbøjelige til at afslutte cirkulation til distalt væv. Der er større potentiale for iskæmisk skade ved anvendelse af mikrosfærer af mindre størrelser, og der skal tages hensyn til konsekvensen af denne skade før embolisering. De potentielle konsekvenser omfatter hævelse, nekrose, lammelse, absces og/eller stærkere post-emboliseringssyndrom.
- Post-emboliseringshævelse kan resultere i iskæmi i væv tilstødende til målområdet. Der skal udvises varsomhed for at undgå iskæmi i intolerant, ikke-måltrettet væv såsom nervevæv.

FORHOLDSREGLER

HepaSphere Mikrosfærer må kun anvendes af speciallæger, der er uddannet i vaskulære emboliseringsprocedurer. Størrelsen og antallet af mikrosfærer skal udvælges omhyggeligt i henhold til den læsion, der skal behandles, og den potentielle tilstedeværelse af shunts. Kun lægen kan vælge den mest passende tid til at stoppe injektionen af HepaSphere Mikrosfærer.

Må ikke anvendes, hvis hætteglasset, låget eller posen synes beskadiget.

Kun til brug på en enkelt patient - Indholdet leveres sterilt - Du må aldrig genbruge, oparbejde eller resterilisere indholdet af et hætteglas, der har været åbnet. Genbrug, oparbejdning eller resterilisering kan kompromittere udstyrets strukturelle integritet og/eller medføre udstyrssvigt, som igen kan resultere i patientskade, -sygdom eller -død. Genbrug, oparbejdning eller resterilisering kan også medføre risiko for kontaminering af udstyret og/eller forårsage infektion eller krydsinfektion hos patienten, herunder, men ikke begrænset til, overførsel af smitsomme sygdomme fra patient til patient. Kontaminering af udstyret kan resultere i patientskade, -sygdom eller -død. Alle procedurer skal udføres i henhold til den accepterede aseptiske teknik.

HepaSphere Mikrosfærer MÅ IKKE anvendes

i deres oprindelige tørre tilstand. De skal rekonstitueres før brug.

HepaSphere Mikrosfærer svulmer op i vandig opløsning. Omfanget af hævelsen afhænger af ionkoncentrationen i opløsningen. Se afsnittet "HÆVELSE AF PRODUKTET".

HepaSphere Mikrosfærer er sammentrykkelige og kan let injiceres igennem mikrokathetre.

Imidlertid vil injektion af HepaSphere Mikrosfærer, før de er fuldt udvidede, kunne medføre en fejl i at nå det tilsigtede emboliseringsmål og mulig embolisering af et større vævsområde.

Bemærk: Den maksimale anbefalede koncentration af doxorubicin HCl er 5 mg/ml. Koncentrationer af doxorubicin HCl over 5 mg/ml vil væsentligt forøge opløsningens viskositet og gøre den vanskelig at håndtere med HepaSphere Mikrosfærer. Den maksimale anbefalede koncentration af irinotecan er 20 mg/ml.

Patienter med kendte allergier over for ikke-ioniske kontrastmidler kan kræve kortikosteroider før embolisering. Yderligere evalueringer eller forholdsregler kan være nødvendige i forvaltningen af periprocedural omsorg for patienter med følgende sygdomme:

- Blødningsdiatese eller hyperkoagulativ tilstand
- Immunsvækkelse

Bemærk: Hvis du fylder HepaSphere Mikrosfærer med doxorubicin HCl eller irinotecan, henvises til det relevante lægemiddels IFU for information om kontraindikationer, advarsler, forholdsregler, potentielle komplikationer, dosering og patientbehandling før brug.

MULIGE KOMPLIKATIONER

Vaskulær embolisering er et indgreb forbundet med stor risiko. Komplikationer kan forekomme når som helst under eller efter indgrebet, og kan omfatte, men er ikke begrænset til, følgende

- Post-emboliseringssyndrom (såsom kvalme, opkastning, smerter, feber)
- Træthed og manglende appetit
- Hypertension
- Leverlidelse eller -svigt (herunder leverenzym anomalier og ascites)
- Komplikationer relateret til kateterisation (for eksempel hæmatom på adgangsstedet, koageldannelse ved spidsen af kateteret og efterfølgende løsgørelse samt nerve- og/eller kredsløbsskader, der kan resultere i benskade)
- Kar- eller læsionsruptur og blødning
- Vasospasme
- Rekanalisering
- Allergisk reaktion på medicin (f.eks. analgetika)
- Allergisk reaktion på ikke-ioniske kontrastmidler eller embolisk materiale

- Uønsket tilbageløb eller passage af HepaSphere Mikrosfærer til normale arterier beliggende ved siden af målæsionen eller igennem læsionen til andre arterier eller arteriebaner, såsom den indre halspulsåre, pulmonale eller koronare cirkulation
- Lungeemboli på grund af arteriovenøse shunts
- Pleuraekssudat
- Iskæmi på et uønsket sted, herunder iskæmisk slagtilfælde, iskæmisk infarkt (herunder myokardieinfarkt), og vævsnekrose
- Okklusion af kapillærbane og vævsskade (cholecystitis, cholangitis, pancreatitis)
- Lammelse som følge af ikke-måltrettet embolisering eller iskæmisk skade fra tilstødende vævsødem
- Blindhed, høretab og tab af lugtesans
- Fremmedlegemereaktioner, som nødvendiggør medicinsk intervention
- Infektion, som nødvendiggør medicinsk intervention (herunder leverabsces)
- Dødsfald
- Yderligere oplysninger findes i afsnittet Advarsler

HÆVELSE AF PRODUKTET

HepaSphere Mikrosfærer svulmer op under rekonstitution med NaCl 0,9% vandig opløsning og ikke-ioniske kontrastmidler. Når de fugtes i 100% NaCl 0,9% vandig opløsning eller ikke-ionisk eller 50% ikke-ionisk kontrastmiddel og 50% NaCl 0,9% vandig opløsning, vil HepaSphere Mikrosfærene svulme cirka 4 gange deres oprindelige tørre diameter på cirka 10 minutter. For eksempel vil HepaSphere Mikrosfærer med en diameter på ca. 50-100 mikron i deres tørre tilstand udvides til ca. 200-400 mikron under rekonstitution, som anbefalet nedenfor. På grund af den iboende variation af hævelsesprocessen vil nogle af HepaSphere Mikrosfærene være lidt uden for dette område efter rekonstituering, så lægen skal være sikker på at vælge størrelsen af HepaSphere Mikrosfærene omhyggeligt efter størrelsen af målkarrene på det ønskede niveau for lukning i vaskulaturen og naturen af den vandige opløsning.

Bemærk: For at kunne udvides ordentligt, skal HepaSphere Mikrosfærene udsættes for et minimum af 10 ml opløsning for doxorubicin HCl eller saltvand og et minimum på 5 ml for irinotecan. Størrelsen af hævelsen, når der er tilført doxorubicin HCl, er afhængig af mængden af lægemidlet, som produktet er fyldt med. HepaSphere Mikrosfærer gennemgår et størrelsesfald på omkring 20%, når der er tilført doxorubicin HCl, i forhold til størrelsen i ren NaCl 0,9% vandig opløsning og ca. 30%, når de er fyldt med irinotecan.

KATETERKOMPATIBILITET

HepaSphere Mikrosfærer kan injiceres med

mikrokatetre med følgende specifikationer:

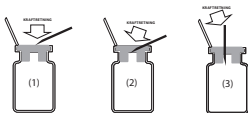
Tør (µm)	Omtrentligt rekonstitueret størrelses-område (µm)	Kateterets ID-størrelse (tommer)
20-40	80-160	≥0,020
30-60	120-240	≥0,021
50-100	200-400	≥0,021
100-150	400-600	≥0,024
150-200	600-800	≥0,027

BRUGSANVISNING

HepaSphere Mikrosfærer skal rekonstitueres ifølge nedenstående beskrivelser af MULIGHED 1, MULIGHED 2 eller MULIGHED 3, før kateteret placeres.

- Du skal omhyggeligt udvælge størrelsen af HepaSphere Mikrosfærer efter størrelsen af målkarene på det ønskede niveau for lukning i vaskulaturen og naturen af den vandige opløsning. Se beskrivelsen af "HÆVELSE AF PRODUKTET".
- Sørg for foreneligheden mellem HepaSphere Mikrosfærene og den tilsigtede størrelse kateter, der skal bruges. Se tabellen ovenfor.
- Undersøg emballagen for at bekræfte, at den er intakt. Den ydre overflade af hætteglasset er steril.
- Anvend aseptisk teknik for at åbne den aftrækkelige film startende ved spidsen, og træk filmen helt tilbage til bunden. Vip forsigtigt den sterile sprøjte ind i det sterile felt, mens der undgås kontakt med tidligere forseglede dele.
- HepaSphere Mikrosfærer kan være til stede uden for hætteglasset. Derfor skal hætteglasset aseptisk håndteres væk fra det vigtigste sterile område.
- For at forhindre udkerning af gummiproppen, skal du indsætte kanylen som følger

- Hold nålen, således at affasningen vender opad og positioner spidsen diagonalt på indsættelsesstedet. Tryk spidsen mod midten af indsættelsesstedet.
- Påfør en forsigtig kraft til nålen i den modsatte retning fra skråfladen for at lade nålen ind i indsættelsesstedet, indtil hælsektionen af nålen ikke længere er synlig. Pas på ikke at skrabe den øverste overflade af gummihætten med hæl af nålespidsen.
- Fortsæt med at anvende en forsigtig kraft til nålen i den modsatte retning, og indsæt langsomt nålen lodret igennem gummihætten.



- Efter forberedelse skal du nøje undersøge opløsningen for at afgøre, om der er nogen tilstedeværende gummiurenheder. Hvis opløsningen forekommer foruren, skal du ikke bruge den.

Bemærk: Brug af ventileret spike/stumpe nåle anbefales.

HEPASPHERE MIKROSFÆRER KAN BRUGES MED ELLER UDEN PÅFYLDNING AF DOXORUBICIN HCI ELLER IRINOTECAN.

MULIGHED 1: FORBEREDELSE TIL EMBOLISERING UDEN LÆGEMIDDEL (UDEN PÅFYLDNING)

Den omtrentlige rekonstitueringstid ved anvendelse uden påfyldning af et lægemiddel er 10 min.

- Fyld en sprøjte med 10 ml NaCl 0,9% vandig opløsning. Forbind sprøjten med en nål med en diameter på 20 gauge eller større.
- For at sikre korrekt rekonstituering af HepaSphere Mikrosfærer, skal du tage fat i hætteglasset horisontalt med fingerspidserne og rulle hætteglasset flere gange. Dette vil overføre det tørre indhold i hætteglasset til sidevæggen.

Bemærk: Træk kun fliplåget tilbage; fjern ikke ringen eller proppen fra hætteglasset.

- Indfør forsigtigt nålen fra sprøjten igennem proppen på hætteglasset. Fortsæt med at rulle hætteglasset med fingerspidserne, injicer den fulde mængde (10 ml) rekonstitueringsmiddel i hætteglasset, placer derefter hætteglasset lodret og fjern forsigtigt sprøjten med nålen påsat.

Bemærk: Hætteglasset er hermetisk lukket.

Hvis aspiration fra sprøjten i hætteglasset ikke automatisk opstår, så skal du manuelt aspirere luften fra hætteglasset ind i sprøjten før indsprøjtning af rekonstitueringsvæske. Korrekte teknikker til aspiration og/eller udluftning, som er godkendt af sundhedsinstitutionen, kan anvendes til lettere injektion af rekonstitueringsmidlet i hætteglasset. Hvis aspiration af luft fra hætteglasset udføres før rekonstituering, skal du udvise forsigtighed for ikke at fjerne sfærene fra hætteglasset.

- For at sikre en homogen rekonstituering af HepaSphere Mikrosfærer, skal du forsigtigt ryste hætteglasset frem og tilbage, således at væsken kommer i kontakt med proppen 5-10 gange.
- Vent mindst 10 minutter for at lade HepaSphere Mikrosfærene rekonstituere

og udvides fuldstændigt.

- Anvend en 30 ml sprøjte og en 20 gauge nål eller større til at aspirere indholdet i hætteglasset. Roter hætteglasset til en lodret position med bunden af hætteglasset opad. Træk nålen tilbage, så den er neddykket i væsken, men ikke okkluderet af proppen. Aspirer hele indholdet af hætteglasset op i sprøjten.
- 10 ml ikke-ionisk kontrastmiddel skal tilsættes sprøjten med HepaSphere Mikrosfærer med henblik på visualisering under fluoroskopi og suspension af mikrosfærer.

Bemærk: Hvis luften tidligere blev aspireret fra hætteglasset, vil forsigtig injektion af luft ved hjælp af sprøjten før opugning af indholdet af hætteglasset sikre en lettere aspiration af hætteglassets indhold ind i sprøjten. Hvis alt indholdet ikke trækkes tilbage, skal du indføre en ekstra mængde luft og gentage aspirationsprocessen. Det er muligt at tilføje en ekstra mængde ikke-ionisk kontrast eller NaCl 0,9% vandig opløsning ind i sprøjten for at få en større dispersion af mikrosfærene.

Bemærk: HepaSphere Mikrosfærer, som er rekonstitueret som beskrevet ovenfor, kan anvendes i nærvær af kemoterapeutiske midler såsom cisplatin, epirubicin, doxorubicin HCl, fluoruracil, irinotecan og mitomycin efter hydrering.

Men til levering af lægemidler er HepaSphere Mikrosfærer kun tiltænkt til anvendelse med doxorubicin HCl (se nedenfor Mulighed 2) eller irinotecan (se nedenfor Mulighed 3).

MULIGHED 2: FORBEREDELSE TIL EMBOLISERING BELASTET MED DOXORUBICIN HCl

ADVARSEL: Liposomale formuleringer af doxorubicin HCl er ikke egnede til påfyldning i HepaSphere Mikrosfærer.

Bemærk: Lad den flydende doxorubicin få stuetemperatur før brug.

Frysetørret doxorubicin HCl skal rekonstitueres i NaCl 0,9% opløsning. Som en generel retningslinje vil påfyldningen af frysetørret doxorubicin HCl i NaCl 0,9% opløsning i HepaSphere Mikrosfærer tage en time. HepaSphere Mikrosfærene bør ikke anvendes, før de er fuldt hydrerede og udvidede. Påfyldningskinetik af præ-opløst doxorubicin HCl kan variere afhængigt af koncentrationen og pH-værdien af opløsningen.

- Vælg den passende dosis doxorubicin HCl til at påfylde i HepaSphere Mikrosfærene.

Bemærk: En maksimal dosis doxorubicin HCl 75 mg kan påfyldes i hver 25 mg HepaSphere Mikrosfærer. Opløs den ønskede dosis af frysetørret doxorubicin HCl i 20 ml NaCl 0,9% opløsning til injektion.

BRUG ALDRIG RENT VAND

Bemærk: Den maksimale anbefalede koncentration af doxorubicin HCl er 5 mg/ml. Koncentrationer af doxorubicin HCl over 5 mg/ml vil væsentligt forøge opløsningens viskositet og gøre den vanskelig at håndtere med HepaSphere Mikrosfærer.

- Aspirer 20 ml doxorubicin HCl-opløsningen i to separate 30 ml sprøjter. Hver 30 ml sprøjte skal indeholde 10 ml doxorubicin HCl-opløsning.
- Slut den ene af de 30 ml sprøjter indeholdende 10 ml doxorubicin HCl-opløsning til en nål med en 20 gauge diameter eller større.
- For at sikre korrekt rekonstituering af HepaSphere Mikrosfærene, skal du tage fat i hætteglasset med HepaSphere Mikrosfærer horisontalt og rulle hætteglasset flere gange med fingerspidserne. Dette vil overføre det tørre indhold i hætteglasset til sidevæggen.
- Bemærk: Træk kun fliplåget tilbage; fjern ikke ringen eller proppen fra hætteglasset.
- Sæt forsigtigt nålen i en af de 30 ml sprøjter indeholdende 10 ml doxorubicin HCl-opløsning igennem proppen på hætteglasset. Forsæt med at rulle hætteglasset med fingerspidserne, og injicer den fulde 10 ml doxorubicin HCl-opløsning i hætteglasset.
- Placer hætteglasset med HepaSphere Mikrosfærer lodret. Fjern forsigtigt sprøjten med nålen påsat, og lad hætteglasset stå i 10 minutter for at hydrere mikrosfærene helt.
- I løbet af hydreringsperioden på 10 minutter skal du ryste hætteglasset med HepaSphere Mikrosfærer flere gange frem og tilbage, således at væsken kommer i kontakt med den grå prop. Gentag denne proces hver 2-3 minutter for at sikre en homogen rekonstituering af HepaSphere Mikrosfærene.

Bemærk: Hætteglasset er hermetisk lukket. Hvis aspiration fra sprøjten i hætteglasset ikke automatisk opstår, så skal du manuelt aspirere luften fra hætteglasset ind i sprøjten før indsprøjtning af rekonstitueringsvæsken. Korrekte teknikker til aspiration og/eller udluftning, som er godkendt af sundhedsinstitutionen, kan anvendes til lettere injektion af rekonstitueringsmidlet i hætteglasset. Hvis aspiration af luft fra hætteglasset udføres før rekonstituering, skal du udvise forsigtighed for ikke at fjerne sfærene fra hætteglasset.

- Efter hydreringsperioden på 10 minutter skal du montere en 20 gauge nål eller større til den anden 30 ml sprøjte med den resterende 10 ml doxorubicin HCl-opløsning og indsætte den i hætteglasset med HepaSphere Mikrosfærer. Aspirer indholdet af hætteglasset med HepaSphere Mikrosfærer op i 30 ml

sprøjten indeholdende den resterende 10 ml doxorubicin HCl-opløsning. Roter hætteglasset til en lodret position med bunden af hætteglasset opad. Træk nålen tilbage, så den er neddykket i væsken, men ikke okkluderet af proppen. Aspirer hele indholdet af hætteglasset op i sprøjten.

Bemærk: Hvis der stadig sidder for mange sfærer fast på hætteglassets væg, skal hætteglasset skylles med 2 eller 3 ml saltvand, hvorefter der aspireres igen med sprøjten indeholdende HepaSphere Mikrosfærene.

- Før du fjerner nålen fra hætteglasset med HepaSphere Mikrosfærer, skal du, mens du holder sprøjten lodret, forsigtigt trække sprøjstens stempel ned og fjerne eventuel opløsning, der kunne sidde i nålemuffen.
- Erstat nålen med en sprøjtehætte og ryst sprøjten frem og tilbage for at sprede indholdet inde i sprøjten.
- Vent mindst 60 minutter for at tillade HepaSphere Mikrosfærene at udvides fuldt ud, og påfyld så doxorubicin HCl. I løbet af de 60 minutter skal sprøjten rystes hvert 10.-15. minut for at optimere lægemidlets fordeling i sfærene.
- Efter 60 minutter skal du lade sprøjten stå, så sfærene kan falde til ro og rense hele supernatanten, og kassere den i henhold til institutionens standarder.
- Tilføj et minimum på 20 ml ikke-ionisk kontrastmiddel til 30 ml sprøjten indeholdende de doxorubicin HCl-påfyldte HepaSphere Mikrosfærer; imidlertid kan en større volumen af opløsning give bedre kontrol under embolisering. Ryst sprøjten 2 eller 3 gange og vent 5 minutter, indtil opløsningshomogenitet er nået.

Bemærk: Lad opløsningen med de rekonstituerede sfærer med doxorubicin få stuetemperatur inden brug.

- Før en injektion skal du kontrollere, at sfærene er i suspension, og hvis ikke rystes sprøjten frem og tilbage for at sprede indholdet i sprøjten.

MULIGHED 3: FORBEREDELSE TIL EMBOLISERING BELASTET MED IRINOTECAN

Irinotecan-belastede HepaSphere-mikrosfærer gælder kun for størrelserne 20-40 µm, 30-60 µm og 50-100 µm.

Som en generel retningslinje vil påfyldningen af irinotecan i HepaSphere Mikrosfærer tage 30 minutter. HepaSphere Mikrosfærene bør ikke anvendes, før de er fuldt hydrerede og udvidede.

- Vælg den passende dosis irinotecan-opløsning til at påfylde i HepaSphere Mikrosfærene. En maksimal dosis på 100 mg irinotecan kan påfyldes i 25 mg HepaSphere Mikrosfærer. Irinotecan-opløsning er typisk tilgængelig i en

koncentration på 20 mg/ml.

Bemærk: Lad irinotecan-opløsningen få stuetemperatur før brug.

- Aspirer irinotecan-opløsningen i en sprøjte forbundet til en nål med en 20 gauge diameter eller større.
- For at sikre korrekt rekonstituering af HepaSphere Mikrosfærene, skal du tage fat i hætteglasset med HepaSphere Mikrosfærer horisontalt og rulle hætteglasset flere gange med fingerspidserne. Dette vil overføre det tørre indhold i hætteglasset til sidevæggen.

Bemærk: Træk kun fliplåget tilbage; fjern ikke ringen eller proppen fra hætteglasset.

- Sæt forsigtigt nålen på sprøjten med irinotecan-opløsning igennem proppen på hætteglasset. Fortsæt med at rulle hætteglasset med fingerspidserne og injicer irinotecan-opløsningen i hætteglasset.
- Placer hætteglasset med HepaSphere Mikrosfærer lodret. Fjern forsigtigt sprøjten med nålen påsat, og lad hætteglasset stå i 30 minutter for at hydrere mikrosfærene helt.
- I løbet af disse 30 minutter skal du ryste hætteglasset med HepaSphere Mikrosfærer flere gange frem og tilbage, således at væsken kommer i kontakt med den grå prop. Gentag denne proces hver 2-3 minutter for at sikre en homogen rekonstituering af HepaSphere Mikrosfærene.

Bemærk: Hætteglasset er hermetisk lukket. Hvis aspiration fra sprøjten i hætteglasset ikke automatisk opstår, så skal du manuelt aspirere luften fra hætteglasset ind i sprøjten for indsprøjtning af rekonstitueringsvæsken. Korrekte teknikker til aspiration og/eller udluftning, som er godkendt af sundhedsinstitutionen, kan anvendes til lettere injektion af rekonstitueringsmidlet i hætteglasset. Hvis aspiration af luft fra hætteglasset udføres før rekonstituering, skal du udvise forsigtighed for ikke at fjerne sfærene fra hætteglasset.

- Efter perioden på 30 minutters hydrering og påfyldning skal du sætte en 20 gauge nål eller større på en sprøjte af passende størrelse og indsætte den i hætteglasset med HepaSphere Mikrosfærer. Aspirer indholdet af hætteglasset med HepaSphere Mikrosfærer op i sprøjten. Roter hætteglasset til en lodret position med bunden af hætteglasset opad. Træk nålen tilbage, så den er neddykket i væsken, men ikke okkluderet af proppen. Aspirer hele indholdet af hætteglasset op i sprøjten.
- Før du fjerner nålen fra hætteglasset med HepaSphere Mikrosfærer, skal du, mens du holder sprøjten lodret, forsigtigt trække sprøjstens stempel ned og fjerne eventuel opløsning, der kunne sidde i nålemuffen.

- Erstat nålen med en sprøjtehætte og ryst sprøjten frem og tilbage for at sprede indholdet inde i sprøjten.
- Tilsæt samme mængde af ikke-ionisk kontrastmiddel til sprøjten med de irinotecan-fuldte HepaSphere Mikrosfærer umiddelbart før brug.

Bemærk: Lad opløsningen med de rekonstituerede sfærer med irinotecan få stuetemperatur inden brug.

- Større volumen af ikke-ioniske kontrastmidler kan føre til frigivelse af irinotecan i supernatanten.
- Ryst sprøjten 2 eller 3 gange og vent 5 minutter, indtil opløsningshomogenitet er nået.
- Før en injektion skal du kontrollere, at mikrosfærene er i suspension. Hvis ikke, skal sprøjten rystes frem og tilbage for at sprede indholdet i sprøjten.
- Fjern ikke supernatanten.

LEVERINGSINSTRUKTIONER

- Evaluer omhyggeligt det vaskulære netværk, som er forbundet med mållæsionen, ved hjælp af billeddannelse i høj opløsning.

Bemærk: Det er vigtigt at afgøre, om der er arteriovenøse shunts til stede, før du begynder emboliseringen.

- Brug standardteknikker og positioner indførsingskateteret inde i målkarret og kateterspidsen så tæt som muligt på emboliseringsmålet.
- Brug en injektionssprøjte på højst 3 ml til levering af de ikke-påfyldte eller de doxorubicin-/irinotecan-påfyldte HepaSphere Mikrosfærer. Anvendelse af en 1 ml injektionssprøjte anbefales.
- Aspirer HepaSphere Mikrosfæreblandingen i injektionssprøjten.
- Der kan anvendes to metoder til sekvestrering af emboliske alikvoter:
- **Mulighed 1:** Tilslut en 3-vejs-stopphane til sprøjten med de ikke-påfyldte eller de doxorubicin-/irinotecan-påfyldte HepaSphere Mikrosfærer og til infusionsmikrokateteret, og brug en 1 ml sprøjte til injektion igennem den åbne port på 3-vejs-stopphanen.

- **Mulighed 2:** Serielle alikvoter af de doxorubicin-/irinotecan-/ikke-påfyldte HepaSphere Mikrosfærer kan trækkes fra sprøjten ind i en 1 ml injektionssprøjte igennem en 3-vejs-stopphane, som ikke er knyttet til infusionskateteret. Den 1 ml injektionssprøjte, som indeholder hver alikvot, kan fastgøres uafhængigt til infusionsmikrokateteret og injiceres.
- Ryst sprøjten frem og tilbage for at opretholde den homogene suspension af HepaSphere Mikrosfæreblandingen.
- Under kontinuerlig fluoroskopisk

vejledning, skal du injicere alikvoten af HepaSphere Mikrosfærene på en langsom, ikke kraftfuld, pulserende måde over en tidsperiode på ca. 1 minut pr ml mikrosfære-opløsning. Du skal altid injicere under fri strømning og overvåge for tilbageløb.

Bemærk: Tilbageløb af emboliske sfærer kan inducere øjeblikkelig iskæmi af ikke-måltrettede væv og kar.

- Når der opstår stase i den tilførende karstilk under levering af de ikke-påfyldte eller doxorubicin-/irinotecan-påfyldte HepaSphere Mikrosfærer, skal du vente i mindst 5 minutter og derefter udføre et selektivt angiogram efter de fulde 5 minutter for at kontrollere ophøret af fremadrettet strømning.
- Hvis ophøret af fremadrettet strømning ikke har fundet sted, skal du fortsætte infusionen under fluoroskopisk vejledning, indtil det ønskede resultat opnås.
- Når infusionen af HepaSphere Mikrosfærer er afsluttet, fjernes kateteret og samtidig opretholdes en forsigtig aspiration for at undgå at løse eventuelle resterende HepaSphere Mikrosfærer, som måske stadig kunne være i kateteret. Kasser kateteret efter fjernelse og genbrug det ikke.
- Kasser alle åbne hætteglas eller ubrugte HepaSphere Mikrosfærer.

FORSIGTIG

I tilfælde af, at kateteret bliver blokeret eller betydelig infusionsmodstand opstår under injektion, skal du ikke forsøge at skylle kateteret med stort tryk, fordi tilbageløb af embolisk materiale kan forekomme, hvilket resulterer i ikke-måltrettet embolisering. Fjern kateteret med anvendelse af forsigtig aspiration og kasser det.

BEVARELSE/OPBEVARING/ BORTSKAFFELSE

- HepaSphere Mikrosfærer skal opbevares ved stuetemperatur på et tørt, mørkt sted i deres oprindelige hætteglas og emballage.
- Brug inden den dato, der er angivet på etiketten.
- Må ikke resteriliseres
- Når proceduren for rekonstituering er afsluttet, skal du gemme opløsningen af HepaSphere Mikrosfærer ved 2-8 °C og anvende den inden for 24 timer, hvis den ikke anvendes straks. Opbevar ikke HepaSphere Mikrosfærer, efter et kontrastmiddel er blevet tilføjet.

Bemærk: Når HepaSphere Mikrosfærer, der har fået påfyldt doxorubicin HCl, ikke blandes med et kontrastmiddel og opbevares ved 2-8 °C, er de påvist at være fysisk og kemisk stabile i 15 dage.

- Efter brug skal HepaSphere

Mikrosfærer bortskaffes i henhold til hospitalsproceduren for bortskaffelse af risikoaffald.

INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING

- Patienter skal før embolisering have en klar forståelse af, hvem der vil tage sig af deres behandling efter indgrebet, og hvem de skal kontakte i tilfælde af en akut situation

efter embolisering.

- Emboliseringspatienter skal have en forståelse af de potentielle fordele, risici og uønskede hændelser associeret med embolisering. Patienterne skal i særdeleshed forstå, at der er risiko for, at deres symptomer ikke bedres efter embolisering.

Størrelse af tørre produkter (µm)	Farvekode (mærkningskanter)	Mængde af mikrosfærer (mg)	Reference
20-40	Grå	25 50	V 125 HS V 150 HS
30-60	Orange	25 50	V 225 HS V 250 HS
50-100	Gul	25 50	V 325 HS V 350 HS
100-150	Blå	25 50	V 525 HS V 550 HS
150-200	Rød	25 50	V 725 HS V 750 HS

Bemærk: HepaSphere Mikrosfærer 20-40 µm (størrelse af tørt produkt) er markedsført under to navne: HepaSphere Mikrosfærer og HepaSphere Q2 Mikrosfærer.

OPLYSNINGER PÅ EMBALLAGEN

	Fabrikant
	Fremstillingsdato: ÅÅÅÅ-MM-DD
	Udløbsdato: ÅÅÅÅ-MM-DD
	Lotnummer
	Bestillingsnummer
	Må ikke resteriliseres
	Må ikke anvendes, hvis emballagen er beskadiget; se brugsanvisningen
	Opbevares mørkt
	Opbevares tørt
	Engangsbrug
	Forsigtig
	Ikke-pyrogen
	Steriliseret med stråling
	Medicinsk udstyr

	Unik udstyrsidentifikationskode
	Sterilt enkeltbarrieresystem med beskyttende, indvendig emballage
	Se brugsanvisningen
	Patientidentifikation
	Sundhedscenter eller læge
	Dato
	Websted med patientinformation
	CE-mærkelogo - Identifikation af bemyndiget organ: 0459
	Størrelse af tørre mikrosfærer/størrelse af hydrerede mikrosfærer

I EU skal alle alvorlige hændelser i forbindelse med brug af udstyret indberettes til fabrikanten og det bemyndigede organ i den relevante medlemsstat.

HepaSphere™

Μικροσφαιρίδια

ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

ΠΡΟΟΡΙΖΟΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ

Τα μικροσφαιρίδια HepaSphere™ προορίζονται για εμβολισμό αιμοφόρων αγγείων.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΡΗΣΗΣ

Τα μικροσφαιρίδια HepaSphere™ ενδείκνυνται για χρήση, με ή χωρίς χορήγηση υδροχλωρικής δοξορουβικίνης, για θεραπευτικούς ή προεγχειρητικούς σκοπούς στις εξής διαδικασίες:

- Εμβολισμός ηπατοκυτταρικού καρκινώματος
- Εμβολισμός μεταστάσεων στο ήπαρ.

Τα μικροσφαιρίδια HepaSphere με φόρτωση ιρινοτεκάνης ενδείκνυνται για χρήση στην ακόλουθη περίπτωση:

- Εμβολισμός μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου (mCRC) στο ήπαρ.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Τα μικροσφαιρίδια HepaSphere αποτελούν μέρος οικογένειας εμβολικών ουσιών που βασίζονται σε τεχνολογίες ιδιοσκευασμάτων. Τα μικροσφαιρίδια HepaSphere είναι βιοσυμβατά, υδρόφιλα, μη απορροφήσιμα, διογκούμενα και σύμμορφα μικροσφαιρίδια. Τα μικροσφαιρίδια HepaSphere διογκώνονται όταν εκτίθενται σε υδατικά διαλύματα. Τα μικροσφαιρίδια HepaSphere μπορούν να χρησιμοποιηθούν αιμιγώς (χωρίς φάρμακα) ή να φορτωθούν με υδροχλωρική δοξορουβικίνη ή ιρινοτεκάνη. Διατίθενται σε διάφορα μεγέθη.

Ξηρή κατάσταση (μm)	20-40	30-60	50-100	100-150	150-200
---------------------	-------	-------	--------	---------	---------

Τα μικροσφαιρίδια HepaSphere είναι κατασκευασμένα από 100% πολυμερές (βινυλική αλκοόλη-ακρυλικό νάτριο).

ΠΙΝΑΚΑΣ ΥΛΙΚΩΝ ΕΜΦΥΤΕΥΣΙΜΩΝ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Υλικό	Διάρκεια έκθεσης	Επίπεδο έκθεσης ασθενούς (για ένα φιαλίδιο)
Πολυμερές βινυλικής αλκοόλης-ακρυλικού νατρίου	Μακροχρόνια (> 30 ημέρες)	25 mg ή 50 mg

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Τα μικροσφαιρίδια HepaSphere περιέχονται σε στείρο φιαλίδιο 10 ml με πρεσαριστό καπάκι,

συσκευασμένο σε σφραγισμένη θήκη.

Περιεχόμενα: 25 mg ή 50 mg ξηρών μικροσφαιριδίων HepaSphere ανά φιαλίδιο για ανασύσταση πριν από τη χρήση.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΠΙΔΟΣΕΙΣ

Τα μικροσφαιρίδια HepaSphere έχουν σχεδιαστεί για ελεγχόμενο, στοχευμένο εμβολισμό.

Τα μικροσφαιρίδια HepaSphere είναι μη απορροφήσιμα, μακροχρόνια εμφυτεύματα που παρέχουν μόνιμο εμβολισμό.

Τα μικροσφαιρίδια HepaSphere είναι προσαρμοσίμα και επεκτάσιμα μικροσφαιρίδια που προσαρμόζουν τη μορφολογία τους στο αγγείο-στόχο, επιτρέποντας την πλήρη απόφραξη της ροής του αίματος. Η στέρηση της παροχής αίματος στον όγκο έχει ως αποτέλεσμα τη νέκρωση του όγκου.

Τα μικροσφαιρίδια HepaSphere μπορούν να φορτωθούν με υδροχλωρική δοξορουβικίνη ή ιρινοτεκάνη και μπορούν να παρέχουν παρατεταμένη απελευθέρωση του φαρμάκου τοπικά στη θέση εμβολισμού. Λόγω της υψηλής προσαρμοστικότητάς τους, τα μικροσφαιρίδια HepaSphere παρέχουν βέλτιστη επαφή μεταξύ της επιφάνειας των μικροσφαιριδίων και του τοιχώματος του αγγείου, επιτρέποντας τη διάχυση του φαρμάκου στον όγκο.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΟΦΕΛΗ

Ο εμβολισμός με μικροσφαιρίδια HepaSphere είναι μια ελάχιστη επεμβατική θεραπεία που είναι αποτελεσματική για τα εξής:

- Καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου και βελτίωση της επιβίωσης ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και μεταστάσεις στο ήπαρ
- Καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου και βελτίωση της επιβίωσης ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου στο ήπαρ

Για αντίγραφο της τρέχουσας Ευρωπαϊκής περίληψης των χαρακτηριστικών ασφαλείας και των κλινικών επιδόσεων (European Summary of Safety and Clinical Performance - SSCP) για το εν λόγω ιατροτεχνολογικό προϊόν, μεταβείτε στην Ευρωπαϊκή βάση δεδομένων για ιατροτεχνολογικά προϊόντα (Eudamed), όπου υπάρχει σύνδεσμος για το βασικό UDI-DI. <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Βασικό UDI-DI: 088445048755E9.

Εναλλακτικά, πραγματοποιήστε λήψη αντιγράφου της SSCP από τη διεύθυνση: <https://www.merit.com/sscp/>

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ

Τα μικροσφαιρίδια HepaSphere είναι κατασκευασμένα από ακρυλικό συμπολυμερές και είναι συμβατά με την απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI).

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Ασθενείς μη ανεκτικοί σε διαδικασίες

αγγειακής απόφραξης

- Αγγειακή ανατομία ή ροή αίματος που αποκλείει τη σωστή τοποθέτηση καθετήρα ή την έγχυση υγρών εμβολισμού
- Παρουσία ή υποψία αγγειόσπασμου
- Παρουσία ή πιθανή έναρξη αιμορραγίας
- Παρουσία σοβαρής αθηρωμάτωσης
- Παρουσία παράπλευρων αγγειακών οδών που ενδεχομένως θέτουν σε κίνδυνο τις κανονικές περιοχές κατά τον εμβολισμό
- Αρτηριοφλεβώδεις επικοινωνίες υψηλής ροής ή συρίγγια με διάμετρο αυλού μεγαλύτερη από το επιλεγμένο μέγεθος των μικροσφαιριδίων HeraSphere
- Αγγειακή αντίσταση περιφερικά των τροφοφόρων αρτηριών που αποκλείει τη διέλευση των μικροσφαιριδίων HeraSphere προς τη βλάβη
- Να μη χρησιμοποιείται στο πνευμονικό αγγειακό σύστημα, το στεφανιαίο αγγειακό σύστημα και το αγγειακό σύστημα του κεντρικού νευρικού συστήματος
- Γνωστή ευαισθησία σε συμπολυμερές πολυβινυλικής αλκοόλης-ακρυλικού νατρίου

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

- Το μέγεθος των μικροσφαιριδίων HeraSphere πρέπει να επιλέγεται μετά από μελέτη της αρτηριοφλεβικής αγγειογραφικής εμφάνισης. Το μέγεθος των μικροσφαιριδίων HeraSphere πρέπει να επιλέγεται με τρόπο ώστε να είναι κατάλληλο για το μέγεθος του αγγείου που τροφοδοτεί το στόχο και να αποτρέπει τυχόν μετάβαση από αρτηρία σε φλέβα.
- Ορισμένα από τα μικροσφαιρίδια HeraSphere μπορεί να βρίσκονται ελαφρώς εκτός ορίων μεγέθους, γι' αυτό ο ιατρός πρέπει να φροντίσει να επιλέξει προσεκτικά το μέγεθος των μικροσφαιριδίων HeraSphere ανάλογα με το μέγεθος των αγγείων-στόχων στα επιθυμητά επίπεδα απόφραξης του αγγειακού συστήματος και αφού συσυμλογίσει την αρτηριοφλεβική αγγειογραφική εμφάνιση.
- Λόγω των σημαντικών επιπλοκών σε περίπτωση άστοχου εμβολισμού, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη διεξαγωγή επεμβάσεων οι οποίες περιλαμβάνουν εξωκρανιακή κυκλοφορία που καλύπτει κεφαλή και λαιμό, και ο ιατρός πρέπει να σταθμίσει προσεκτικά τα δυνητικά οφέλη του εμβολισμού έναντι των κινδύνων και των δυνητικών επιπλοκών της επέμβασης. Οι επιπλοκές αυτές είναι δυνατόν να περιλαμβάνουν τύφλωση, απώλεια ακοής, απώλεια όσφρησης, παράλυση και θάνατο.
- Σοβαρή κάκωση του δέρματος που προέκυψε λόγω ακτινοβολίας μπορεί να επέλθει στον ασθενή μετά από μακρές περιόδους ακτινοσκοπικής έκθεσης, λόγω παχυσαρκίας, προβολών ακτίνων Χ υπό γωνία και

πολλαπλών συνεδριών καταγραφής εικόνας ή ακτινογραφίες. Ανατρέξτε στο κλινικό πρωτόκολλο του νοσηλευτικού σας ιδρύματος για να διασφαλίσετε τη χορήγηση κατάλληλης δόσης ακτινοβολίας για κάθε συγκεκριμένο τύπο διαδικασίας που εκτελείτε.

- Η κάκωση στον ασθενή λόγω ακτινοβολίας μπορεί να προκύψει καθυστερημένα. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τις δυνητικές επιπτώσεις της ακτινοβολίας, σχετικά με το τι πρέπει να ψάξουν και με ποιον να επικοινωνήσουν αν εκδηλωθούν συμπτώματα.
- Τα μικροσφαιρίδια HeraSphere ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ να υποβάλλονται σε ανασύσταση σε στείρο ενέσιμο ύδωρ. Η ανασύσταση σε στείρο ύδωρ οδηγεί σε εκτεταμένη διόγκωση γεγονός που καθιστά την έγχυση μικροσφαιριδίων HeraSphere πολύ δύσκολη έως αδύνατη.
- Μην υποβάλλετε σε ανασύσταση τα μικροσφαιρίδια HeraSphere με λιπιδόλη/ αιθιοδόλη.
- Δίδετε ιδιαίτερη προσοχή σε ενδείξεις μη στοχευόμενου εμβολισμού. Κατά τη διάρκεια της έγχυσης παρακολουθείτε προσεκτικά τα ζωτικά σημεία του ασθενούς συμπεριλαμβανομένου του κορεσμού αιμοσφαιρίνης στο αρτηριακό αίμα (SaO₂) (π.χ. υποξία, αλλαγές του κεντρικού νευρικού συστήματος). Πριν ολοκληρώσετε τη διαδικασία, θυμηθείτε να ερευνήσετε για πιθανή αναστόμωση ή αύξηση του μεγέθους των σωματιδίων εάν υπάρχουν ενδείξεις λανθασμένης στόχευσης ή εκδηλωθούν συμπτώματα στον ασθενή.
- Εξετάστε την περίπτωση χρήσης μικροσφαιριδίων μεγαλύτερου μεγέθους εάν δεν υπάρξει γρήγορα εμφανής μαρτυρία εμβολισμού κατά την έγχυση των μικροσφαιριδίων.

Προειδοποιήσεις για τη χρήση μικροσφαιριδίων μικρού μεγέθους:

- Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όποτε προτίθεστε να χρησιμοποιήσετε παράγοντες εμβολισμού με διάμετρο μικρότερη από τη διακριτική ικανότητα του εξοπλισμού απεικόνισης που διαθέτετε. Η παρουσία αρτηριοφλεβικών αναστομών, κλάδων αγγείων που οδηγούν μακριά από την περιοχή-στόχο ή αναδυόμενων αγγείων μη εμφανών πριν από τον εμβολισμό μπορεί να οδηγήσει σε λάθος στοχευόμενο εμβολισμό και σοβαρές επιπλοκές.
- Μικροσφαιρίδια μικρότερα των 100 μικρών είναι πολύ πιθανό να τερματίσουν την κυκλοφορία τους σε περιφερικό ιστό. Υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα ισχαιμικής κάκωσης από τη χρήση μικροσφαιριδίων μικρότερου μεγέθους, και πρέπει να μελετώνται με προσοχή οι συνέπειες αυτής της κάκωσης πριν από τον εμβολισμό. Οι πιθανές συνέπειες περιλαμβάνουν πρήξιμο, νέκρωση, παράλυση, απόστημα

ή/και ισχυρότερο σύνδρομο μετά από εμβολισμό.

- Το πρήξιμο μετά τον εμβολισμό μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμία του ιστού παρακείμενου στην περιοχή-στόχο. Πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να αποφεύγεται η ισχαιμία σε μη ανεκτικούς και μη στοχευόμενους ιστούς, όπως είναι οι ιστοί των νεύρων.

ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

Τα μικροσφαιρίδια HepaSphere πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο από εξειδικευμένους ιατρούς, εκπαιδευμένους σε διαδικασίες αγγειακού εμβολισμού. Το μέγεθος και η ποσότητα μικροσφαιριδίων πρέπει να επιλέγεται προσεκτικά ανάλογα με τη βλάβη που προορίζεται για θεραπεία και την ενδεχόμενη παρουσία διαφυγής. Μόνο ο ιατρός μπορεί να αποφασίσει για τον πλέον κατάλληλο χρόνο διακοπής της έγχυσης των μικροσφαιριδίων HepaSphere.

Να μη χρησιμοποιηθεί αν το φιαλίδιο, το καπάκι ή η σακούλα φαίνεται να έχουν υποστεί ζημιά.

Για χρήση σε έναν ασθενή μόνο - Τα περιεχόμενα παρέχονται στείρα - Ποτέ μην επαναχρησιμοποιείτε, επανεπεξεργάζεστε ή επαναποστειώνετε το περιεχόμενο ενός φιαλιδίου που έχει ανοιχτεί. Η επαναχρησιμοποίηση, η επανεπεξεργασία ή η επαναποστείρωση ενδέχεται να διακυβέυσουν τη δομική ακεραιότητα του τεχνολογικού προϊόντος ή/και να οδηγήσουν σε αστοχία του τεχνολογικού προϊόντος, γεγονός που με τη σειρά του, μπορεί να οδηγήσει σε τραυματισμό, ασθένεια ή θάνατο του/της ασθενούς. Η επαναχρησιμοποίηση, η επανεπεξεργασία ή η επαναποστείρωση ενδέχεται επίσης να δημιουργήσουν κίνδυνο μόλυνσης του τεχνολογικού προϊόντος ή/και να προκαλέσουν λοίμωξη του/της ασθενούς ή διασταυρωμένη μόλυνση του/της ασθενούς, συμπεριλαμβανομένης ενδεικτικά της μετάδοσης λοιμωδών νόσων από έναν/μία ασθενή σε άλλον/η. Η μόλυνση του τεχνολογικού προϊόντος μπορεί να οδηγήσει σε τραυματισμό, ασθένεια ή θάνατο του ασθενούς. Όλες οι διαδικασίες πρέπει να διενεργούνται σύμφωνα με την αποδεκτή ασηπτική τεχνική.

Τα μικροσφαιρίδια HepaSphere ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ να χρησιμοποιούνται στην αρχική ξηρή μορφή τους. Πρέπει να ανασυσταθούν πριν από τη χρήση.

Τα μικροσφαιρίδια HepaSphere διογκώνονται μέσα σε υδατικό διάλυμα. Το μέγεθος διόγκωσης εξαρτάται από την ιονική συγκέντρωση του διαλύματος. Ανατρέξτε στην ενότητα «ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΟΓΚΩΣΗ». Τα μικροσφαιρίδια HepaSphere είναι συμπίεσιμα και μπορούν να εγχυθούν εύκολα

μέσω μικροκαθετήρων. Ωστόσο, η έγχυση των μικροσφαιριδίων HepaSphere πριν διογκωθούν πλήρως μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία να φθάσουν στον προοριζόμενο στόχο εμβολισμού και πιθανό εμβολισμό μεγαλύτερης περιοχής.
Σημείωση: Η μέγιστη συνιστώμενη συγκέντρωση υδροχλωρικής δοξορουβικίνης είναι 5 mg/ml. Οι συγκεντρώσεις υδροχλωρικής δοξορουβικίνης πάνω από 5 mg/ml αυξάνουν σημαντικά το ιξώδες του διαλύματος, καθιστώντας δύσκολο τον χειρισμό του με μικροσφαιρίδια HepaSphere. Η μέγιστη συνιστώμενη συγκέντρωση ιρινοτεκάνης είναι 20 mg/ml.

Ασθενείς με γνωστές αλλεργίες σε μη ιονικά σκιαγραφικά μέσα μπορεί να χρειαστούν κορτικοστεροειδή πριν τον εμβολισμό. Επιπλέον εκτιμήσεις ή προφυλάξεις μπορεί να απαιτηθούν κατά τη διαχείριση της περιεγχειρητικής φροντίδας για ασθενείς με τις ακόλουθες καταστάσεις:

- Αιμορραγική προδιάθεση ή κατάσταση υπερπηκτικότητας
- Ανοσοκαταστολή

Σημείωση: Αν φορτώνετε μικροσφαιρίδια HepaSphere με υδροχλωρική δοξορουβικίνη ή ιρινοτεκάνη, ανατρέξτε στις κατάλληλες οδηγίες χρήσης του φαρμάκου για πληροφορίες σχετικά με τις αντενδείξεις, τις προειδοποιήσεις, τις προφυλάξεις, τις δυναμικές επιπλοκές, τη δοσολογία και τη διαχείριση των ασθενών.

ΔΥΝΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Ο αγγειακός εμβολισμός είναι μια διαδικασία υψηλού κινδύνου. Επιπλοκές είναι δυνατόν να εμφανιστούν ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ή μετά τη διαδικασία και ενδέχεται να περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τις ακόλουθες

- Σύνδρομο μετά από εμβολισμό (όπως ναυτία, έμετος, πόνος, πυρετός)
- Κόπωση και απώλεια όρεξης
- Υπέρταση
- Διαταραχές ή ανεπάρκεια του ήπατος (συμπεριλαμβανομένων των ανωμαλιών των ηπατικών ενζύμων και του ασκίτη)
- Επιπλοκές που σχετίζονται με τον καθετηριασμό (όπως αιμάτωμα στη θέση εισόδου, θρόμβωση στην άκρη του καθετήρα και επακόλουθη μετατόπιση και νευρικές ή/και κυκλοφορικές κακώσεις οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε κάκωση της κνήμης)
- Ρήξη αγγείου ή αλλοίωσης και αιμορραγία
- Αγγειοσπασμός
- Επανασηραγγοποίηση
- Αλλεργική αντίδραση σε φάρμακα (π.χ. αναλγητικά)
- Αλλεργική αντίδραση σε μη ιονικό σκιαγραφικό μέσο ή εμβολικό υλικό
- Ανεπιθύμητη παλινδρόμηση ή διέλευση των μικροσφαιριδίων HepaSphere σε

κανονικές αρτηρίες παρακείμενες στη βλάβη-στόχο ή μέσω της βλάβης σε άλλες αρτηρίες ή αρτηριακά δίκτυα, όπως η έσω καρωτιδική αρτηρία, η πνευμονική ή η στεφανιαία κυκλοφορία

- Πνευμονικός εμβολισμός λόγω αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης
- Υπεζωκοτική συλλογή
- Ισχαιμία σε ανεπιθύμητη θέση, συμπεριλαμβανομένου του ισχαιμικού επεισοδίου, του ισχαιμικού εμφράγματος (συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου), και της νέκρωσης των ιστών
- Απόφραξη τριχοειδούς δικτύου και βλάβη ιστού (χολοκυστίτιδα, χολαγγειίτιδα, παγκρεατίτιδα)
- Παράλυση λόγω άστοχου εμβολισμού ή ισχαιμική κάκωση από οίδημα παρακείμενου ιστού
- Τύφλωση, απώλεια της ακοής και απώλεια της όσφρησης
- Αντιδράσεις ξένου σώματος οι οποίες απαιτούν ιατρική επέμβαση
- Λοίμωξη η οποία απαιτεί ιατρική επέμβαση (συμπεριλαμβανομένου του αποστήματος στο ήπαρ)
- Θάνατο
- Επιπλέον πληροφορίες μπορείτε να βρείτε στην ενότητα «Προειδοποιήσεις»

ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΟΓΚΩΣΗ

Τα μικροσφαιρίδια HeraSphere διογκώνονται κατά την ανασύσταση με υδατικό διάλυμα 0,9% NaCl και μη ιονικά σκιαγραφικά μέσα. Όταν ενυδατώνονται μέσα σε 100% υδατικό διάλυμα 0,9% NaCl ή 50% μη ιονικό σκιαγραφικό μέσο και 50% υδατικό διάλυμα 0,9% NaCl, τα μικροσφαιρίδια HeraSphere διογκώνονται κατά προσέγγιση 4 φορές πάνω από την αρχική ξηρή διάμετρό τους σε περίπου 10 λεπτά. Για παράδειγμα, τα μικροσφαιρίδια HeraSphere με διάμετρο περίπου 50-100 μικρά σε ξηρή κατάσταση διογκώνονται φθάνοντας τα 200-400 μικρά περίπου κατά την ανασύσταση όπως συνιστάται παρακάτω. Λόγω της ευπαρούσας μεταβλητότητας της διαδικασίας διόγκωσης, ορισμένες από τα μικροσφαιρίδια HeraSphere είναι λίγο εκτός του παραπάνω εύρους μετά την ανασύσταση και για αυτόν το λόγο ο ιατρός θα πρέπει να επιλέγει προσεκτικά τα μικροσφαιρίδια HeraSphere, ανάλογα με το μέγεθος των στοχευόμενων αγγείων στο επιθυμητό σημείο απόφραξης του αγγειακού συστήματος και τη φύση του υδατικού διαλύματος.

Σημείωση: Για να διογκωθούν σωστά, τα μικροσφαιρίδια HeraSphere πρέπει να εκτεθούν σε διάλυμα τουλάχιστον 10 ml για υδροχλωρική δοξορουβικίνη, φυσιολογικό ορό ή σε διάλυμα τουλάχιστον 5 ml για ιρινοτεκάνη. Το μέγεθος της διόγκωσης όταν φορτώνονται με υδροχλωρική δοξορουβικίνη εξαρτάται από την ποσότητα φαρμάκου με την οποία φορτώνεται το προϊόν. Τα μικροσφαιρίδια

HeraSphere υφίστανται μικρή μείωση μεγέθους κατά 20% περίπου όταν φορτωθούν με υδροχλωρική δοξορουβικίνη σε σύγκριση με το μέγεθος μέσα σε καθαρό υδατικό διάλυμα 0,9% NaCl και κατά 30% περίπου όταν φορτωθούν με ιρινοτεκάνη.

ΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑ ΚΑΘΕΤΗΡΑ

Τα μικροσφαιρίδια HeraSphere μπορούν να εγχυθούν με μικροκαθετήρες με τις εξής προδιαγραφές:

Ξηρή κατάσταση (μm)	Εύρος ανασυσταμένου μεγέθους κατά προσέγγιση (μm)	Εσωτ. διάμ. καθετήρα (ίντσες)
20-40	80-160	≥0,020
30-60	120-240	≥0,021
50-100	200-400	≥0,021
100-150	400-600	≥0,024
150-200	600-800	≥0,027

ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

Τα μικροσφαιρίδια HeraSphere πρέπει να ανασυσταθούν σύμφωνα με τις παρακάτω περιγραφές της ΕΠΙΛΟΓΗΣ 1, ΕΠΙΛΟΓΗΣ 2 ή ΕΠΙΛΟΓΗΣ 3 πριν από την τοποθέτηση του καθετήρα.

- Επιλέξτε προσεκτικά το μέγεθος των μικροσφαιριδίων HeraSphere ανάλογα με το μέγεθος των αγγείων-στόχων στο επιθυμητό επίπεδο απόφραξης του αγγειακού συστήματος και τη φύση του υδατικού διαλύματος. Βλ. παράγραφο «ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΟΓΚΩΣΗ».
- Βεβαιωθείτε για τη συμβατότητα των μικροσφαιριδίων HeraSphere με το μέγεθος του καθετήρα τον οποίο πρόκειται να χρησιμοποιήσετε. Βλ. παραπάνω πίνακα.
- Επιθεωρήστε τη συσκευασία για να βεβαιωθείτε ότι είναι άθικτη. Η εξωτερική επιφάνεια του φιαλιδίου είναι στείρα.
- Τηρώντας άσηπτη τεχνική, ανοίξτε την αποκολλούμενη μεμβράνη ξεκινώντας από το άκρο και αποκολλήστε τη μεμβράνη εντελώς από τη βάση. Ρίξτε με ήπιες κινήσεις το στείρο φιαλίδιο στο στείρο πεδίο, αποφεύγοντας την επαφή με τυχόν εξαρτήματα που έχουν προηγουμένως σφραγιστεί.
- Μπορεί να υπάρχουν μικροσφαιρίδια HeraSphere εκτός του φιαλιδίου. Συνεπώς, ο χειρισμός του φιαλιδίου μακριά από το κύριο αποστειρωμένο πεδίο πρέπει να γίνεται υπό άσηπτες συνθήκες.
- Για να αποτρέψετε τη δημιουργία οπής στο ελαστικό πώμα, εισαγάγετε τη βελόνα έγχυσης ως εξής

1. Κρατήστε τη βελόνα έτσι ώστε το άκρο κοπής να είναι στραμμένο προς τα πάνω και τοποθετήστε το άκρο διαγώνια προς τη θέση εισαγωγής. Πιέστε το άκρο στο κέντρο της θέσης εισαγωγής.
2. Εφαρμόστε ήπια δύναμη στη βελόνα σε κατεύθυνση αντίθετη προς εκείνη του άκρου κοπής για να διευκολυνθεί η είσοδος της βελόνας στη θέση εισαγωγής έως ότου το τμήμα της «φτέρνας» της βελόνας να μην είναι πλέον ορατό. Προσέξτε να μην ξύσετε την επάνω επιφάνεια του ελαστικού πώματος με τη «φτέρνα» του άκρου της βελόνας.
3. Εξακολουθώντας να εφαρμόζετε ήπια δύναμη στη βελόνα σε κατεύθυνση αντίθετη προς εκείνη του άκρου κοπής, εισαγάγετε απαλά τη βελόνα κάθετα διαμέσου του ελαστικού πώματος.



4. Μετά την προετοιμασία, εξετάστε προσεκτικά το διάλυμα για να εξακριβώσετε αν υπάρχουν ακαθαρσίες από το ελαστικό πώμα. Αν το διάλυμα φαίνεται να έχει μολυνθεί, μην το χρησιμοποιήσετε.

Σημείωση: Συνιστάται η χρήση αεριζόμενων βελόνων με ακίδες / αμβλειών βελόνων.

ΤΑ ΜΙΚΡΟΣΦΑΙΡΙΔΙΑ HERASPHERE ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΟΥΝ ΜΕ Ή ΧΩΡΙΣ ΦΟΡΤΩΣΗ ΥΔΡΟΧΛΩΡΙΚΗΣ ΔΟΞΟΡΟΥΒΙΚΙΝΗΣ Ή ΙΡΙΝΟΤΕΚΑΝΗΣ.

ΕΠΙΛΟΓΗ 1: ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΓΙΑ ΕΜΒΟΛΙΣΜΟ ΧΩΡΙΣ ΦΑΡΜΑΚΟ (ΧΩΡΙΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ)

Ο κατά προσέγγιση χρόνος ανασύστασης όταν χρησιμοποιείται χωρίς φόρτωση φαρμάκου είναι 10 λεπτά.

- Γεμίστε μια σύριγγα με 10 ml υδατικού διαλύματος NaCl 0,9%. Συνδέστε τη σύριγγα με βελόνα διαμετρήματος 20 gauge ή μεγαλύτερη.
- Για να διασφαλίσετε τη σωστή ανασύσταση των μικροσφαιριδίων HeraSphere, πιάστε το φιαλίδιο οριζόντια και κυλήστε το μερικές φορές ανάμεσα στα δάκτυλά σας. Με την ενέργεια αυτή μεταφέρεται το ξηρό περιεχόμενο του φιαλιδίου στο τοίχωμά του.

Σημείωση: Τραβήξτε πίσω μόνο το καπάκι flip-top μην αφαιρέσετε τον πρεσαριστό δακτύλιο ούτε το πώμα από το φιαλίδιο.

- Εισάγετε προσεκτικά τη βελόνα της σύριγγας μέσα από το πώμα του φιαλιδίου. Συνεχίζοντας να κυλίετε το φιαλίδιο ανάμεσα στα δάκτυλά σας, εισάγετε

όλη την ποσότητα (10 ml) του μέσου ανασύστασης μέσα στο φιαλίδιο και, στη συνέχεια, φέρτε το φιαλίδιο σε κάθετη θέση και αφαιρέστε προσεκτικά τη σύριγγα με προσαρτημένη τη βελόνα.

Σημείωση: Το φιαλίδιο είναι ερμητικά κλειστό. Αν δεν υπάρξει αυτόματα αναρρόφηση από τη σύριγγα μέσα στο φιαλίδιο, τότε με προσοχή πραγματοποιήστε χειροκίνητη αναρρόφηση του αέρα από το φιαλίδιο μέσα στη σύριγγα πριν από την έγχυση του υγρού ανασύστασης. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατάλληλες τεχνικές αναρρόφησης ή/και αερισμού, εγκεκριμένες από το ίδρυμά σας, για ευκολότερη έγχυση του ανασυσταθέντος μέσου μέσα στο φιαλίδιο. Αν λάβει χώρα αναρρόφηση αέρα από το φιαλίδιο πριν από την ανασύσταση, προσέξτε να μην βγουν τα σφαιρίδια από το φιαλίδιο.

- Για να πετύχετε την ομοιογενή ανασύσταση των μικροσφαιριδίων HeraSphere, ανακινείτε το φιαλίδιο έτσι ώστε το υγρό να έλθει σε επαφή 5-10 φορές με το πώμα.
- Περιμένετε τουλάχιστον 10 λεπτά για να επιτρέψετε στα μικροσφαιρίδια HeraSphere να ανασυσταθούν και να διογκωθούν πλήρως.
- Χρησιμοποιήστε σύριγγα 30 ml και βελόνα 20 gauge ή μεγαλύτερη για να αναρροφήσετε το περιεχόμενο του φιαλιδίου. Περιστρέψτε το φιαλίδιο σε κάθετη θέση με τη βάση του φιαλιδίου να κοιτάζει προς τα πάνω. Τραβήξτε πίσω τη βελόνα ούτως ώστε να βυθιστεί στο υγρό αλλά να μη φραχθεί από το πώμα. Αναρροφήστε όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου μέσα στη σύριγγα.
- Πρέπει να προσθέσετε 10 ml μη ιονικό σκιαγραφικό μέσο στη σύριγγα η οποία περιέχει τα μικροσφαιρίδια HeraSphere για απεικόνιση με χρήση ακτινοσκόπησης και εναιώρημα μικροσφαιριδίων.

Σημείωση: Αν ο αέρας αναρροφήθηκε προηγουμένως από το φιαλίδιο, η αργή έγχυση αέρα με τη σύριγγα πριν από την αναρρόφηση του περιεχομένου του φιαλιδίου, διασφαλίζει ευκολότερη αναρρόφηση του περιεχομένου του φιαλιδίου μέσα στη σύριγγα. Αν δεν αποσυρθεί όλο το περιεχόμενο, εισάγετε επιπλέον όγκο αέρα και επαναλάβετε τη διαδικασία αναρρόφησης. Είναι δυνατόν να προσθέσετε επιπλέον ποσότητα μη ιονικού σκιαγραφικού μέσου ή υδατικού διαλύματος 0,9% NaCl στη σύριγγα ούτως ώστε να πετύχετε υψηλότερη διασπορά μικροσφαιριδίων.

Σημείωση: Τα μικροσφαιρίδια HeraSphere ανασυσταθείσα όπως περιγράφεται παραπάνω μπορούν να χρησιμοποιηθούν παρουσία χημειοθεραπευτικών ουσιών όπως η σισπλατίνη, η επιρουβικίνη, η υδροχλωρική δοξορουβικίνη, η φθοριοουρακίλη, η ιρινοτεκάνη και η μιτομυκίνη μετά από ενυδάτωση.

Ωστόσο, για τη χορήγηση φαρμάκου, τα μικροσφαιρίδια HeraSphere ενδείκνυνται για χρήση μόνο με υδροχλωρική δοξορουβικίνη (βλ. Επιλογή 2 παρακάτω) ή με ιρινοτεκάνη (βλ. Επιλογή 3).

ΕΠΙΛΟΓΗ 2: ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΓΙΑ ΕΜΒΟΛΙΣΜΟ ΜΕ ΦΟΡΤΩΣΗ ΥΔΡΟΧΛΩΡΙΚΗΣ ΔΟΞΟΡΟΥΒΙΚΙΝΗΣ

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: Οι λιποσωμικές συνθέσεις υδροχλωρικής δοξορουβικίνης δεν είναι κατάλληλες για φόρτωση στα μικροσφαιρίδια HeraSphere.

Σημείωση: Αφήστε την υγρή δοξορουβικίνη να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση.

Η λυοφιλοποιημένη υδροχλωρική δοξορουβικίνη πρέπει να ανασυσταθεί μέσα σε διάλυμα 0,9% NaCl. Κατά κανόνα, η φόρτωση της διαλυμένης σε διάλυμα 0,9% NaCl λυοφιλοποιημένης υδροχλωρικής δοξορουβικίνης στα μικροσφαιρίδια HeraSphere διαρκεί μία ώρα. Τα μικροσφαιρίδια HeraSphere δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν πριν ενυδατωθούν και διογκωθούν πλήρως. Η κινητική φόρτωσης προδιαλυμένης υδροχλωρικής δοξορουβικίνης μπορεί να ποικίλει, ανάλογα με τη συγκέντρωση και το pH του διαλύματος.

- Επιλέξτε τη σωστή δόση υδροχλωρικής δοξορουβικίνης που πρέπει να φορτώσετε στα μικροσφαιρίδια HeraSphere.

Σημείωση: Μπορεί να φορτωθεί μέγιστη δόση 75 mg υδροχλωρικής δοξορουβικίνης σε μικροσφαιρίδια HeraSphere 25 mg. Διαλύστε την επιθυμητή δόση λυοφιλοποιημένης υδροχλωρικής δοξορουβικίνης σε 20 ml ενέσιμου διαλύματος 0,9% NaCl.

ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΕ ΠΟΤΕ ΚΑΘΑΡΟ ΝΕΡΟ

Σημείωση: Η μέγιστη συνιστώμενη συγκέντρωση υδροχλωρικής δοξορουβικίνης είναι 5 mg/ml. Οι συγκεντρώσεις υδροχλωρικής δοξορουβικίνης πάνω από 5 mg/ml αυξάνουν σημαντικά το ιξώδες του διαλύματος, καθιστώντας δύσκολο τον χειρισμό του με μικροσφαιρίδια HeraSphere.

- Αναρροφήστε τα 20 ml υδροχλωρικής δοξορουβικίνης σε δύο χωριστές σύριγγες 30 ml. Η κάθε σύριγγα 30 ml θα πρέπει να περιέχει 10 ml διαλύματος υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.
- Συνδέστε τη μία από τις σύριγγες 30 ml που περιέχουν 10 ml διαλύματος υδροχλωρικής δοξορουβικίνης με βελόνα διαμετρήματος 20 ή μεγαλύτερη.
- Για να διασφαλίσετε τη σωστή ανασύσταση των μικροσφαιριδίων HeraSphere, πιάστε το φιαλίδιο μικροσφαιριδίων HeraSphere οριζόντια και κυλήστε το μερικές φορές ανάμεσα στα δάκτυλά σας. Με την ενέργεια αυτή μεταφέρεται το ξηρό περιεχόμενο του

φιαλιδίου στο τοίχωμά του.

- Σημείωση: Τραβήξτε πίσω μόνο το καπάκι flip-top μην αφαιρέσετε τον πρεσαριστό δακτύλιο ούτε το πώμα από το φιαλίδιο.
- Εισάγετε προσεκτικά τη βελόνα της μίας από τις σύριγγες 30 ml που περιέχουν 10 ml διαλύματος υδροχλωρικής δοξορουβικίνης μέσα από το πώμα του φιαλιδίου. Συνεχίστε να κυλίετε το φιαλίδιο ανάμεσα στα δάκτυλά σας και εισάγετε πλήρως τα 10 ml διαλύματος υδροχλωρικής δοξορουβικίνης μέσα στο φιαλίδιο.
- Φέρτε κάθετα το φιαλίδιο μικροσφαιριδίων HeraSphere. Αφαιρέστε προσεκτικά τη σύριγγα με προσαρτημένη τη βελόνα και αφήστε το φιαλίδιο όρθιο για 10 λεπτά ούτως ώστε να ενυδατωθούν πλήρως τα σφαιρίδια.
- Κατά τη διάρκεια των 10 λεπτών ενυδάτωσης, ανακινήστε το φιαλίδιο μικροσφαιριδίων HeraSphere μπροσ-πίσω μερικές φορές ούτως ώστε το υγρό να έλθει σε επαφή με το γκριζό πώμα. Επαναλαμβάνετε τη διαδικασία αυτή κάθε 2-3 λεπτά για να διασφαλίσετε την ομοιογενή ανασύσταση των μικροσφαιριδίων HeraSphere.

Σημείωση: Το φιαλίδιο είναι ερμητικά κλειστό.

Αν δεν υπάρξει αυτόματα αναρρόφηση από τη σύριγγα μέσα στο φιαλίδιο, τότε με προσοχή πραγματοποιήστε χειροκίνητη αναρρόφηση του αέρα από το φιαλίδιο μέσα στη σύριγγα πριν από την έγχυση του υγρού ανασύστασης. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατάλληλες τεχνικές αναρρόφησης ή/και αερισμού, που είναι εγκεκριμένες από το ίδρυμά σας, για την ευκολότερη έγχυση του ανασυσταθέντος μέσου μέσα στο φιαλίδιο. Αν λάβει χώρα αναρρόφηση αέρα από το φιαλίδιο πριν από την ανασύσταση, προσέξτε να μην βγουν τα σφαιρίδια από το φιαλίδιο.

- Μετά από τα 10 λεπτά ενυδάτωσης, προσαρτήστε μια βελόνα διαμετρήματος 20 gauge ή μεγαλύτερη στη δεύτερη σύριγγα 30 ml που περιέχει τα υπολοίπα 10 ml διαλύματος υδροχλωρικής δοξορουβικίνης και εισαγάγετε την στο φιαλίδιο μικροσφαιριδίων HeraSphere. Αναρροφήστε το περιεχόμενο του φιαλιδίου μικροσφαιριδίων HeraSphere μέσα στη σύριγγα 30 ml που περιέχει τα υπολοίπα 10 ml διαλύματος υδροχλωρικής δοξορουβικίνης. Περιστρέψτε το φιαλίδιο σε κάθετη θέση με τη βάση του φιαλιδίου να κοιτάζει προς τα πάνω. Τραβήξτε πίσω τη βελόνα ούτως ώστε να βυθιστεί το υγρό αλλά να μη φραχθεί από το πώμα. Αναρροφήστε όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου μέσα στη σύριγγα.

Σημείωση: Εάν εξακολουθούν να έχουν κολλήσει πάρα πολλά σφαιρίδια στο τοίχωμα του φιαλιδίου, ξεπλύνετε το φιαλίδιο με 2 ml ή 3 ml φυσιολογικού ορού και αναρροφήστε ξανά με τη σύριγγα που περιέχει τα μικροσφαιρίδια HeraSphere.

- Πριν αφαιρέσετε τη βελόνα από το φιαλίδιο μικροσφαιριδίων HeraSphere, ενώ κρατάτε κάθετα τη σύριγγα, τραβήξτε σιγά-σιγά το έμβολο της σύριγγας προς τα κάτω, αφαιρώντας το τυχόν διάλυμα που μπορεί να βρίσκεται στον ομφαλό της βελόνας.
- Αντικαταστήστε τη βελόνα με καπάκι σύριγγας και ανακινείτε τη σύριγγα για να διασπείρετε το περιεχόμενο εντός της σύριγγας.
- Περιμένετε τουλάχιστον 60 λεπτά για να επιτρέψετε στα μικροσφαιρίδια HeraSphere να τοποθετηθούν στην υδροχλωρική δοξορουβικίνη. Κατά τη διάρκεια των 60 λεπτών, η σύριγγα πρέπει να ανακινείται κάθε 10 – 15 λεπτά προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η κατανομή του φαρμάκου εντός των σφαιριδίων.
- Μετά από 60 λεπτά, αφήστε τη σύριγγα όρθια ώστε να κατασταλάξουν τα σφαιρίδια, αδειάστε όλο το υπερκείμενο υγρό και απορρίψτε το ακολουθώντας τα εγκεκριμένα πρότυπα του ιδρύματος.
- Προσθέστε τουλάχιστον 20 ml μη ιονικού σκιαγραφικού μέσου στη σύριγγα 30 ml που περιέχει τα μικροσφαιρίδια HeraSphere τα οποία έχουν φορτωθεί με υδροχλωρική δοξορουβικίνη. Ωστόσο, μεγαλύτερη ποσότητα διαλύματος μπορεί να παρέχει καλύτερο έλεγχο κατά τον εμβολισμό. Ανακινείτε 2 ή 3 φορές τη σύριγγα και περιμένετε 5 λεπτά έως ότου το διάλυμα ομογενοποιηθεί.

Σημείωση: Αφήστε το ανασυσταθέν διάλυμα σφαιριδίων με δοξορουβικίνη να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση.

- Πριν από οποιαδήποτε έγχυση, ελέγξτε εάν αιωρούνται τα μικροσφαιρίδια, διαφορετικά ανακινείτε και πάλι τη σύριγγα για να διασπείρετε το περιεχόμενο μέσα στη σύριγγα.

ΕΠΙΛΟΓΗ 3: ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΓΙΑ ΕΜΒΟΛΙΣΜΟ ΜΕ ΜΙΚΡΟΣΦΑΙΡΙΔΙΑ ΦΟΡΤΩΜΕΝΑ ΜΕ ΙΡΙΝΟΤΕΚΑΝΗ

Τα μικροσφαιρίδια HeraSphere που έχουν φορτωθεί με ιρινοτεκάνη είναι εφαρμόσιμα μόνο σε μεγέθη 20-40 μm, 30-60 μm και 50-100 μm.

Κατά κανόνα, η φόρτωση της ιρινοτεκάνης στα μικροσφαιρίδια HeraSphere διαρκεί 30 λεπτά. Τα μικροσφαιρίδια HeraSphere δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν πριν ενυδατωθούν και διογκωθούν πλήρως.

- Επιλέξτε τη σωστή δόση διαλύματος ιρινοτεκάνης που πρέπει να φορτώσετε στα μικροσφαιρίδια HeraSphere. Μπορεί να φορτωθεί μέγιστη δόση 100 mg ιρινοτεκάνης στα μικροσφαιρίδια HeraSphere των 25 mg. Τυπικά το διάλυμα ιρινοτεκάνης διατίθεται σε συγκέντρωση των 20 mg/ml.

Σημείωση: Αφήστε την ιρινοτεκάνη να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση.

- Αναρροφήστε την ιρινοτεκάνη σε μια σύριγγα που είναι συνδεδεμένη με βελόνα διαμετρήματος 20 gauge ή μεγαλύτερη.
- Για να διασφαλίσετε τη σωστή ανασύσταση των μικροσφαιριδίων HeraSphere, πιάστε το φιαλίδιο μικροσφαιριδίων HeraSphere οριζόντια και κυλήστε το μερικές φορές ανάμεσα στα δάκτυλά σας. Με την ενέργεια αυτή μεταφέρεται το ξηρό περιεχόμενο του φιαλιδίου στο τοίχωμά του.

Σημείωση: Τραβήξτε πίσω μόνο το καπάκι flip-tor μην αφαιρέσετε τον πρεσαριστό δακτύλιο ούτε το πώμα από το φιαλίδιο.

- Εισάγετε προσεκτικά τη βελόνα της σύριγγας που περιέχει το διάλυμα ιρινοτεκάνης μέσα από το πώμα του φιαλιδίου. Συνεχίστε να κυλίετε το φιαλίδιο ανάμεσα στα δάκτυλά σας και εισάγετε το διάλυμα ιρινοτεκάνης μέσα στο φιαλίδιο.
- Φέρτε κάθετα το φιαλίδιο μικροσφαιριδίων HeraSphere. Αφαιρέστε προσεκτικά τη σύριγγα με προσαρτημένη τη βελόνα και αφήστε το φιαλίδιο όρθιο για 30 λεπτά, έτσι ώστε να ενυδατωθούν πλήρως τα σφαιρίδια.
- Κατά τη διάρκεια των 30 λεπτών, ανακινήστε το φιαλίδιο μικροσφαιριδίων HeraSphere μπρος-πίσω μερικές φορές ούτως ώστε το υγρό να έλθει σε επαφή με το γκριζό πώμα. Επαναλαμβάνετε τη διαδικασία αυτή κάθε 2-3 λεπτά για να διασφαλίσετε την ομοιογενή ανασύσταση των μικροσφαιριδίων HeraSphere.

Σημείωση: Το φιαλίδιο είναι ερμητικά κλειστό. Αν δεν υπάρξει αυτόματα αναρρόφηση από τη σύριγγα μέσα στο φιαλίδιο, τότε με προσοχή πραγματοποιήστε χειροκίνητη αναρρόφηση του αέρα από το φιαλίδιο μέσα στη σύριγγα πριν από την έγχυση του υγρού ανασύστασης. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατάλληλες τεχνικές αναρρόφησης ή/και αερισμού, που είναι εγκεκριμένες από το ίδρυμά σας, για την ευκολότερη έγχυση του ανασυσταθέντος μέσου μέσα στο φιαλίδιο. Αν λάβει χώρα αναρρόφηση αέρα από το φιαλίδιο πριν από την ανασύσταση, προσέξτε να μην βγουν τα σφαιρίδια από το φιαλίδιο.

- Μετά από τα 30 λεπτά ενυδάτωσης και φόρτωσης, προσαρτήστε μια βελόνα διαμετρήματος 20 gauge ή μεγαλύτερη σε μια κατάλληλου μεγέθους σύριγγα και εισαγάγετέ την στο φιαλίδιο μικροσφαιριδίων HeraSphere. Αναρροφήστε το περιεχόμενο του φιαλιδίου μικροσφαιριδίων HeraSphere μέσα στη σύριγγα. Περιστρέψετε το φιαλίδιο σε κάθετη θέση με τη βάση του φιαλιδίου να κοιτάει προς τα πάνω. Τραβήξτε πίσω τη βελόνα ούτως ώστε να βυθιστεί στο υγρό αλλά να μη φραχθεί από το πώμα. Αναρροφήστε όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου μέσα στη σύριγγα.

- Πριν αφαιρέσετε τη βελόνα από το φιαλίδιο μικροσφαιριδίων HeraSphere, ενώ κρατάτε κάθετα τη σύριγγα, τραβήξτε σιγά-σιγά το έμβολο της σύριγγας προς τα κάτω, αφαιρώντας το τυχόν διάλυμα που μπορεί να βρίσκεται στον ομφαλό της βελόνας.
- Αντικαταστήστε τη βελόνα με καπάκι σύριγγας και ανακινείτε τη σύριγγα για να διασπείρετε το περιεχόμενο εντός της σύριγγας.
- Προσθέστε ίσο όγκο μη ιονικού σκιαγραφικού μέσου στη σύριγγα που περιέχει τα μικροσφαιρίδια HeraSphere που έχουν φορτωθεί με ιρινοτεκάνη αμέσως πριν από τη χρήση.

Σημείωση: Αφήστε το ανασυσταθέν διάλυμα σφαιριδίων με ιρινοτεκάνη να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση.

- Μεγαλύτερος όγκος μη ιονικού σκιαγραφικού μέσου μπορεί να οδηγήσει σε απελευθέρωση ιρινοτεκάνης στο υπερκείμενο υγρό.
- Ανακινείτε 2 ή 3 φορές τη σύριγγα και περιμένετε 5 λεπτά έως ότου το διάλυμα ομογενοποιηθεί.
- Πριν από οποιαδήποτε έγχυση, ελέγξτε εάν αιωρούνται τα σφαιρίδια. Εάν δεν αιωρούνται, ανακινείτε τη σύριγγα για να διασπείρετε το περιεχόμενο μέσα στη σύριγγα.
- Μην αφαιρείτε το υπερκείμενο υγρό.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

- Αξιολογήστε προσεκτικά το αγγειακό δίκτυο που σχετίζεται με τη βλάβη-στόχο χρησιμοποιώντας απεικόνιση υψηλής ευκρίνειας.

Σημείωση: Είναι σημαντικό να προσδιορίσετε αν υπάρχουν αρτηριοφλεβώδεις επικοινωνίες πριν την έναρξη του εμβολισμού.

- Χρησιμοποιώντας τυπικές τεχνικές, φέρτε τον καθετήρα χορήγησης εντός του αγγείου-στόχου και το άκρο του καθετήρα όσο το δυνατόν πιο κοντά στον στόχο εμβολισμού.
- Χρησιμοποιήστε σύριγγα έγχυσης όχι πάνω από 3 ml για τη χορήγηση μικροσφαιριδίων HeraSphere φορτωμένων με δοξορουβικίνη/ιρινοτεκάνη/χωρίς χημειοθεραπευτικό. Συνιστάται η χρήση σύριγγας έγχυσης 1 ml.
- Αναρροφήστε το μείγμα μικροσφαιριδίων HeraSphere μέσα στη σύριγγα έγχυσης.
- Μπορούν να χρησιμοποιηθούν δύο μέθοδοι εμβολικής συμπλοκοποίησης ποσότητας διαλύματος για έγχυση:
- **Επιλογή 1:** Συνδέστε μια τριόδη στρόφιγγα στη σύριγγα που περιέχει τα φορτωμένα με δοξορουβικίνη/ιρινοτεκάνη/χωρίς χημειοθεραπευτικό μικροσφαιρίδια HeraSphere και στον μικροκαθετήρα έγχυσης, και χρησιμοποιήστε σύριγγα 1 ml για έγχυση μέσα από την ανοικτή θύρα της τριόδης στρόφιγγας.

Επιλογή 2: Τα σειριακά κλάσματα

φορτωμένων με δοξορουβικίνη/ιρινοτεκάνη/χωρίς χημειοθεραπευτικό μικροσφαιριδίων HeraSphere μπορούν να αναρροφηθούν από τη σύριγγα σε σύριγγα έγχυσης 1 ml μέσω τριόδης στρόφιγγας που δεν είναι προσαρτημένη στον καθετήρα έγχυσης. Η σύριγγα 1 ml που περιέχει κάθε ποσότητα διαλύματος μπορεί να προσαρτηθεί ανεξάρτητα στον μικροκαθετήρα έγχυσης και να εισαχθεί με έγχυση.

- Ανακινείτε τη σύριγγα για να διατηρήσετε ομοιογενές το εναιώρημα του μείγματος μικροσφαιριδίων HeraSphere.
- Υπό συνεχή ακτινοσκοπική καθοδήγηση, εγχέετε την ποσότητα διαλύματος μικροσφαιριδίων HeraSphere με αργό, μη βίαιο, παλμικό τρόπο σε χρονικό διάστημα 1 λεπτού περίπου ανά ml διαλύματος μικροσφαιριδίων. Εγχέετε πάντα υπό συνθήκες ελεύθερης ροής και παρακολουθείτε για τυχόν παλινδρόμηση.

Σημείωση: Η παλινδρόμηση εμβολικών σφαιριδίων μπορεί να προκαλέσει άμεση ισχαιμία μη στοχευόμενων ιστών και αγγείων.

- Αν επέλθει στάση στον μίσχο τροφοδοσίας κατά τη χορήγηση μικροσφαιριδίων HeraSphere φορτωμένων με δοξορουβικίνη/ιρινοτεκάνη ή χωρίς χημειοθεραπευτικό, περιμένετε τουλάχιστον 5 λεπτά. Κατόπιν, διενεργήστε επιλεκτική αγγειογραφία μετά την παρέλευση 5 ολόκληρων λεπτών αναμονής για να επιβεβαιώσετε την παύση της ορθόδρομης ροής.
- Αν δεν επέλθει παύση της ορθόδρομης ροής, συνεχίστε την έγχυση υπό ακτινοσκοπική καθοδήγηση μέχρι να επιτευχθεί η επιθυμητή απαγγελίωση.
- Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης των μικροσφαιριδίων HeraSphere, αφαιρέστε τον καθετήρα διατηρώντας ελαφριά αναρρόφηση για να αποτρέψετε τη μετατόπιση τυχόν υπολειμματικών μικροσφαιριδίων HeraSphere που μπορεί να υπάρχουν ακόμα στον αυλό του καθετήρα. Απορρίψτε τον καθετήρα μετά την αφαίρεση και μη τον χρησιμοποιήσετε εκ νέου.
- Απορρίψτε τυχόν ανοικτό φιαλίδιο ή μικροσφαιρίδια HeraSphere που δεν έχουν χρησιμοποιηθεί.

ΠΡΟΣΟΧΗ

Σε περίπτωση που ο καθετήρας φράξει ή υπάρξει μεγάλη αντίσταση κατά την έγχυση, μην επιχειρήσετε να αποπλύνετε τον καθετήρα με υπερβολική πίεση διότι μπορεί να επέλθει παλινδρόμηση εμβολικού υλικού με αποτέλεσμα τον μη στοχευόμενο εμβολισμό. Αφαιρέστε τον καθετήρα ασκώντας ελαφριά αναρρόφηση και απορρίψτε τον.

ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ / ΦΥΛΑΞΗ / ΑΠΟΡΡΙΨΗ

- Τα μικροσφαιρίδια HeraSphere πρέπει να

- φυλάσσονται σε ξηρό και σκοτεινό χώρο με θερμοκρασία δωματίου, στα αρχικά τους φιαλίδια και στην αρχική τους συσκευασία.
- Η τελική ημερομηνία ανάλωσης αναγράφεται στις ετικέτες.
- Μην επαναποστειρώνετε
- Αφού ολοκληρώσετε τη διαδικασία ανασύστασης, αποθηκεύστε το διάλυμα των μικροσφαιριδίων HepaSphere σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C και φροντίστε να χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών, εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως. Μην αποθηκεύετε τα μικροσφαιρίδια HepaSphere μετά την προσθήκη σκιαγραφικού μέσου.

Σημείωση: Όταν δεν αναμιγνύονται με σκιαγραφικό παράγοντα και όταν αποθηκεύονται στους 2-8 °C, τα μικροσφαιρίδια HepaSphere που έχουν φορτωθεί με υδροχλωρική δοξορουβικίνη έχουν αποδειχθεί φυσικά και χημικά σταθερά επί 15 ημέρες.

- Μετά τη χρήση, τα μικροσφαιρίδια HepaSphere πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με το σύστημα μολυσμένων νοσοκομειακών αποβλήτων.

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

- Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν κατανοήσει πλήρως πριν από τον εμβολισμό για το ποιος θα παρέχει τη μετεγχειρητική φροντίδα τους και με ποιον θα επικοινωνήσουν σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης μετά τον εμβολισμό.
- Οι ασθενείς που θα υποβληθούν σε εμβολισμό θα πρέπει να κατανοούν τα πιθανά οφέλη, τους κινδύνους και τα ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με τον εμβολισμό. Ειδικότερα, οι ασθενείς θα πρέπει να κατανοήσουν ότι υπάρχει πιθανότητα τα συμπτώματά τους να μη βελτιωθούν μετά τον εμβολισμό.

Μέγεθος ξηρών προϊόντων (µm)	Χρωματικός κωδικός (όρια επισήμανσης)	Ποσότητα μικροσφαιριδίων (mg)	Κωδικός αναφοράς
20-40	Γκρι	25 50	V 125 HS V 150 HS
30-60	Πορτοκαλί	25 50	V 225 HS V 250 HS
50-100	Κίτρινο	25 50	V 325 HS V 350 HS
100-150	Μπλε	25 50	V 525 HS V 550 HS
150-200	Κόκκινο	25 50	V 725 HS V 750 HS

Σημείωση: Το μικροσφαιρίδιο HepaSphere 20-40 µm (μέγεθος ξηρού προϊόντος) διατίθεται στην αγορά με δύο ονομασίες: Μικροσφαιρίδιο HepaSphere και μικροσφαιρίδιο HepaSphere Q2.

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

	Κατασκευαστής
	Ημερομηνία κατασκευής: EEEE-MM-HH
	Τελική ημερομηνία χρήσης: EEEE-MM-HH
	Αριθμός παρτίδας
	Αριθμός καταλόγου
	Μην επαναποστειρώνετε
	Μην το χρησιμοποιείτε εάν η συσκευασία έχει υποστεί ζημιά και συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης
	Φυλάσσετε μακριά από το ηλιακό φως

	Μακριά από υγρασία
	Μίας χρήσης
	Προσοχή
	Μη πυρετογόνο
	Αποστειρωμένο με ακτινοβολία
	Ιατροτεχνολογικό προϊόν
	Αποκλειστικό αναγνωριστικό τεχνολογικού προϊόντος
	Σύστημα μονού στείρου φραγμού με εσωτερική προστατευτική συσκευασία
	Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης
	Ταυτότητα ασθενούς
	Κέντρο υγειονομικής περίθαλψης ή ιατρός
	Ημερομηνία
	Ιστότοπος πληροφοριών για τον ασθενή
	Λογότυπο σήμανσης EC - Αριθμός αναγνώρισης κοινοποιημένου οργανισμού: 0459
	Μέγεθος μικροσφαιριδίων σε ξηρή κατάσταση / Μέγεθος ενυδατωμένων μικροσφαιριδίων

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, τυχόν σοβαρό περιστατικό που παρουσιάστηκε σε σχέση με το τεχνολογικό προϊόν θα πρέπει να αναφέρεται στον κατασκευαστή και στην αρμόδια αρχή του σχετικού κράτους-μέλους.

HepaSphere™

Mikrosferler

KULLANMA TALİMATI

KULLANIM AMACI

HepaSphere™ Mikrosferler kan damarlarının embolizasyonunda kullanılmak için tasarlanmıştır.

KULLANIM ENDİKASYONLARI

HepaSphere™ Mikrosferler, aşağıdaki prosedürlerde terapötik veya preoperatif amaçlar için, doksorubisin HCl uygulaması varlığında ya da yokluğunda kullanılmak üzere endikedir:

- Hepatosellüler karsinom embolizasyonu
- Karaciğer metastazlarının embolizasyonu.

İrinotekan yüklü HepaSphere Mikrosferler şu alanlarda kullanım için endikedir:

- Karaciğerde metastatik kolorektal kanserin (mCRC) embolizasyonu.

AÇIKLAMA

HepaSphere Mikrosferler, özel mülkiyetli teknolojileri temel alan embolik ajanlar ailesinin bir parçasıdır. HepaSphere Mikrosferler biyolojik açıdan uyumlu, hidrofilik, yeniden emilemez, genişletilebilir ve uyumlu mikrosferlerdir. HepaSphere Mikrosferler sulu çözeltilere maruz kaldıklarında şişer. HepaSphere Mikrosferler yavan çözelti ile (ilaçlar olmadan) kullanılabilir ya da Doksorubisin HCl veya İrinotekan ile yüklenebilir. Çeşitli boyutlarda mevcuttur.

Kuru (µm)	20-40	30-60	50-100	100-150	150-200
-----------	-------	-------	--------	---------	---------

HepaSphere Mikrosferler %100 poliden (vinil alkol-ko-sodyum akrilat) üretilmiştir.

İMLANTE EDİLEBİLİR CİHAZ MATERYALLERİ TABLOSU

Materyal	Maruziyet süresi	Hasta maruziyet seviyesi (bir flakon için)
Poli vinil alkol-ko-sodyum akrilat	Uzun Süreli (>30 gün)	25 mg veya 50 mg

CİHAZ AMBALAJI

HepaSphere Mikrosferler, mühürlü poşet halinde ambalajlanmış, kıvrık kapaklı, steril 10 ml'lik flakon içinde yer alır.

İçerik: Kullanım öncesinde rekonstitüe edilmek üzere flakon başına 25 mg veya 50 mg kuru HepaSphere Mikrosfer.

KLINİK PERFORMANS

HepaSphere Mikrosferler kontrollü, hedefe

yönelik embolizasyon için tasarlanmıştır. HepaSphere Mikrosferler kalıcı embolizasyon sağlayan, yeniden emilmeyen, uzun süreli implantlardır. HepaSphere Mikrosferler hedefteki damara göre morfolojisini uyarlayan ve böylece kan akışında tam oklüzyon sağlayan uyumlu ve genişletilebilir mikrosferlerdir. Tümörde kan akışının olmaması tümör nekrozuna yol açar.

HepaSphere Mikrosferler doksorubisin HCl veya irinotekan ile yüklü olabilir ve ilacı embolizasyon yerinde lokal olarak devamlı olacak şekilde serbest bırakılabilirler. Yüksek uyumu sayesinde HepaSphere Mikrosferler mikrosfer yüzeyi ile damar duvarı arasında optimum temas sağlayarak ilacın tümörün içine difüze olmasına imkan tanır.

KLINİK FAYDALAR

HepaSphere Mikrosfreler ile embolizasyon şu durumlarda etkili bir minimal invazif tedavidir:

- Karaciğer metastazi ve hepatosellüler karsinomu olan hastalarda hastalığın ilerlemesini geciktirir ve sağkalımı artırır
- Karaciğerde metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda hastalığın ilerlemesini geciktirir ve sağkalımı artırır

Bu cihaza ilişkin geçerli Avrupa Güvenlilik ve Klinik Performans Özeti'nin (SSCP) bir kopyası için lütfen cihazın temel UDI-DI ile bağlantılı olduğu tıbbi cihazlara ilişkin Avrupa veritabanına (Eudamed) bakın. <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Temel UDI-DI: 088445048755E9.

Alternatif olarak, SSCP'nin bir kopyasını şu adresten indirebilirsiniz:

<https://www.merit.com/sscp/>

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

HepaSphere Mikrosfreler akrilik kopolimerden üretilir ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile uyumludur.

KONTRENDİKASYONLAR

- Vasküler oklüzyon prosedürlerini tolere edemeyen hastalar
- Doğru kateter yerleşimine veya embolik enjeksiyona engel oluşturan vasküler anatomi veya kan akışı
- Vazospazm varlığı veya şüphesi
- Hemoraji varlığı veya olası hemoraji başlangıcı
- Şiddetli ateromatöz hastalık varlığı
- Embolizasyon sırasında normal bölgeleri potansiyel olarak tehlikeye atan kollateral damar yollarının varlığı
- Lümen çapı seçilen HepaSphere Mikrosfer boyutundan büyük olan yüksek akışlı arteriyovenöz şantlar veya fistüller
- HepaSphere Mikrosferlerin lezyona geçişine engel oluşturan, besleyen arterlere periferik vasküler direnç
- Pulmoner vaskülatürde, koroner ve merkezi sinir sistemi vaskülatüründe kullanmayın

- Bilinen polivinil alkol-ko-sodyum akrilat duyarlılığı

belirginleşmezse Mikrosferlerin boyutunu artırmayı düşünün.

UYARILAR

- HepaSphere Mikrosferlerin boyutu, arteriyovenöz anjiyografik görünüm dikkate alındıktan sonra seçilmelidir. HepaSphere Mikrosferlerin boyutu hem hedefi besleyen damara uygun olacak, hem de arterden vene geçişi önleyecek şekilde seçilmelidir.
- HepaSphere Mikrosferlerin bazıları aralığın biraz dışında olabileceğinden hekim, vaskülatördeki istenen oklüzyon düzeyinde hedef damarların boyutuna göre ve arteriyovenöz anjiyografik görünümü de dikkate aldıktan sonra HepaSphere Mikrosfer boyutunu dikkatlice seçtiğinden emin olmalıdır.
- Hedeflenmeyen embolizasyonun önemli komplikasyonları nedeniyle, kafa ve boynu kuşatan ekstrakraniyal dolaşımı ilgilendiren her tür prosedürde aşırı dikkat gösterilmelidir ve hekim, embolizasyon kullanmanın potansiyel faydalarını prosedürün risklerine ve olası komplikasyonlarına karşı dikkatlice tartmalıdır. Bu komplikasyonlar arasında körlük, iştme kaybı, koku alma kaybı, felç ve ölüm yer alır.
- Uzun süreli floroskopik maruziyet, iri hasta, açılı röntgen projeksiyonları ve çok sayıda görüntü kaydetme işlemi veya radyograf nedeniyle hastada ciddi radyasyon kaynaklı cilt yaralanması meydana gelebilir. Gerçekleştirilen her bir spesifik prosedür türü için uygun radyasyon dozunun uygulanmasını sağlamak için tesisinizin klinik protokolüne başvurun.
- Hastada radyasyon hasarının başlaması gecikmeli olabilir. Potansiyel radyasyon etkileri, nelere dikkat edileceği ve semptomların görülmesi halinde kiminle iletişime geçileceği konusunda hastalara bilgi verilmelidir.
- HepaSphere Mikrosferler steril enjeksiyonluk su içinde rekonstitüe EDİLMEMELİDİR. Steril suda rekonstitüsyon, HepaSphere Mikrosferlerin enjeksiyonunu çok güç hale getiren veya enjeksiyonu önleyebilen geniş ölçüde şişmeye yol açar.
- HepaSphere Mikrosferleri Lipiodol/Ethiodol ile rekonstitüe etmeyin.
- Hedeflenmeyen embolizasyon belirtilerine özellikle dikkat edin. Enjeksiyon sırasında, SaO₂'yi de içerecek şekilde hastanın yaşamsal işaretlerini dikkatlice izleyin (örn. hipoksi, merkezi sinir sistemi değişimleri). Hedeflenmeyen embolizasyon belirtileri görülürse veya hastada semptomlar gelişirse prosedürü sonlandırmayı, olası şant uygulamalarını araştırmayı veya Mikrosfer boyutunu artırmayı düşünün.
- Mikrosferlerin enjeksiyonu sırasında anjiyografik embolizasyon kanıtı çabucak

Küçük mikrosferlerin kullanımıyla ilgili uyarılar:

- Görüntüleme ekipmanınızın çözünürlük kapasitesinden daha küçük çaplı embolik ajanların kullanımının tasarlandığı her durumda, bu konu üzerine dikkatle düşünülmelidir. Arteriyovenöz anastomozların, hedef alandan uzağa götüren dal damarların veya embolizasyon öncesinde belli olmayıp aniden ortaya çıkan damarların varlığı, hedeflenmeyen embolizasyona ve şiddetli komplikasyonlara yol açabilir.
- 100 mikrondan küçük mikrosferlerin distal dokuya dolaşımı sonlandırması daha olasıdır. Daha küçük boyutlu mikrosferlerin kullanımı daha büyük bir iskemik hasar potansiyeli doğurur ve embolizasyon öncesinde bu hasarın sonuçları üzerinde düşünülmelidir. Potansiyel sonuçlar arasında şişme, nekroz, felç, apse ve/veya daha kuvvetli post-embolizasyon sendromu yer alır.
- Embolizasyon sonrası şişme, hedef alanının bitişindeki dokuda iskemiye yol açabilir. Sinir dokusu gibi, iskemiye tolerans göstermeyen, hedef dışı dokulardan kaçınmaya özen gösterilmelidir.

ÖNLEMLER

HepaSphere Mikrosferler yalnızca, vasküler embolizasyon prosedürleri konusunda eğitim almış uzman hekimler tarafından kullanılmalıdır. Mikrosferlerin boyutu ve miktarı, tedavi edilecek lezyona ve potansiyel şant varlığına göre dikkatle seçilmelidir. HepaSphere Mikrosferlerin enjeksiyonunun durdurulacağı en uygun zamana yalnızca hekim karar verebilir.

Flakon, kapak veya poşet hasarlı görünüyorsa kullanmayın.

Yalnızca tek hastada kullanım içindir - İçerik steril halde sağlanır - Açılmış bir flakonun içeriğini asla tekrar kullanmayın, tekrar işlemiden geçirmeyin ya da tekrar sterilize etmeyin. Tekrar kullanımı, tekrar işlemiden geçirme veya tekrar sterilizasyon cihazın yapısal bütünlüğü için tehlike oluşturabilir ve/veya akabinde hastanın zarar görmesi, hastalanması veya ölümüyle sonuçlanabilecek şekilde cihazın bozulmasına yol açabilir. Tekrar kullanımı, tekrar işlemiden geçirme veya tekrar sterilizasyon ayrıca cihazda kontaminasyon riski oluşturabilir ve/veya hastada enfeksiyona veya enfeksiyöz hastalığın/hastalıkların bir hastadan diğerine bulaştırılması dahil fakat bununla sınırlı olmamak üzere çapraz enfeksiyona neden olabilir. Cihazın kontamine olması hastanın yaralanmasına, hastalanmasına veya ölümüne neden olabilir.

Tüm işlemler, kabul görmüş aseptik tekniğe uygun olarak gerçekleştirilmelidir.

HepaSphere Mikrosferler orijinal kuru hallerinde KULLANILMAMALIDIR.

Kullanmadan önce rekonstitüe edilmeleri gerekir.

HepaSphere Mikrosferler sulu çözelti içinde şişer. Bu şişmenin büyüklüğü çözeltinin iyon konsantrasyonuna göre değişir. "ŞİŞME DAVRANIŞI" bölümüne bakınız.

HepaSphere Mikrosferler sıkıştırılabilir özellikte olup mikrokaterler vasıtasıyla kolayca enjekte edilebilir. Bununla birlikte, HepaSphere Mikrosferlerin tam olarak genleşmeden enjekte edilmesi, amaçlanan embolizasyon hedefine ulaşılmasına ve daha büyük bir doku alanının olası embolizasyonuna neden olabilir.

Not: Önerilen maksimum doksorubisin HCl konsantrasyonu 5 mg/ml'dir. 5 mg/ml üzerindeki doksorubisin HCl konsantrasyonları çözeltinin viskozitesini önemli ölçüde artırır ve HepaSphere Mikrosferler ile işlem yapmayı zorlaştırır. Önerilen maksimum irinotekan konsantrasyonu 20 mg/ml'dir.

Non-iyonik kontrast maddeye alerjisi olduğu bilinen hastalarda embolizasyon öncesinde kortikosteroidler gerekebilir. Aşağıdaki koşullara sahip hastalar için periprocedürel bakımın yönetiminde ek değerlendirmeler veya önlemler gerekli olabilir:

- Kanama diyeti veya hiperkoagülatif durum
- Baskılanmış bağışıklık

Not: HepaSphere Mikrosferlere doksorubisin HCl veya irinotekan yüklüyorsanız, kullanmadan önce kontrendikasyonlar, uyarılar, önlemler, olası komplikasyonlar, dozaj ve hasta yönetimi ile ilgili bilgileri için uygun ilaç Kullanım Talimatına (IFU) başvurun.

OLASI KOMPLİKASYONLAR

Vasküler embolizasyon yüksek riskli bir prosedürdür. İşlem sırasında veya sonrasında her an komplikasyonlar meydana gelebilir ve bu komplikasyonlar aşağıdakileri içerir, ancak bunlarla sınırlı değildir

- Post-embolizasyon sendromu (bulantı, kusma, ağrı ateş gibi)
- Yorgunluk ve iştah kaybı
- Hipertansiyon
- Karaciğer hastalıkları veya yetmezliği (karaciğer enzimlerde anormallik ve asit dahil)
- Kateterizasyon ile ilgili komplikasyonlar (örn. giriş yerinde hematoma, kateterin ucunda pıhtı oluşumu ve sonrasında yerinden çıkma, bacak yaralanmalarına yol açabilen sinir ve/veya dolaşım hasarları)
- Damar veya lezyon rüptürü ve hemoraji
- Vazospazm
- Rekanalizasyon
- İlaçlara (örn. analjezikler) karşı alerjik reaksiyon

- Non-iyonik kontrast madde veya embolik materyale karşı alerjik reaksiyon
- İstenmeyen geriye akış veya HepaSphere Mikrosferlerin hedef lezyonun bitişiğindeki normal arterlere geçmesi ya da lezyondan diğer arterlere veya arteriyel yataklarına (dahili karotid arter, pulmoner veya koroner dolaşım gibi) geçmesi
- Arteriyovenöz şant uygulamasına bağlı pulmoner embolizm
- Plevral efüzyon
- İskemik strok, iskemik enfarktüs (miyokardiyal enfarktüs dahil) ve doku nekrozu da dahil olmak üzere, istenmeyen bir yerde iske mi
- Kapiler yatak oklüzyonu ve doku hasarı (kolesistit, kolanjit, pankreatit)
- Bitişik doku ödeminden iskemik hasar veya hedeflenmeyen embolizasyon kaynaklı felç
- Körlük, iştah kaybı ve koku alma kaybı
- Tıbbi girişim gerektiren yabancı cisim reaksiyonları
- Tıbbi girişim gerektiren enfeksiyon (karaciğer apsesi dahil)
- Ölüm
- Ek bilgiler Uyarılar bölümünde bulunmaktadır

ŞİŞME DAVRANIŞI

HepaSphere Mikrosferler, NaCl %0,9 sulu çözeltisi ve non-iyonik kontrast madde ile rekonstitüsyon sırasında şişer. HepaSphere Mikrosferler %100'lük bir NaCl %0,9 sulu çözeltisi ya da %50 non-iyonik kontrast ve %50 NaCl %0,9 sulu çözeltisi içinde hidrate edildiğinde, yaklaşık 10 dakikada orijinal kuru çaplarının yaklaşık 4 katı kadar şişerler. Örneğin, kuru haldeyken yaklaşık 50-100 mikron çapında olan HepaSphere Mikrosferler, aşağıda örneildiği şekilde rekonstitüsyon sırasında yaklaşık 200-400 mikrona kadar genişler. Şişme sürecinin doğasında var olan değişkenlik nedeniyle HepaSphere Mikrosferlerin bazıları rekonstitüsyondan sonra bu aralığın biraz dışında olacaktır; bu nedenle hekim, vaskülatürdeki istenen oklüzyon düzeyinde hedef damarların boyutuna ve sulu çözeltinin mahiyetine göre HepaSphere Mikrosfer boyutunu dikkatlice seçtiğinden emin olmalıdır.

Not: HepaSphere Mikrosferlerin uygun şekilde genişlemesi için, doksorubisin HCl veya salin söz konusu olduğunda en az 10 ml çözeltiye veya irinotekan söz konusu olduğunda da en az 5 ml çözeltiye maruz kalması gerekir. Doksorubisin HCl yüklendiğinde bu şişmenin büyüklüğü, ürünün birlikte yüklendiği ilacın miktarına bağlıdır. HepaSphere Mikrosferler, saf NaCl %0,9 sulu çözeltisi içindeki boyut ile karşılaştırıldığında, doksorubisin HCl ile yüklendiğinde yaklaşık %20'lik ve irinotekan ile yüklendiğinde %30'luk bir boyut kaybına uğrar.

KATETER UYUMLULUĞU

HepaSphere Mikrosferler aşağıdaki

spesifikasyonlara sahip mikrokaterler ile enjekte edilebilir:

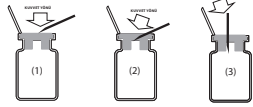
Kuru (µm)	Yaklaşık Rekonstitüe Boyut aralığı (µm)	Kateter Boyutu İ.Ç. (inç)
20-40	80-160	≥0,020
30-60	120-240	≥0,021
50-100	200-400	≥0,021
100-150	400-600	≥0,024
150-200	600-800	≥0,027

KULLANMA TALİMATI

HepaSphere Mikrosferler, kateter konumlandırılmadan önce alttaki SEÇENEK 1, SEÇENEK 2 veya SEÇENEK 3'e ait açıklamalara uygun şekilde rekonstitüe edilmelidir.

- HepaSphere Mikrosfer boyutunu, vaskülatördeki istenen oklüzyon düzeyinde hedef damarların boyutuna ve sulu çözeltinin mahiyetine göre dikkatlice seçin. "ŞİŞME DAVRANIŞI" bölümündeki açıklamaya bakın.
- HepaSphere Mikrosferlerin, kullanılacak kateterin amaçlanan boyutu ile uyumluluğundan emin olun. Yukarıdaki tabloya bakın.
- Ambalajı inceleyerek bozulmamış olduğunu teyit edin. Flakonun dış yüzeyi sterilidir.
- Aseptik teknik kullanarak, soyulabilir filmi uçtan başlayarak tabana kadar tamamen soyarak açın. Steril flakonun, önceden mühürlenmiş parçalara temas etmesini önleyerek steril alana yavaşça bırakın.
- Flakonun dış yüzeyinde HepaSphere Mikrosferler mevcut olabilir. Bu yüzden flakonla, asıl steril alandan uzakta aseptik olarak işlem yapılmalıdır.
- Kauçuk tapanın maçalanmasını önlemek için enjeksiyon iğnesini şu şekilde takın

- İğneyi, eğim yukarı bakacak şekilde tutun ve ucunu giriş yerine diyagonal olacak şekilde yerleştirin. Ucu, giriş yerinin ortasına doğru bastırın.
- İğneyi giriş yerinin içine doğru kolayca ilerletmek için iğnenin taban bölümü gözden kayboluncaya kadar iğneye eğimin aksi yönünde nazikçe bir kuvvet uygulayın. Kauçuk kapağın yukarı bakan yüzeyini iğne ucunun taban kısmıyla kazınamaya dikkat edin.
- Eğimin aksi yönünde iğneye nazikçe kuvvet uygulamaya devam ederek, iğneyi kauçuk kapaktan dikey bir şekilde sokun.



- Hazırladıktan sonra çözeltiyi dikkatle inceleyerek kauçuk safsızlıklar bulunup bulunmadığını belirleyin. Kontamine olmuş görünüyorsa çözeltiyi kullanmayın.

Not: Havalandırmalı iğne / künt iğnelerin kullanılması tavsiye edilmektedir.

HEPASPHERE MİKROSFERLER DOKSORUBİSİN HCl VEYA İRİNOTEKAN YÜKLEYEREK YA DA YÜKLENMEDEN KULLANILABİLİR.

SEÇENEK 1: İLAÇSIZ (YAVAN ÇÖZELTİ) EMBOLİZASYON İÇİN HAZIRLIK

İlaç yüklemesi yapılmadan kullanıldığında rekonstitüsyon süresi yaklaşık 10 dakikadır.

- 10 ml'lik NaCl %0,9 sulu çözeltisi ile şırıngayı doldurun. Şırıngayı 20 gauge veya daha büyük çaplı bir iğneye bağlayın.
- HepaSphere Mikrosferlerin doğru rekonstitüsyonunu sağlamak için, flakonun parmak uçlarınızda yatay olarak kavrayın ve birkaç kez yuvarlayın. Böylece flakonun kuru içeriği yan duvarlara aktarılır.

Not: Sadece kolay açılır üst kapağı geriye doğru çekin; sıkıştırma halkasını veya tapayı flakondan çıkarmayın.

- Şırıngadaki iğneyi dikkatli bir şekilde flakonun tapasından sokun. Flakonun parmak uçlarınızda yuvarlamaya devam edin ve rekonstitüsyon maddesi miktarının tamamını (10 ml) flakona enjekte edin; ardından flakonun dikey olarak yerleştirin ve iğnesi takılı haldeki şırıngayı dikkatli bir şekilde çıkarın.

Not: Flakon hermetik olarak kapatılmıştır. Şırıngadan flakonun içine aspirasyon otomatik olarak gerçekleşmezse, rekonstitüsyon sıvısını enjekte etmeden önce dikkatli bir şekilde flakondan şırınganın içine havayı manuel olarak aspire edin. Rekonstitüsyon maddesinin flakona daha kolay enjeksiyonunu sağlamak için, sağlık kuruluşu tarafından onaylanmış uygun aspirasyon ve/veya hava alma teknikleri kullanılabilir. Flakondan hava aspirasyonu rekonstitüsyondan önce yapılırsa, sferleri flakondan çıkarmamaya dikkat edin.

- HepaSphere Mikrosferlerin homojen rekonstitüsyonunu sağlamak için, sıvının tapayla 5-10 kez temas edeceği şekilde flakonun ileri ve geri çalkalayın.
- HepaSphere Mikrosferlerin rekonstitüe olmasını ve tam olarak genişlemesini sağlamak için en az 10 dakika bekleyin.
- Flakonun içeriğini aspire etmek için 30 ml'lik bir şırınga ve 20 gauge ya da daha büyük bir iğne kullanın. Flakonun, tabanı

yukarı bakacak şekilde dikey bir konuma döndürün. Sıvıya batmış olacak, ancak tapanın da tıkamayacağı şekilde iğneyi geri çekin. Flakonun tüm içeriğini şırıngaya yavaşça aspire edin.

- Floroskopi altında görüntüleme ve mikrosfer süspansiyonu için HepaSphere Mikrosferleri içeren şırıngaya 10 ml'lik non-iyonik kontrast madde eklenmelidir.

Not: Daha önce flakondan hava aspire edilmişse, flakonun içeriğini aspire etmeden önce şırınga kullanılarak havanın yavaşça enjeksiyonu, flakon içeriğinin şırıngaya daha kolay aspirasyonunu sağlayacaktır. İçeriğin tümü çekilmezse, ilave bir hava hacmi alın ve aspirasyon işlemini tekrar edin. Daha yüksek bir mikrosfer dispersiyonu elde etmek için, şırıngaya fazladan bir miktar non-iyonik kontrast veya NaCl %0,9 sulu çözeltisi ilave etmek mümkündür.

Not: Yukarıda açıklandığı şekilde rekonstitüe edilen HepaSphere Mikrosferler hidrasyondan sonra sisplatin, epirubisin, doksorubisin HCl, fluorourasil, irinotekan ve mitomisin gibi kemoterapötik ajanların varlığında kullanılabilir.

Bununla birlikte, ilaç uygulaması açısından HepaSphere Mikrosferlerin yalnızca doksorubisin HCl (aşağıda Seçenek 2'ye bakın) veya irinotekan (aşağıda Seçenek 3'e bakın) ile birlikte kullanımı endikedir.

SEÇENEK 2: DOKSORUBİSİN HCl İLE YÜKLÜ EMBOİZASYON İÇİN HAZIRLIK

UYARI: Doksorubisin HCl'nin lipozomal formülasyonları HepaSphere Mikrosferlere yüklenmeye uygun değildir.

Not: Kullanmadan önce sıvı doksorubisinin oda sıcaklığına gelmesini bekleyin.

Liyofilize doksorubisin HCl, NaCl %0,9 çözeltisi içinde rekonstitüe edilmelidir. Genel bir rehber kural olarak, NaCl %0,9 çözeltisi içinde çözündürülmüş liyofilize doksorubisin HCl'nin HepaSphere Mikrosferlere yüklenmesi bir saat sürecektir. HepaSphere Mikrosferler, tam anlamıyla hidrate olmadan ve genişlemeden önce kullanılmamalıdır. Önceden çözündürülmüş doksorubisin HCl'nin yükleme kinetiği çözeltinin konsantrasyonuna ve pH değerine göre değişiklik gösterebilir.

- HepaSphere Mikrosferlere yüklemek üzere uygun doksorubisin HCl dozunu seçin.

Not: 25 mg HepaSphere Mikrosfer içine maksimum 75 mg doksorubisin HCl dozu yüklenebilir. İstenen liyofilize doksorubisin HCl dozunu, 20 ml NaCl %0,9 enjeksiyonluk çözeltisi içinde çözündürün.

ASLA SAF SU KULLANMAYIN

Not: Önerilen maksimum doksorubisin HCl konsantrasyonu 5 mg/ml'dir. 5 mg/ml üzerindeki doksorubisin HCl konsantrasyonları

çözeltinin viskozitesini önemli ölçüde artırır ve HepaSphere Mikrosferler ile işlem yapmayı zorlaştırır.

- 20 ml doksorubisin HCl çözeltisini 30 ml'lik iki ayrı şırıngaya aspire edin. 30 ml'lik şırıngaların her biri 10 ml doksorubisin HCl çözeltisi içermelidir.
- 10 ml doksorubisin HCl çözeltisi içeren 30 ml'lik şırıngalardan birini 20 gauge veya daha büyük çapta bir iğneye takın.
- HepaSphere Mikrosferlerin doğru rekonstitüsyonunu sağlamak için, HepaSphere Mikrosfer flakonunu parmak uçlarınızda yatay olarak kavrayın ve birkaç kez yuvarlayın. Böylece flakonun kuru içeriği yan duvarlara aktarılır.
- Not: Sadece kolay açılır üst kapağı geriye doğru çekin; sıkıştırma halkasını veya tapayı flakondan çıkarmayın.
- 10 ml doksorubisin HCl çözeltisi içeren 30 ml'lik şırıngalardan birinin iğnesini dikkatli bir şekilde flakonun tapasından sokun. Flakonun parmak uçlarınızda yuvarlamaya devam edin ve 10 ml doksorubisin HCl çözeltisinin tamamını flakona enjekte edin.
- HepaSphere Mikrosfer flakonunu dikey olarak yerleştirin. İğne takılıyken şırıngayı dikkatli bir şekilde çıkarın ve sferleri tamamen hidrate etmek için flakonun 10 dakika beklemeye bırakın.
- 10 dakikalık hidrasyon süresi içinde, HepaSphere Mikrosfer flakonunu birkaç kez ileri ve geri çalkalayarak sıvının gri tapa ile temas etmesini sağlayın. HepaSphere Mikrosferlerin homojen bir şekilde rekonstitüsyonunu sağlamak için bu işlemi her 2-3 dakikada bir tekrar edin.

Not: Flakon hermetik olarak kapatılmıştır.

Şırıngadan flakonun içine aspirasyon otomatik olarak gerçekleşmezse, rekonstitüsyon sıvısını enjekte etmeden önce dikkatli bir şekilde flakondan şırınganın içine havayı manuel olarak aspire edin. Rekonstitüsyon maddesinin flakona daha kolay enjeksiyonunu sağlamak için, sağlık tesisi tarafından onaylanmış uygun aspirasyon ve/veya hava alma teknikleri kullanılabilir. Flakondan hava aspirasyonu rekonstitüsyondan önce yapılırsa, sferleri flakondan çıkarmamaya dikkat edin.

- 10 dakikalık hidrasyon süresinin sonunda, kalan 10 ml doksorubisin HCl çözeltisini içeren ikinci 30 ml'lik şırıngaya 20 gauge veya daha büyük bir iğne takın ve iğneyi HepaSphere Mikrosfer flakonuna sokun. HepaSphere Mikrosfer flakonunun içeriğini, kalan 10 ml doksorubisin HCl çözeltisini içeren 30 ml'lik şırıngaya aspire edin. Flakonun tabanı yukarı bakacak şekilde dikey bir konuma döndürün. Sıvıya batmış olacak, ancak tapanın da tıkamayacağı şekilde iğneyi geri çekin. Flakonun tüm içeriğini şırıngaya yavaşça aspire edin.

Not: Hala çok fazla sfer flakon duvarında sıkışırsa flakonun 2 veya 3 ml salin ile durulayın ve HepaSphere Mikrosferler içeren şırınga ile

tekrar aspire edin.

- İğneyi HepaSphere Mikrosfer flakonundan çıkarmadan önce, şırıngayı dikey pozisyonda tutarken şırınga pistonunu yavaşça aşağı çekerek iğnenin göbeğinde bulunabilecek çözeltiyi çıkarın.
- İğneyi bir şırınga kapağı ile değiştirin ve şırıngayı ileri ve geri çalkalayarak şırınganın içeriğini dağıtın.
- HepaSphere Mikrosferlerin doksorubisin HCl ile yüklenmesini sağlamak için en az 60 dakika bekleyin. Bu 60 dakika süresince sferlere ilaç dağıtımını optimize etmek amacıyla her 10 – 15 dakikada bir şırınga çalkalanmalıdır.
- 60 dakika sonra sferlerin durulması için şırıngayı beklemeye bırakın ve üst fazın tümünü boşaltıp tesisin onaylı standartlarına uygun şekilde elden çıkarın.
- Doksorubisin HCl yüklü HepaSphere Mikrosferleri içeren 30 ml'lik şırıngaya en az 20 ml non-iyonik kontrast madde ekleyin. Bununla birlikte, daha büyük bir çözelti hacmi embolizasyon sırasında daha iyi bir kontrol sağlayabilir. Şırıngayı 2 veya 3 kez yavaşça çalkalayın ve çözelti homojenliğine ulaşıncaya kadar 5 dakika bekleyin.

Not: Kullanımdan önce doksorubisinli rekonstitüe sfer çözeltisinin oda sıcaklığına gelmesini bekleyin.

- Herhangi bir enjeksiyondan önce sferlerin süspansiyon halinde olduğunu kontrol edin; değilse, şırınga içeriğini dağıtmak için şırıngayı ileri ve çalkalayın.

SEÇENEK 3: İRINOTEKAN İLE YÜKLÜ EMBOLİZASYON İÇİN HAZIRLIK

İrinotekan yüklü HepaSphere Mikrosferler yalnızca 20-40 µm, 30-60 µm ve 50-100 µm boyutlara uygulanabilir.

Genel bir rehber kural olarak, irinotekanın HepaSphere Mikrosferlere yüklenmesi 30 dakika sürecektir. HepaSphere Mikrosferler, tam anlamıyla hidrate olmadan ve genişlemeden önce kullanılmamalıdır.

- HepaSphere Mikrosferlere yüklemek üzere uygun irinotekan çözeltisi dozunu seçin. 25 mg HepaSphere Mikrosfer içine maksimum 100 mg irinotekan dozu yüklenebilir. İrinotekan çözeltisi tipik olarak 20 mg/ml konsantrasyonda mevcuttur.

Not: Kullanımdan önce irinotekanın oda sıcaklığına gelmesini bekleyin.

- İrinotekanı 20 gauge veya daha büyük çapta iğneye bağlı bir şırıngaya aspire edin.
- HepaSphere Mikrosferlerin doğru rekonstitüsyonunu sağlamak için, HepaSphere Mikrosfer flakonunu parmak uçlarınızda yatay olarak kavrayın ve birkaç kez yuvarlayın. Böylece flakonun kuru içeriği yan duvarlara aktarılır.

Not: Sadece kolay açılır üst kapağı geriye doğru çekin; sıkıştırma halkasını veya tapayı

flakondan çıkarmayın.

- İrinotekan çözeltisini içeren şırınganın iğnesini dikkatli bir şekilde flakonun tapasından sokun. Flakonun parmak uçlarınızda yuvarlamaya devam edin ve irinotekan çözeltisini flakona enjekte edin.
- HepaSphere Mikrosfer flakonunu dikey olarak yerleştirin. İğne takılıyken şırıngayı dikkatli bir şekilde çıkarın ve sferleri tamamen hidrate etmek için flakonun 30 dakika beklemeye bırakın.
- Bu 30 dakikalık süre içinde, HepaSphere Mikrosfer flakonunu birkaç kez ileri ve geri çalkalayarak sıvının gri tapa ile temas etmesini sağlayın. HepaSphere Mikrosferlerin homojen bir şekilde rekonstitüsyonunu sağlamak için bu işlemi her 2-3 dakikada bir tekrar edin.

Not: Flakon hermetik olarak kapatılmıştır.

Şırıngadan flakonun içine aspirasyon otomatik olarak gerçekleşmezse, rekonstitüsyon sıvısını enjekte etmeden önce dikkatli bir şekilde flakondan şırınganın içine havayı manuel olarak aspire edin. Rekonstitüsyon maddesinin flakona daha kolay enjeksiyonunu sağlamak için, sağlık tesisi tarafından onaylanmış uygun aspirasyon ve/veya hava alma teknikleri kullanılabilir. Flakondan hava aspirasyonu rekonstitüsyondan önce yapılırsa, sferleri flakondan çıkarmamaya dikkat edin.

- 30 dakikalık hidrasyon ve yükleme süresinden sonra, uygun boyutta bir şırıngaya 20 gauge veya daha büyük bir iğne takın ve HepaSphere Mikrosfer flakonunun içine sokun. HepaSphere Mikrosfer flakonunun içeriğini şırıngaya aspire edin. Flakonun, tabanı yukarı bakacak şekilde dikey bir konuma döndürün. Sıvıya batmış olacak, ancak tapanın da tıkanmıyacağı şekilde iğneyi geri çekin. Flakonun tüm içeriğini şırıngaya yavaşça aspire edin.
 - İğneyi HepaSphere Mikrosfer flakonundan çıkarmadan önce, şırıngayı dikey pozisyonda tutarken şırınga pistonunu yavaşça aşağı çekerek iğnenin göbeğinde bulunabilecek çözeltiyi çıkarın.
 - İğneyi bir şırınga kapağı ile değiştirin ve şırıngayı ileri ve geri çalkalayarak şırınganın içeriğini dağıtın.
 - Kullanmadan hemen önce, irinotekan yüklü HepaSphere Mikrosferleri içeren şırıngaya eşit hacimde non-iyonik kontrast madde ekleyin.
- Not:** Kullanımdan önce irinotekanlı rekonstitüe sfer çözeltisinin oda sıcaklığına gelmesini bekleyin.
- Daha büyük hacimde non-iyonik kontrast madde, üst faza irinotekan salınmasına yol açabilir.
 - Şırıngayı 2 veya 3 kez yavaşça çalkalayın ve çözelti homojenliğine ulaşıncaya kadar 5 dakika bekleyin.
 - Herhangi bir enjeksiyondan önce mikrosferlerin süspansiyon halinde

- bulunduğunu kontrol edin. Değillerse, şırıngayı ileri ve geri çalkalayarak şırınga içeriğinin dağılmasını sağlayın.
- Üst fazı çıkarmayın.

UYGULAMA TALİMATLARI

- Yüksek çözünürlüklü görüntülemeyen yararlanarak, hedef lezyon ile ilişkili vasküler ağı dikkatlice değerlendirin.
- Not:** Embolizasyona başlamadan önce arteriyovenöz şantlar bulunup bulunmadığının belirlenmesi önemlidir.
- Standart teknikleri kullanarak, uygulama kateterini hedef damarın içine ve kateter ucunu da embolizasyon hedefinin mümkün olduğunca yakınına yerleştirin.
- Doksorubisin/irinotekan/yavan çözelti yüklü HepaSphere Mikrosfer uygulaması için en fazla 3 ml'lik bir enjeksiyon şırıngası kullanın. 1 ml'lik enjeksiyon şırıngası kullanılması önerilir.
- HepaSphere Mikrosfer karışımını enjeksiyon şırıngasına aspire edin.
- Enjeksiyon için iki embolik alikuoat ayırma yöntemi kullanılabilir:
- Seçenek 1:** 3 yollu stopkoku yavan çözelti veya doksorubisin/irinotekan yüklü HepaSphere Mikrosferleri içeren şırıngaya ve infüzyon mikro kateterine bağlayın ve 3 yollu stopkokun açık portundan enjeksiyon için 1 ml'lik bir şırınga kullanın.
- Seçenek 2:** Doksorubisin/irinotekan/yavan çözelti yüklü HepaSphere Mikrosferlerin seri alikuoatları, infüzyon kateterine takılı olmayan bir 3 yollu stopkok vasıtasıyla şırıngadan 1 ml'lik bir enjeksiyon şırıngasına çekilebilir. Her bir alikuoatı içeren 1 ml'lik şırınga, bağımsız olarak infüzyon mikrokaterlerine bağlanabilir ve enjekte edilebilir.
- HepaSphere Mikrosfer karışımının homojen süspansiyonunu korumak için şırıngayı ileri ve geri çalkalayın.
- Sürekli floroskopik rehberlik altında, HepaSphere Mikrosfer alikuoatunu, bir ml mikrosfer çözeltisi başına yaklaşık 1 dakika zaman aralığı boyunca yavaş, zorlamasız, pulsatil bir şekilde enjekte edin. Her zaman serbest akış koşulları altında enjekte edin ve geriye akış açısından izleyin.
- Not:** Embolik sferlerin geri akışı, hedeflenmeyen dokularda ve damarlarda doğrudan iskemiyi tetikleyebilir.
- Doksorubisin/irinotekan/yavan çözelti yüklü HepaSphere Mikrosferler uygulandığı sırada besleme pedikülünde staz meydana geldiğinde en az 5 dakika bekleyin. Tam 5 dakikalık beklemeden sonra antegrad akışın kesildiğini doğrulamak için selektif anjiyogram uygulayın.

- Antegrad akışta kesilme olmadıysa, istenen devaskularizasyon elde edilinceye kadar floroskopik rehberlik altında infüzyona devam edin.
- HepaSphere Mikrosfer infüzyonu tamamlandıktan sonra, halen kateter lümeninde bulunuyor olabilecek kalıntı HepaSphere Mikrosferleri yerinden oynatmamak amacıyla kateteri, hafif aspirasyona devam ederken çıkarın. Kateteri çıkardıktan sonra atın ve yeniden kullanmayın.
- Açık flakon veya kullanılmamış HepaSphere Mikrosferler varsa atın.

DİKKAT

Kateterin tıkanması veya enjeksiyon sırasında önemli bir infüzyon direnciyle karşılaşılması durumunda, kateteri aşırı basınçla yıkamaya çalışmayın; embolik materyalde geri akış meydana gelerek hedeflenmeyen embolizasyona yol açabilir. Kateteri hafif aspirasyon uygulandığı sırada çıkarın ve atın.

MUHAFAZA / SAKLAMA / ATMA

- HepaSphere Mikrosferler orijinal flakon ve ambalajı içinde kuru ve karanlık bir yerde oda sıcaklığında saklanmalıdır.
- Etiket üzerinde belirtilen tarihe kadar kullanın.
- Tekrar sterilize etmeyin
- Rekonstitüsyon prosedürü tamamlandığında HepaSphere Mikrosfer çözeltisini 2 ila 8 °C sıcaklık koşullarında saklayın ve hemen kullanılmadığı takdirde 24 saat içinde kullanın. Kontrast madde eklendikten sonra HepaSphere Mikrosferleri saklamayın.
- Not:** Doksorubisin HCl ile yüklenmiş HepaSphere Mikrosferlerinin, kontrast madde ile karıştırılmadığında ve 2-8 °C'de saklandığında 15 gün boyunca fiziksel ve kimyasal olarak stabil kaldığı gösterilmiştir.
- Kullanıldıktan sonra HepaSphere Mikrosferler hastanelerin kontamine atık sirkülasyonu uyarınca atılmalıdır.

HASTANIN BİLGİLENDİRİLMESİ

- Hastaların, embolizasyon öncesinde, işlem sonrası bakımlarını kimin yapacağını ve embolizasyon sonrasında acil bir durumda kiminle temas kuracaklarını açıkça anlamaları gereklidir.
- Embolizasyon hastalarının, embolizasyonla ilişkili olası faydaları, riskleri ve advers olayları anlamaları gereklidir. Özellikle, hastaların, embolizasyon sonrasında semptomlarının iyileşmeme ihtimali olduğunu anlamaları gereklidir.

Kuru ürünlerin boyutu (µm)	Renk kodu (etiket kenarlıkları)	Mikrosfer miktarı (mg)	Referans
20-40	Gri	25 50	V 125 HS V 150 HS
30-60	Turuncu	25 50	V 225 HS V 250 HS
50-100	Sarı	25 50	V 325 HS V 350 HS
100-150	Mavi	25 50	V 525 HS V 550 HS
150-200	Kırmızı	25 50	V 725 HS V 750 HS

Not: 20-40 µm (kuru ürünün boyutu) HepaSphere Mikrosferler iki isimle pazarlanmaktadır: HepaSphere Mikrosferler ve HepaSphere Q2 Mikrosferler.

AMBALAJ ÜZERİNDEKİ BİLGİLER

	Üretici
	Üretim tarihi: YYYY-AA-GG
	Son kullanma tarihi: YYYY-AA-GG
	Lot numarası
	Katalog numarası
	Tekrar sterilize etmeyin
	Ambalajı hasar görmüş ürünü kullanmayın ve kullanma talimatına bakın
	Güneş ışığından koruyun
	Kuru yerde tutun
	Tek kullanımlık
	Dikkat
	Pirojenik değildir
	İrradyasyon kullanılarak sterilize edilmiştir
	Tıbbi Cihaz
	Benzersiz Cihaz Tanımlayıcı
	İçinde koruyucu ambalaj bulunan tekli steril bariyer sistemi
	Kullanma Talimatına bakın
	Hasta kimliği
	Sağlık merkezi veya doktor

	Tarih
	Hasta bilgileri web sitesi
	EC işareti logosu - Onaylı kurum tanımlaması: 0459
	Kuru mikrosferlerin boyutu/Hidrate mikrosferlerin boyutu

Avrupa Birliği'nde cihazın kullanımından kaynaklanan ciddi herhangi bir olay, üreticiye ve ilgili Üye Devletin yetkili makamına bildirilmelidir.

INSTRUKCJA UŻYTKOWANIA

PRZEZNACZENIE

Mikrosfery HepaSphere™ są przeznaczone do stosowania w embolizacji naczyń krwionośnych.

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Mikrosfery HepaSphere™ są przeznaczone do stosowania z jednoczesnym podaniem chlorowodoru (HCl) dokсорubicyny lub bez w celach terapeutycznych lub przed operacją, w trakcie następujących procedur:

- embolizacja raka wątrobowokomórkowego;
- embolizacja przerzutów do wątroby.

Mikrosfery HepaSphere załadowane irynotekaniem są przeznaczone do stosowania podczas następujących procedur:

- embolizacja przerzutów raka jelita grubego (mCRC) do wątroby.

OPIS

Mikrosfery HepaSphere należą do rodziny materiałów embolizacyjnych opartych na zastrzeżonych technologiach. Mikrosfery HepaSphere to biokompatybilne, hydrofilowe, niewchłaniające, rozszerzalne i elastyczne mikrosfery. Mikrosfery HepaSphere pęcznią w kontakcie z roztworami wodnymi. Mikrosfery HepaSphere mogą być używane w postaci mdłej (bez leków) lub mogą być załadowane chlorowodoru dokсорubicyny lub irynotekaniem. Są one dostępne w różnych rozmiarach.

Stan suchy (µm)	20-40	30-60	50-100	100-150	150-200
-----------------	-------	-------	--------	---------	---------

Mikrosfery HepaSphere są wykonane w 100% z poli(alkoholu winylowego-ko-akrylanu sodu).

TABELA MATERIAŁÓW OBECNYCH W WYROBIE DO IMPLANTACJI

Materiał	Czas trwania narażenia	Poziom narażenia pacjenta (na jedną folkę)
Polialkohol winylowy-ko-akrylan sodu	Długotrwałe (> 30 dni)	25 mg lub 50 mg

OPAKOWANIE WYROBU

Mikrosfery HepaSphere są dostarczane w jałowej fiolce o pojemności 10 ml zamkniętej cienkim zaciskany kapsłem i zapakowanej w szczelnie zamknięty woreczek.

Polish Zawartość: 25 mg lub 50 mg suchych mikrosfer HepaSphere na folkę, do rekonstrukcji przed użyciem.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Mikrosfery HepaSphere są przeznaczone do kontrolowanej, ukierunkowanej embolizacji. Mikrosfery HepaSphere są niewchłaniającymi, długotrwałymi implantami, które zapewniają trwałą embolizację. Mikrosfery HepaSphere to elastyczne i rozszerzalne mikrosfery, które dostosowują swoją morfologię do naczynia docelowego, umożliwiając całkowite zamknięcie przepływu krwi. Pozbawienie dopływu krwi do guza powoduje martwicę guza. Mikrosfery HepaSphere można załadować HCl dokсорubicyny lub irynotekaniem, i dzięki temu mogą one uwalniać lek lokalnie, w miejscu embolizacji. Ze względu na wysoką zdolność dopasowywania się, mikrosfery HepaSphere zapewniają optymalny kontakt między powierzchnią mikrosfery a ścianą naczynia, umożliwiając dyfuzję leku do guza.

KORZYŚCI KLINICZNE

Embolizacja z zastosowaniem mikrosfer HepaSphere to minimalnie inwazyjne leczenie, które jest skuteczne w przypadku:

- Opóźnienie progresji choroby i poprawa przeżywalności u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym i przerzutami do wątroby
- Opóźnienie progresji choroby i poprawa przeżywalności u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami do wątroby

Kopię aktualnego europejskiego podsumowania dotyczącego bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej tego wyrobu (SSCP) można uzyskać w europejskiej bazie danych o wyrobach medycznych (Eudamed), gdzie jest mu przypisany identyfikator Basic UDI-DI, pod adresem:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>.
Identyfikator Basic UDI-DI: 088445048755E9.
Ewentualnie kopię SSCP można pobrać ze strony internetowej:
<https://www.merit.com/sscp/>

OBRAZOWANIE METODĄ REZONANSU MAGNETYCZNEGO

Mikrosfery HepaSphere są wykonane z kopolimeru akrylowego i są kompatybilne z obrazowaniem metodą rezonansu magnetycznego (MRI).

PRZECIWWSKAZANIA

- Pacjenci nietolerujący zabiegów zamykania naczyń
- Budowa anatomiczna naczyń lub przepływ krwi uniemożliwiająca prawidłowe umieszczenie cewnika lub wykonanie iniekcji czynnika embolizacyjnego
- Obecność lub podejrzenie skurczu naczyń
- Obecność lub prawdopodobieństwo

- wystąpienia krwotoku
- Obecność ciężkiej miażdżycy
- Obecność naczyń obocznych, co podczas embolizacji może stwarzać zagrożenie dla zdrowych obszarów
- Połączenia tętniczo-żylne lub przetoki o dużym przepływie i średnicy większej niż wybrany rozmiar mikrosfer HepaSphere
- Opór naczyniowy w naczyniach usytuowanych obwodowo względem tętnic zaopatrujących zmianę uniemożliwiający przedostanie się mikrosfer HepaSphere do zmiany
- Nie stosować w naczyniach płucnych, wieńcowych i naczyniach ośrodkowego układu nerwowego
- Nadwrażliwość na kopolimer poli (alkoholu winylowego) i akrylanu sodu

OSTRZEŻENIA

- Rozmiar mikrosfer HepaSphere należy wybrać na podstawie oceny angiograficznego obrazu tętnic i żył. Rozmiar mikrosfer HepaSphere należy dobrać tak, aby był dopasowany do wielkości naczyń zaopatrujących zmianę, a przejście mikrosfer z tętnic do żył było niemożliwe.
- Rozmiar niektórych mikrosfer HepaSphere może nieznacznie wykraczać poza podany zakres. Z tego względu lekarz musi starannie dobrać rozmiar mikrosfer HepaSphere w zależności od wielkości naczyń docelowych na planowanym poziomie okluzji w układzie naczyniowym, biorąc pod uwagę obraz angiograficzny żył i tętnic.
- Ze względu na istotne powikłania, które mogą być następstwem embolizacji naczyń innych niż docelowe, należy zachować szczególną ostrożność podczas wszelkich zabiegów obejmujących krążenie pozaczaskowe w obrębie głowy i szyi, a lekarz powinien dokładnie ocenić potencjalne korzyści wynikające z embolizacji wobec ryzyka i potencjalnych powikłań tego zabiegu. Powikłania te mogą obejmować utratę wzroku, utratę słuchu, utratę węchu, paraliż i zgon.
- U pacjentów narażonych na długotrwałe obrazowanie fluoroskopowe, u pacjentów o większych rozmiarach ciała, a także w przypadku badań rtg wykonywanych w projekcji skośnej i rejestrowania wielu obrazów lub radiogramów może dojść do ciężkich obrażeń skóry spowodowanych promieniowaniem. Należy odnieść się do protokołu klinicznego ośrodka, aby upewnić się, że przy każdym wykonywanym zabiegu stosowana jest odpowiednia dawka promieniowania.
- Objawy uszkodzeń spowodowanych napromieniowaniem mogą wystąpić z opóźnieniem. Należy poinformować pacjentów o możliwych następstwach

- promieniowania, o tym, na jakie objawy powinni zwracać uwagę i kogo poinformować, jeśli wystąpią.
- Mikrosfer HepaSphere NIE WOLNO odtwarzać w jałowej wodzie do wstrzykiwań. Odtwarzanie w jałowej wodzie prowadzi do nadmiernego pęcznienia, co sprawia, że wstrzyknięcie mikrosfer HepaSphere staje się bardzo trudne, a nawet niewykonalne.
- Nie należy odtwarzać mikrosfer HepaSphere z użyciem preparatów Lipiodol/Ethiodol.
- Należy zwracać szczególną uwagę na ewentualne objawy embolizacji naczyń innych niż docelowe. Podczas wstrzykiwania należy uważnie monitorować parametry życiowe pacjenta, w tym SaO₂ (np. hipoksja, zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym). Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy embolizacji naczyń innych niż docelowe lub jakiegokolwiek inne niepokojące objawy, należy rozważyć przerwanie zabiegu, poszukać możliwych połączeń naczyniowych lub zwiększyć rozmiar mikrosfer.
- Jeżeli podczas wstrzykiwania mikrosfer na angiogramie nie pojawiają się szybko wyraźne zmiany świadczące o embolizacji, należy rozważyć wybór mikrosfer w większym rozmiarze.

Ostrzeżenia dotyczące używania małych mikrosfer:

- Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli planowane jest użycie materiałów embolizacyjnych o średnicy mniejszej niż zdolność rozdzielcza sprzętu do obrazowania. Obecność zespołów tętniczo-żylnych, rozgałęzień naczyń przebiegających w kierunku od zmiany docelowej oraz nowych naczyń niewidocznych przed embolizacją może prowadzić do embolizacji naczyń innych niż docelowe i ciężkich powikłań.
- Mikrosfery mniejsze niż 100 mikronów mogą z większym prawdopodobieństwem zablokować dopływ krwi do odległych tkanek. Używanie mikrosfer o mniejszym rozmiarze wiąże się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia uszkodzeń o podłożu niedokrwiennym, to też przed wykonaniem embolizacji należy dokładnie rozważyć możliwe konsekwencje takich uszkodzeń. Możliwe konsekwencje obejmują obrzęk, martwicę, paraliż, ropień lub nasilenie zespołu poembolizacyjnego.
- Obrzęk po embolizacji może spowodować niedokrwienie tkanki sąsiadującej z obszarem docelowym. Należy zachować szczególną ostrożność, aby nie dopuścić do niedokrwienia tkanek innych niż docelowe, charakteryzujących się niską tolerancją na niedokrwienie, takich jak tkanka nerwowa.

ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Tylko lekarze przeszkoleni w dziedzinie wykonywania zabiegów embolizacji naczyń powinni wprowadzać mikrosfery HepaSphere do naczyń pacjentów. Rozmiar i ilość mikrosfer należy dokładnie określić w oparciu o to, jaka zmiana ma być leczona oraz czy są obecne połączenia. Tylko lekarz może zdecydować, w którym momencie należy przerwać wstrzykiwanie mikrosfer HepaSphere.

Nie używać, jeśli fiołka, nasadka lub woreczek są uszkodzone.

Mikrosfery z jednej fiołki można stosować tylko u jednego pacjenta – zawartość jałowa

– Nie wolno ponownie używać, poddawać ponownej obróbce, czy ponownie sterylizować zawartości otwartej fiołki. Ponowne użycie, regeneracja lub ponowna sterylizacja mogą naruszyć integralność strukturalną wyrobu i/lub spowodować jego uszkodzenie, co może z kolei skutkować uszczerbkiem na zdrowiu, chorobą lub zgonem pacjenta. Ponowne użycie, regeneracja lub ponowna sterylizacja mogą także stwarzać ryzyko zanieczyszczenia wyrobu i/lub spowodować u pacjenta zakażenie lub zakażenie krzyżowe, w tym m.in. przeniesienie chorób zakaźnych między pacjentami. Zanieczyszczenie wyrobu może prowadzić do urazu, choroby lub zgonu pacjenta. Wszystkie czynności należy wykonywać zgodnie z przyjętymi zasadami aseptyki.

Mikrosfer HepaSphere NIE WOLNO używać w postaci suchej, w której są dostarczane.

Przed użyciem należy je odtworzyć.

Mikrosfery HepaSphere pęcznieją w roztworze wodnym. Stopień pęcznienia zależy od stężenia jonów w roztworze. Patrz rozdział „PĘCZNIE”.

Mikrosfery HepaSphere są ściśliwe i można je łatwo wprowadzać za pomocą mikrocewników. Wstrzykiwanie mikrosfer HepaSphere zanim w pełni zwiększą swój rozmiar może spowodować, że mikrosfery nie dotrą do docelowego miejsca embolizacji lub że dojdzie do embolizacji większej powierzchni tkanki niż planowano.

Uwaga: Maksymalne zalecane stężenie HCl dokсорubicyny wynosi 5 mg/ml. Stężenia HCl dokсорubicyny większe niż 5 mg/ml znacząco zwiększają lepkość roztworu, co powoduje, że trudniej go używać z mikrosferami HepaSphere. Maksymalne zalecane stężenie irynotekanu wynosi 20 mg/ml.

Pacjenci ze stwierdzoną alergią na niejonowe środki kontrastujące mogą wymagać podania kortykosteroidów przed zabiegiem embolizacji. U pacjentów z następującymi schorzeniami może być konieczne wykonanie dodatkowych badań w ramach opieki okołozabiegowej lub zastosowanie dodatkowych środków ostrożności:

- Skaza krwotoczna lub stan nadkrzepliwości
- Zaburzenia odporności

Uwaga: Jeżeli mikrosfery HepaSphere mają zostać załadowane HCl dokсорubicyny lub irynotekaniem, należy odnieść się do odpowiednich instrukcji stosowania tych leków zawierających informacje na temat przeciwwskazań, ostrzeżeń, środków ostrożności, możliwych powikłań, dawkowania i przygotowania pacjenta do podania leku.

MOŻLIWE POWIKŁANIA

Embolizacja naczyń to zabieg wysokiego ryzyka. Powikłania mogą wystąpić w dowolnym momencie w trakcie zabiegu lub po jego zakończeniu i obejmować, między innymi, następujące zdarzenia:

- Zespół poembolizacyjny (taki jak nudności, wymioty, ból, gorączka)
- Zmęczenie i utrata apetytu
- Nadciśnienie
- Zaburzenia lub niewydolność wątroby (w tym anomalie enzymów wątrobowych i wodobrzusze)
- Powikłania związane z wprowadzaniem cewnika (np. krwiak w miejscu wprowadzenia cewnika, utworzenie się skrzepu przy końcówce cewnika i przesunięcie się cewnika oraz uszkodzenia nerwów lub naczyń krwionośnych mogące prowadzić do utraty sprawności w nodze)
- Rozerwanie naczyń lub zmiany i krwotok
- Skurcz naczyń
- Rekanalizacja
- Reakcja alergiczna na leki (np. leki przeciwbólowe)
- Reakcja alergiczna na niejonowe środki kontrastujące lub materiały embolizacyjne
- Niepożądane cofanie się lub przedostanie się mikrosfer HepaSphere do prawidłowych tętnic sąsiadujących ze zmianą docelową lub, poprzez zmianę, do innych tętnic lub łóżysk tętniczych, takich jak tętnica szyjna wewnętrzna, krążenie płucne, czy wieńcowe
- Zatorowość płucna z powodu połączenia tętniczo-żylnego
- Wysiłek płucnowy
- Niedokrwienie w miejscu niepożądanym, w tym udar niedokrwienno, zawał o podłożu niedokrwienno (w tym zawał mięśnia sercowego) oraz martwica tkanki
- Okluzja łóżyska naczyń włosowatych i uszkodzenie tkanek (zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie dróg żółciowych, zapalenie trzustki)
- Paraliż spowodowany embolizacją naczyń innych niż docelowe lub uszkodzeniem niedokrwienno wywołanym przez obrzęk okolicznych tkanek
- Utrata wzroku, słuchu i węchu
- Reakcja na ciało obce wymagająca interwencji medycznej

- Zakażenie wymagające interwencji medycznej (w tym ropień wątroby)
- Zgon
- Więcej informacji można znaleźć w części Ostrzeżenia

PĘCZNIE NIE

Mikrosfery HepaSphere pęcznieją w trakcie otwierania w 0,9% wodnym roztworze NaCl i niejonowym środku kontrastującym. Po wprowadzeniu do 100% 0,9% wodnego roztworu NaCl lub niejonowego środka kontrastującego lub do mieszaniny złożonej w 50% z 0,9% wodnego roztworu NaCl, a w 50% z niejonowego środka kontrastującego mikrosfery HepaSphere pęcznieją, zwiększając swój rozmiar około czterokrotnie w ciągu około 10 minut w stosunku do średnicy wyjściowej w stanie suchym. Na przykład mikrosfery HepaSphere o średnicy około 50–100 mikronów w stanie suchym zwiększą swój rozmiar do około 200–400 mikronów podczas otwierania zgodnie z powyższymi zaleceniami. Ze względu na wewnętrzne zróżnicowanie procesu pęcznienia, rozmiar niektórych mikrosfer HepaSphere po odtworzeniu może nie mieścić się w podanym zakresie, toteż lekarz powinien ostrożnie wybierać rozmiar mikrosfer HepaSphere na podstawie wielkości naczyń docelowych na planowanym poziomie okluzji w układzie naczyniowym oraz charakteru roztworu wodnego.

Uwaga: Aby mikrosfery HepaSphere prawidłowo zwiększyły swoją objętość, należy je wprowadzić do co najmniej 10 ml roztworu HCl doksorubicyny oraz do co najmniej 5 ml roztworu irynotekanu. Stopień pęcznienia po załadowaniu HCl doksorubicyny zależy od ilości leku użytej do ładowania wyrobu. Mikrosfery HepaSphere zmniejszają swój rozmiar o około 20% po załadowaniu HCl doksorubicyny i o około 30% po załadowaniu irynotekaniem w porównaniu z rozmiarem osiąganym w czystym 0,9% wodnym roztworze NaCl.

KOMPATYBILNOŚĆ CEWNIKÓW

Mikrosfery HepaSphere można wstrzykiwać z użyciem mikrocewników o następujących specyfikacjach:

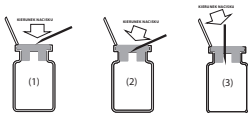
W stanie suchym (µm)	Przybliżony zakres rozmiaru po rekonstytucji (µm)	Śr. wew. cewnika ID (w calach)
20-40	80-160	≥0,020
30-60	120-240	≥0,021
50-100	200-400	≥0,021
100-150	400-600	≥0,024
150-200	600-800	≥0,027

INSTRUKCJA UŻYTKOWANIA

Mikrosfery HepaSphere należy rozpuścić zgodnie z poniższymi opisami OPCJI 1, OPCJI 2 lub OPCJI 3 przed umieszczeniem cewnika.

- Uważnie wybrać rozmiar mikrosfer HepaSphere na podstawie wielkości naczyń docelowych na planowanym poziomie okluzji w układzie naczyniowym i charakteru roztworu wodnego. Patrz opis „PĘCZNIE NIE”.
- Upewnić się, że mikrosfery HepaSphere są dopasowane do rozmiaru cewnika, który ma być użyty. Patrz tabela powyżej.
- Sprawdzić opakowanie i upewnić się, że nie jest uszkodzone. Zewnętrzna powierzchnia fiolki jest jałowa.
- Postępując zgodnie z zasadami aseptyki, oderwać folię zrywalną przy końcówce i zerwać ją całkowicie w kierunku podstawy. Delikatnie przechylić jałową strzykawkę na pole jałowe, unikając kontaktu z jakimkolwiek uprzednio szczelnie zamkniętymi częściami.
- Mikrosfery HepaSphere mogą znajdować się poza fiolką. Dlatego z fiolką należy obchodzić się z zachowaniem zasad aseptyki i trzymać ją w pewnej odległości od głównego jałowego pola operacyjnego.
- Aby zapobiec przedostaniu się do roztworu fragmentów gumowego korka, należy wprowadzać igłę w następujący sposób:

1. Trzymać igłę szlifem do góry i umieścić końcówkę skośnie względem miejsca wprowadzania. Przyłożyć końcówkę w środku miejsca wprowadzania.
2. Delikatnie dociskać igłę w kierunku przeciwnym niż szlif i wprowadzać ją w odpowiednim miejscu do momentu, aż szlif igły przestanie być widoczny. Uważać, aby nie zeszkobać górnej powierzchni gumowej nasadki tym miejscem igły, w którym kończy się szlif.
3. Nadal delikatnie dociskając igłę w kierunku przeciwnym niż szlif, powoli wprowadzić igłę pionowo przez gumową nasadkę.



4. Po przygotowaniu dokładnie obejrzeć roztwór, aby stwierdzić, czy nie ma w nim resztek gumy. Jeśli roztwór wydaje się zanieczyszczony, nie używać go.

Uwaga: Zaleca się stosowanie wentylowanych igieł z kolcami / tępych igieł.

MIKROSFERY HEPASPHERE MOŻNA STOSOWAĆ PO ZAŁADOWANIU ICH HCl DOKSORUBICYNĄ LUB IRYNOTEKANEM LUB BEZ LEKÓW.

OPCJA 1: PRZYGOTOWANIE DO EMBOLIZACJI BEZ LEKÓW (MDLA)

Przybliżony czas rekonstrukcji w przypadku użycia bez załadowania leku wynosi 10 min.

- Napełnić strzykawkę 10 ml 0,9% wodnego roztworu NaCl. Podłączyć do strzykawki igłę o średnicy 20 G lub większej.
- Aby upewnić się, że mikrosfery HepaSphere zostaną odtworzone prawidłowo, należy umieścić fiolkę poziomo pomiędzy palcami i kilka razy obrócić. Dzięki temu sucha zawartość fiołki osiadzie na ściankach.

Uwaga: Otworzyć tylko odchylaną nasadkę; nie usuwać kapsla ani gumowego korka.

- Ostrożnie wprowadzić założoną już na strzykawkę igłę przez korek fiołki. Cały czas obracając fiolkę w palcach, wstrzyknąć całą zawartość (10 ml) roztworu do odtwarzania do fiołki, a następnie umieścić fiolkę pionowo i ostrożnie wyjąć igłę wraz ze strzykawką.

Uwaga: Fiolka jest zamknięta hermetycznie.

Jeżeli wystąpią trudności podczas automatycznego wstrzykiwania zawartości strzykawki do fiołki, można, z zachowaniem ostrożności, ręcznie zaaspirować powietrze z fiołki do strzykawki przed wstrzyknięciem roztworu do odtwarzania. Aby ułatwić wstrzykiwanie roztworu do odtwarzania do fiołki, można zastosować odpowiednie techniki aspiracji lub odpowietrzania obowiązujące w danym ośrodku opieki zdrowotnej. Jeżeli przed odtworzeniem dokonano aspiracji powietrza z fiołki, należy zachować ostrożność, aby nie usunąć mikrosfer z fiołki.

- Aby zapewnić jednorodne odtworzenie mikrosfer HepaSphere, należy kilkakrotnie potrząsnąć fiolką tak, aby płyn dotknął korka około 5–10 razy.
- Zaczekać 10 minut, aby mikrosfery HepaSphere mogły się odtworzyć i w pełni zwiększyć swój rozmiar.
- Użyć strzykawki o pojemności 30 ml oraz igły w rozmiarze 20 G lub większej, aby zaaspirować zawartość fiołki. Odwrócić fiolkę pionowo denkiem do góry. Odciągnąć igłę na tyle, aby była zanurzona w płynie, ale nie zablokowana korkiem. Zaaspirować całą zawartość fiołki do strzykawki.
- Do strzykawki zawierającej mikrosfery HepaSphere należy dodać 10 ml niejonowego środka kontrastującego, aby były one widoczne podczas fluoroskopii.

Uwaga: Jeśli wcześniej aspirowano powietrze z fiołki, delikatne wstrzyknięcie powietrza z powrotem do fiołki przed zaaspirowaniem zawartości fiołki ułatwi aspirację zawartości fiołki do strzykawki. Jeżeli nie udało się zaaspirować całej zawartości, należy wstrzyknąć dodatkową objętość powietrza i powtórzyć proces aspiracji. Można wprowadzić dodatkową ilość niejonowego środka kontrastującego lub 0,9% wodnego roztworu NaCl do strzykawki, aby

uzyskać większe rozproszenie mikrosfer.

Uwaga: Mikrosfery HepaSphere odtworzone w sposób opisany powyżej można stosować w obecności chemoterapeutyków, takich jak cisplatyna, epirubicyna, HCl doksorubicyny, fluorouracyl, irynotekan i mitomycyna po uwodnieniu.

Jednak jeżeli lek ma być uwalniany do zmiany, mikrosfery HepaSphere należy stosować wyłącznie z HCl doksorubicyny (patrz Opcja 2 poniżej) lub irynotekanem (patrz Opcja 3 poniżej).

OPCJA 2: PRZYGOTOWANIE DO EMBOLIZACJI Z ZAŁADOWANIEM HCl DOKSORUBICYNY

OSTRZEŻENIE: Liposomalne postaci HCl doksorubicyny nie nadają się do ładowania mikrosfer HepaSphere.

Uwaga: Przed użyciem należy doprowadzić płynną doksorubicynę do temperatury pokojowej.

Liofilizowany HCl doksorubicyny należy odtworzyć w 0,9% roztworze NaCl. Zgodnie z ogólną wytyczną ładowanie mikrosfer HepaSphere liofilizowanym HCl doksorubicyny rozpuszczonym w 0,9% roztworze NaCl trwa około godziny. Nie używać mikrosfer HepaSphere przed ich pełnym uwodnieniem i spężnieniem. Kinetyka ładowania wstępnie rozpuszczonym HCl doksorubicyny może być różna w zależności od stężenia i pH roztworu.

- Wybrać odpowiednią dawkę HCl doksorubicyny do ładowania mikrosfer HepaSphere.

Uwaga: Do każdej fiołki zawierającej 25 mg mikrosfer HepaSphere można wprowadzić maksymalnie 75 mg HCl doksorubicyny. Rozpuścić żadaną dawkę liofilizowanego HCl doksorubicyny w 20 ml 0,9% roztworu NaCl do wstrzykiwań.

NIE UŻYWAĆ CZYSTEJ WODY

Uwaga: Maksymalne zalecane stężenie HCl doksorubicyny wynosi 5 mg/ml. Stężenia HCl doksorubicyny większe niż 5 mg/ml znacząco zwiększają lepkość roztworu, co powoduje, że trudniej go używać z mikrosferami HepaSphere.

- Zaaspirować 20 ml HCl doksorubicyny do dwóch oddzielnych strzykawkę o pojemności 30 ml. Każda strzykawka o pojemności 30 ml powinna zawierać 10 ml roztworu HCl doksorubicyny.
- Do strzykawkę o pojemności 30 ml zawierających po 10 ml roztworu HCl doksorubicyny podłączyć igły w rozmiarze 20 G lub większe.
- Aby mieć pewność, że mikrosfery HepaSphere zostaną odtworzone prawidłowo, należy umieścić fiolkę z mikrosferami HepaSphere poziomo

między palcami i kilka razy obrócić. Dzięki temu sucha zawartość fiołki osiędzie na ściankach.

- Uwaga: Otworzyć tylko odchylaną nasadkę; nie usuwać kapsla ani gumowego korka.
- Ostrożnie wprowadzić igłę jednej ze strzykawek o pojemności 30 ml zawierających 10 ml roztworu HCl doksorubicyny przez korek fiołki. Cały czas obracając fiołkę w palcach, wstrzyknąć pełne 10 ml roztworu HCl doksorubicyny do fiołki.
- Ustawić fiołkę z mikrosferami HepaSphere pionowo. Powoli wyjąć strzykawkę z igłą i odstawić fiołkę na 10 minut, aby mikrosfery uległy pełnemu uwodnieniu.
- W trakcie 10-minutowego okresu uwadniania kilka razy energicznie potrząsnąć fiołką z mikrosferami HepaSphere tak, aby płyn dotykał szarego korka. Powtarzać czynność co 2–3 minuty, aby zapewnić równomierne odtworzenie mikrosfer HepaSphere.

Uwaga: Fiołka jest zamknięta hermetycznie. Jeżeli wystąpią trudności podczas automatycznego wstrzykiwania zawartości strzykawki do fiołki, można, z zachowaniem ostrożności, ręcznie zaaspirować powietrze z fiołki do strzykawki przed wstrzyknięciem roztworu do odtwarzania. Aby ułatwić wstrzykiwanie roztworów do odtwarzania do fiołki, można zastosować odpowiednie techniki aspiracji lub odpowietrzania obowiązujące w danym ośrodku opieki zdrowotnej. Jeżeli przed odtworzeniem dokonano aspiracji powietrza z fiołki, należy zachować ostrożność, aby nie usunąć mikrosfer z fiołki.

- Po upływie 10-minutowego okresu uwadniania założyć igłę w rozmiarze 20 G lub większym na drugą strzykawkę o pojemności 30 ml zawierającą pozostałe 10 ml roztworu HCl doksorubicyny i wprowadzić igłę do fiołki z mikrosferami HepaSphere. Zaaspirować zawartość fiołki z mikrosferami HepaSphere do strzykawki o pojemności 30 ml zawierającej 10 ml roztworu HCl doksorubicyny. Odwrócić fiołkę pionowo denkiem do góry. Odciągnąć igłę na tyle, aby była zanurzona w płynie, ale nie zablokowana korkiem. Zaaspirować całą zawartość fiołki do strzykawki.

Uwaga: Jeśli zbyt wiele sfer nadal tkwi na ściankach fiołki, należy przepłukać fiołkę 2 lub 3 ml soli fizjologicznej i ponownie zaaspirować strzykawką zawierającą mikrosfery HepaSphere.

- Przed usunięciem igły z fiołki z mikrosferami HepaSphere delikatnie pociągnąć tłok strzykawki w dół, trzymając strzykawkę pionowo i tym samym usunąć wszelkie pozostałości roztworu, które mogą się znajdować w złączce igły.
- Zastąpić igłę nasadką do strzykawki i kilka razy obrócić strzykawkę, aby zawartość

równomiernie się rozłożyła.

- Odczekać co najmniej 60 minut, aby mikrosfery HepaSphere załadowały się HCl doksorubicyny. Podczas tych 60 minut należy odwracać strzykawkę co 10–15 minut, aby zoptymalizować rozmieszczenie leku w mikrosferach.
- Po upływie 60 minut odstawić strzykawkę, aby sfery osiadły, a następnie usunąć cały supernatant i zutylizować go zgodnie z zasadami obowiązującymi w danym ośrodku.
- Dodać co najmniej 20 ml niejonowego środka kontrastującego do strzykawki o pojemności 30 ml zawierającej mikrosfery HepaSphere załadowane HCl doksorubicyny, pamiętając, że większa objętość roztworu może poprawić stopień kontroli podczas embolizacji. Wstrząsnąć strzykawką 2 lub 3 razy i odczekać 5 min do uzyskania jednorodności roztworu.

Uwaga: Przed użyciem odtworzony roztwór sfer z doksorubicyną powinien osiągnąć temperaturę pokojową.

- Przed wstrzyknięciem upewnić się, że sfery są zawieszone w roztworze, jeśli nie, wstrząsnąć strzykawką kilka razy, aby zawartość równomiernie rozłożyła się w strzykawce.

OPCJA 3: PRZYGOTOWANIE DO EMBOLIZACJI ZAŁADOWANE IRYNOTEKANEM

Irynotekanem można łądować tylko mikrosfery HepaSphere o rozmiarach 20–40 µm, 30–60 µm i 50–100 µm.

Zgodnie z ogólną wytyczną łądowanie mikrosfer HepaSphere irynotekanem trwa około 30 minut. Nie używać mikrosfer HepaSphere przed ich pełnym uwodnieniem i spężnieniem.

- Wybrać odpowiednią dawkę roztworu irynotekanu do załadowania mikrosfer HepaSphere. Do każdej fiołki zawierającej 25 mg mikrosfer HepaSphere można wprowadzić maksymalnie 100 mg irynotekanu. Roztwór irynotekanu jest najczęściej dostępny w stężeniu 20 mg/ml.

Uwaga: Przed użyciem należy doprowadzić irynotekan do temperatury pokojowej.

- Zaaspirować irynotekan do strzykawki z założoną igłą w rozmiarze 20 G lub większą.
- Aby mieć pewność, że mikrosfery HepaSphere zostaną odtworzone prawidłowo, należy umieścić fiołkę z mikrosferami HepaSphere poziomo pomiędzy palcami i kilka razy obrócić. Dzięki temu sucha zawartość fiołki osiędzie na ściankach.

Uwaga: Otworzyć tylko odchylaną nasadkę; nie usuwać kapsla ani gumowego korka.

- Ostrożnie wprowadzić igłę podłączoną do strzykawki zawierającej roztwór

irynotekanu przez korek fiolki. Cały czas obracając fiolkę w palcach, wstrzyknąć roztwór irynotekanu do fiolki.

- Ustawić fiolkę z mikrosferami HepaSphere pionowo. Powoli wyjąć strzykawkę z igłą i odstawić fiolkę na 30 minut, aby mikrosfery uległy pełnemu uwodnieniu.
- W trakcie tych 30 minut kilka razy energicznie potrząsnąć fiolką z mikrosferami HepaSphere tak, aby płyn dotykał szarego korka. Powtarzać czynność co 2–3 minuty, aby zapewnić równomierne odtworzenie mikrosfer HepaSphere.

Uwaga: Fiolka jest zamknięta hermetycznie. Jeżeli wystąpią trudności podczas automatycznego wstrzykiwania zawartości strzykawki do fiolki, można, z zachowaniem ostrożności, ręcznie zaaspirować powietrze z fiolki do strzykawki przed wstrzyknięciem roztworu do odtwarzania. Aby ułatwić wstrzykiwanie roztworów do odtwarzania do fiolki, można zastosować odpowiednie techniki aspiracji lub odpowietrzania obowiązujące w danym ośrodku opieki zdrowotnej. Jeżeli przed odtworzeniem dokonano aspiracji powietrza z fiolki, należy zachować ostrożność, aby nie usunąć mikrosfer z fiolki.

- Po 30-minutowym okresie uwadniania i ładowania lekiem założyć igłę w rozmiarze 20 G lub większym na strzykawkę o odpowiedniej pojemności i wprowadzić igłę do fiolki z mikrosferami HepaSphere. Zaaspirować zawartość fiolki z mikrosferami HepaSphere do strzykawki. Odwrócić fiolkę pionowo denkiem do góry. Odciągnąć igłę na tyle, aby była zanurzona w płynie, ale nie zablokowana korkiem. Zaaspirować całą zawartość fiolki do strzykawki.
- Przed usunięciem igły z fiolki z mikrosferami HepaSphere delikatnie pociągnąć tłok strzykawki w dół, trzymając strzykawkę pionowo i tym samym usunąć wszelkie pozostałości roztworu, które mogą się znajdować w złączce igły.
- Zastąpić igłę nasadką do strzykawki i kilka razy obrócić strzykawkę, aby zawartość równomiernie się rozłożyła.
- Bezpośrednio przed użyciem dodać taką samą objętość niejonowego środka kontrastującego do mikrosfer HepaSphere załadowanych irynotekanem.

Uwaga: Przed użyciem odtworzony roztwór sfer z irynotekanem powinien osiągnąć temperaturę pokojową.

- Dodanie większej objętości niejonowego środka kontrastującego może powodować uwalnianie irynotekanu do supernatantu.
- Wstrząsnąć strzykawką 2 lub 3 razy i odczekać 5 min do uzyskania jednorodności roztworu.
- Przed wykonaniem wstrzyknięcia sprawdzić, czy mikrosfery są zawieszone w roztworze. Jeśli nie, wstrząsnąć strzykawką kilka razy, aby rozproszyć zawartość w

strzykawce.

- Nie usuwać supernatantu.

INSTRUKCJE DOTYCZĄCE PODAWANIA

- Dokładnie ocenić sieć naczyń zaopatrujących zmianę docelową, korzystając z obrazowania o wysokiej rozdzielczości.

Uwaga: Przed rozpoczęciem embolizacji należy sprawdzić, czy istnieją jakiegokolwiek połączenia tętniczo-żylne.

- Wykorzystując standardowe metody umieścić cewnik służący do wprowadzania mikrosfer w naczyniu docelowym tak, aby jego końcówka znajdowała się jak najbliżej zmiany docelowej.
- Do wprowadzania mikrosfer HepaSphere załadowanych doksorubicyną/irynotekanem/niezawierających leku używać strzykawki o pojemności nie większej niż 3 ml. Zalecane są strzykawki o pojemności 1 ml.
- Zaaspirować mieszaninę mikrosfer HepaSphere do strzykawki.
- Istnieją dwie metody podziału objętości roztworu do wstrzykiwań:
- **Opcja 1:** Podłączyć kurek trójdrożny do strzykawki zawierającej mikrosfery HepaSphere załadowane doksorubicyną/irynotekanem/niezawierające leku i do mikrocewnika do wlewu i z wykorzystaniem strzykawki o pojemności 1 ml wykonywać wstrzyknięcia przez otwarty port kurka trójdrożnego.
- **Opcja 2:** Kolejne części objętości roztworu mikrosfer HepaSphere załadowanych doksorubicyną/irynotekanem/niezawierających leku można pobierać ze strzykawki, w której się znajduje do strzykawki o pojemności 1 ml poprzez trójdrożny kranik, który nie jest podłączony do cewnika do wlewu. Strzykawkę o pojemności 1 ml zawierającą każdą z części objętości roztworu można podłączyć niezależnie do mikrocewnika do wlewu i wykonać wstrzyknięcie.
- Wstrząsnąć strzykawką kilka razy, aby zawieszona w mieszaninie mikrosfer HepaSphere pozostała jednorodna.
- Pod stałą kontrolą fluoroskopową podawać kolejne części objętości roztworu mikrosfer HepaSphere powoli, delikatnie, techniką pulsacyjną w tempie około 1 ml roztworu mikrosfer na minutę. Zawsze podawać w warunkach swobodnego przepływu i monitorować pod kątem cofania się roztworu.

Uwaga: Cofanie się sfer embolizacyjnych może spowodować natychmiastowe niedokrwienie innych niż docelowe tkanek i naczyń.

- Jeśli podczas podawania mikrosfer HepaSphere załadowanych doksorubicyną/irynotekanem/niezawierających leku nastąpi zastój w szypule zaopatrującej, należy odczekać 5 minut, a następnie po

odczekaniu pełnych 5 minut wykonać selektywny angiogram, aby sprawdzić, czy przepływ do przodu uległ zatrzymaniu.

- Jeżeli nie doszło do zatrzymania przepływu, należy kontynuować wlew pod kontrolą fluoroskopową, aż do uzyskania pożądanego stopnia dewaskularyzacji.
- Po zakończeniu wlewu mikrosfer HepaSphere należy usunąć cewnik, cały czas wykonując delikatną aspirację w celu uniknięcia przemieszczenia pozostałości mikrosfer HepaSphere, które nadal mogą być obecne we wnętrzu cewnika. Po wyjęciu cewnik wyrzucić i nie stosować ponownie.
- Wyrzucić wszystkie otwarte fiolki lub niewykorzystane mikrosfery HepaSphere.

PRZESTROGA

Jeżeli cewnik zatka się lub w czasie wstrzykiwania odczuwalny będzie znaczący opór, nie należy próbować przepłukiwać cewnika pod dużym ciśnieniem, ponieważ może wystąpić cofnięcie materiału embolizacyjnego, powodując embolizację miejsc innych niż docelowe. Usunąć cewnik, cały czas wykonując delikatną aspirację i wyrzucić.

KONSERWACJA / PRZECHOWYWANIE / UTYLIZACJA

- Mikrosfery HepaSphere należy przechowywać w temperaturze pokojowej, w suchym i ciemnym miejscu, w oryginalnych fiolkach i opakowaniach.

- Nie używać po upływie daty podanej na etykiecie.
- Nie sterylizować ponownie
- Po odtworzeniu roztwór mikrosfer HepaSphere należy przechowywać w temperaturze od 2 do 8 °C i zużyć w ciągu 24 godzin, jeśli nie został wykorzystany od razu. Nie przechowywać roztworu mikrosfer HepaSphere po dodaniu środka kontrastującego.

Uwaga: Wykazano, że mikrosfery HepaSphere wypełnione chlorowodorkiem doksorubicyny, gdy nie są zmieszane ze środkiem kontrastowym i są przechowywane w temperaturze 2–8 °C, zachowują stabilność fizyczną i chemiczną przez 15 dni.

- Po użyciu mikrosfery HepaSphere należy zutylizować zgodnie z obowiązującymi w szpitalu zasadami utylizacji odpadów zanieczyszczonych.

INFORMACJE NA TEMAT KONSULTACJI Z PACJENTEM

- Przed embolizacją pacjenci powinni dokładnie wiedzieć, kto zapewni im opiekę po zabiegu oraz z kim należy się kontaktować w nagłych przypadkach po embolizacji.
- Pacjenci poddawani embolizacji powinni znać potencjalne korzyści, ryzyka i zdarzenia niepożądane związane z embolizacją. W szczególności pacjenci powinni rozumieć, że istnieje prawdopodobieństwo braku poprawy objawów po embolizacji.

Rozmiar suchych produktów (µm)	Kod koloru (ramki etykiety)	Ilość mikrosfer (mg)	Numer referencyjny
20-40	Szary	25 50	V 125 HS V 150 HS
30-60	Pomarańczowy	25 50	V 225 HS V 250 HS
50-100	Żółty	25 50	V 325 HS V 350 HS
100-150	Niebieski	25 50	V 525 HS V 550 HS
150-200	Czerwony	25 50	V 725 HS V 750 HS

Uwaga: Mikrosfery HepaSphere 20-40 µm (rozmiar suchego produktu) jest sprzedawany pod dwiema nazwami: Mikrosfery HepaSphere i Mikrosfery HepaSphere Q2.

INFORMACJE NA OPAKOWANIU

	Producent
	Data produkcji: RRRR-MM-DD

	Data ważności: RRRR-MM-DD
	Numer serii
	Numer katalogowy
	Nie sterylizować ponownie
	Nie używać, jeśli opakowanie jest uszkodzone i zapoznać się z instrukcją użytkowania
	Chronić przed światłem słonecznym
	Chronić przed wilgocią
	Wyrób jednorazowego użytku
	Przeostoga
	Wyrób niepirogenny
	Steryliizowany promieniowaniem
	Wyrób medyczny
	Niepowtarzalny kod identyfikacyjny wyrobu
	Pojedynczy system bariery sterylnej z wewnętrznym opakowaniem ochronnym
	Patrz Instrukcja użytkowania
	Dane identyfikacyjne pacjenta
	Placówka ochrony zdrowia lub lekarz
	Data
	Witryna internetowa z informacjami dla pacjentów
	Oznaczenie EC – identyfikator jednostki notyfikowanej: 0459
	Rozmiar suchych mikrosfer / Rozmiar uwodnionych mikrosfer

W Unii Europejskiej wszelkie poważne incydenty, które wystąpiły w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi oraz właściwemu organowi w danym kraju członkowskim.

HepaSphere™

Mikrokuličky

NÁVOD K POUŽITÍ

URČENÉ POUŽITÍ

Mikrokuličky HepaSphere™ jsou určeny k použití k embolizaci krevních cév.

INDIKACE PRO POUŽITÍ

Mikrokuličky HepaSphere™ jsou indikovány pro použití s aplikací doxorubicinu HCl nebo bez ní za terapeutickým účelem nebo předoperačně v rámci následujících výkonů:

- embolizace hepatocelulárního karcinomu
- embolizace jaterních metastáz.

Mikrokuličky HepaSphere s navázaným irinotekanem jsou indikovány pro použití v následující indikaci:

- embolizace metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC) s metastázami do jater.

POPIS

Mikrokuličky HepaSphere patří do řady embolizačních produktů založených na patentovaných technologiích. Mikrokuličky HepaSphere jsou biokompatibilní, hydrofilní, nevstřebatelné expandovatelné a tvarovatelné mikrokuličky. Mikrokuličky HepaSphere zvětšují v kontaktu s vodnými roztoky svůj objem. Mikrokuličky HepaSphere se mohou používat jako jednoduché (bez léků) nebo s navázaným doxorubicinem HCl nebo irinotekanem. Jsou k dispozici v širokém spektru velikostí.

Suché (µm)	20-40	30-60	50-100	100-150	150-200
---------------	-------	-------	--------	---------	---------

Mikrokuličky HepaSphere jsou vyrobeny ze 100 % poly (vinylalkoholakrylátu-ko-sodného).

TABULKA MATERIÁLŮ IMPLANTABILNÍHO PROSTŘEDKU

Materiál	Doba trvání expozice	Úroveň expozice pacienta (na jednu lahvičku)
Polyvinyl-alkoholakrylát-ko-sodný	Dlouhodobá (> 30 dnů)	25 mg nebo 50 mg

Mikrokuličky HepaSphere se dodávají ve sterilní 10ml lahvičce se zahnutým uzávěrem v uzavřeném obalu.

Obsah: 25 mg nebo 50 mg suchých mikrokuliček HepaSphere na lahvičku určených k rekonstituci před použitím.

KLINICKÁ FUNKCE

Mikrokuličky HepaSphere jsou určeny pro kontrolovanou a cílenou embolizaci. Mikrokuličky HepaSphere jsou nevstřebatelné, dlouhodobě implantát poskytující trvalou embolizaci. Mikrokuličky HepaSphere jsou tvarovatelné a expandovatelné mikrokuličky, které svou morfologií přizpůsobí cílové cévě a umožní úplnou okluzi průtoku krve. Znemožnění průtoku krve k nádoru vede k nekróze nádoru.

Mikrokuličky HepaSphere mohou obsahovat navázaný doxorubicin HCl nebo irinotekan a jsou schopné připravit trvale uvolňovat lokálně v místě embolizace. Z důvodu vysoké tvarovatelnosti poskytují mikrokuličky HepaSphere optimální kontakt mezi povrchem mikrokuličky a cévní stěnou a umožňují tak průnik léku do nádoru.

KLINICKÝ PŘÍNOS

Embolizace mikrokuličkami HepaSphere je minimálně invazivní léčba, která je účinná v následujících případech:

- Zpoždění progresu onemocnění a zlepšení přežití u pacientů s hepatocelulárním karcinomem a jaterními metastázami
- Zpoždění progresu onemocnění a zlepšení přežití u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem s metastázami do jater

Potřebujete-li kopii aktuálního souhrnu údajů o bezpečnosti a klinické funkci (Summary of Safety and Clinical Performance, SSCP) pro Evropu, navštivte Evropskou databázi zdravotnických prostředků (Eudamed), kde naleznete souhrn podle základního UDI-DI. <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Základní UDI-DI: 088445048755E9.

Případně si můžete stáhnout kopii SSCP z webu: <https://www.merit.com/sscp/>

ZOBRAZOVÁNÍ MAGNETICKOU REZONANCÍ

Mikrokuličky HepaSphere jsou vyrobené z akrylového kopolymeru a jsou kompatibilní se zobrazováním magnetickou rezonancí (MR).

KONTRAINDIKACE

- Pacienti netolerující vaskulární okluzi
- Anatomické poměry cévního řečiště nebo krevní tok neumožňující správné umístění katetru nebo embolizační injekce
- Potvrzený nebo suspektní vazospasmus
- Potvrzené nebo pravděpodobné krvácení
- Přítomnost těžkého aterosklerotického onemocnění
- Přítomnost kolaterálních cévních cest, které

mohou při embolizaci ohrozit normální oblasti

- Vysokoprůtokové arteriovenózní zkratky nebo píštěle s průměrem lumina větším než mikrokuličky HepaSphere o zvolené velikosti
- Periferní cévní odpor kladený přívodným arteriím před průchodem mikrokuliček HepaSphere do léze
- Nepoužívejte v plicním a koronárním cévním řečišti ani cévním řečišti centrálního nervového systému
- Známa citlivost na polyvinylalkoholakrylátko-sodný

VAROVÁNÍ

- Velikost mikrokuliček HepaSphere je nutné zvolit po zvážení arteriovenózního angiografického terénu. Je třeba zvolit velikost mikrokuliček HepaSphere vhodnou pro velikost cévy zajišťující přívod krve do cílové oblasti a zároveň neumožňující průchod z arterie do žíly.
- Některé mikrokuličky HepaSphere mohou mít velikost lehce vybočující ze stanoveného rozmezí. Lékař tudíž musí velikost mikrokuliček HepaSphere zvolit velice pečlivě dle velikosti cílových cév na požadované úrovni okluze v cévním systému a po zvážení arteriovenózního angiografického terénu.
- Vzhledem k významným komplikacím necílené embolizace je nutné postupovat u všech výkonů na extrakraniálním oběhu zahrnujícím hlavu a krk velice opatrně. Lékař musí pečlivě zvážit potenciální výhody plynoucí z použití embolizace proti rizikům a potenciálním komplikacím výkonu. Tyto komplikace mohou zahrnovat slepotu, ztrátu sluchu, ztrátu čichu, ochrnutí a úmrtí.
- Dlouhodobá skiaskopická expozice, výkony prováděné u hypertrofických pacientů, skloněné RTG projekce a použití více záznamů obrazu či radiografů mohou být spojeny se závažným radiačním poraněním kůže pacienta. Dodržujte klinický protokol vašeho pracoviště a zajistěte použití správné dávky ozáření u všech typů provedených výkonů.
- Radiační poranění se u pacienta může rozvinout až v určitém odstupu. Pacientům je nutné potenciální vlivy ozáření vysvětlit – popsat jim, jak vypadají, a koho mají kontaktovat, pokud by se tyto příznaky objevily.
- Mikrokuličky HepaSphere je ZAKÁZÁNO rekonstituovat ve sterilní vodě určené k injekční aplikaci. Rekonstituce ve sterilní vodě vede k významnému zvětšení objemu, kvůli kterému pak může být injekční aplikace mikrokuliček HepaSphere velice náročná nebo dokonce nemožná.
- Neprovádějte rekonstituci mikrokuliček HepaSphere v lipidodolu/ethiodolu.

- Pečlivě sledujte pacienta, zda se nerozvinou známky necílené embolizace. Během injekční aplikace pečlivě sledujte životní funkce pacienta, včetně SaO₂ (např. hypoxie, změny CNS). Pokud se u pacienta rozvinou jakékoli známky necílené embolizace nebo jiná symptomatologie, doporučujeme zvážit ukončení zákroku s následnou kontrolou přítomnosti možné arteriovenózní píštěle nebo použitím větších mikrokuliček.
- Pokud se během injekční aplikace mikrokuliček rychle neobjeví angiografické známky embolizace, zvažte použití mikrokuliček o větší velikosti.

Varování týkající se použití malých mikrokuliček:

- Při úvahách o použití embolizačních agens o průměru menším, než je rozlišovací schopnost zobrazovacího systému, je nutné postupovat velice opatrně. Přítomnost arteriovenózních anastomóz, cévních větví vedoucích od cílové oblasti nebo rozvíjejících se cév, které před embolizací nebyly patrné, může vést k necílené embolizaci a závažným komplikacím.
- Použití mikrokuliček o průměru menším než 100 mikrometrů je spojeno s vyšší pravděpodobností zanesení do distálních tkání. Před embolizací za použití malých mikrokuliček je nutné zvážit vyšší potenciál ischemického poškození a jeho následky. Potenciální důsledky zahrnují otok, nekrózu, ochrnutí, vznik abscesu a/nebo silnější postembolizační syndrom.
- Postembolizační otok může vést k ischemii tkáně náležející k cílové oblasti. Dávejte pozor, aby nedošlo k ischemii necílové oblasti s nízkou tolerancí, jako např. nervové tkáně.

BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ

Mikrokuličky HepaSphere smí používat výhradně lékaři s patřičnou specializací vyškolení v cévní embolizaci. Velikost a množství mikrokuliček je nutné pečlivě zvolit na základě ošetřované léze a potenciální přítomnosti zkratů. Nejvhodnější dobu k zastavení injekční aplikace mikrokuliček HepaSphere může rozhodnout pouze lékař.

Nepoužívejte, pokud zjistíte poškození lahvičky, uzávěru nebo obalu.

Určeno k použití pouze u jednoho pacienta

– **Dodávaný obsah je sterilní** – Otevřenou lahvičku nikdy nepoužívejte opakovaně, neobnovujte a neresterilizujte. Opakované použití, obnova nebo resterilizace mohou narušit strukturální celistvost prostředku a/ nebo vést k selhání prostředku, které může způsobit poškození, onemocnění nebo úmrtí pacienta. Opakované použití, obnova nebo resterilizace mohou také způsobit riziko

kontaminace prostředku a/nebo pacientovi způsobit infekci či křížovou infekci, mimo jiné včetně přenosu infekčních onemocnění z jednoho pacienta na druhého. Kontaminace prostředku může vést k poškození, onemocnění nebo úmrtí pacienta. Při všech zákrocích je nutné dodržovat schválené aseptické techniky.

Mikrokuličky HepaSphere je ZAKÁZÁNO používat v jejich původním suchém stavu.

Před použitím je nutné je rekonstituovat. Mikrokuličky HepaSphere zvyšují ve vodném roztoku svůj objem. Míra nárůstu objemu závisí na iontové koncentraci roztoku. Viz část „ZVĚTŠENÍ OBJEMU“.

Mikrokuličky HepaSphere jsou komprimovatelné a lze je jednoduše podat injekcí přes mikrokatetry. Pokud však mikrokuličky HepaSphere aplikujete před jejich plnou expanzí, nemusí dosáhnout zamýšlený cíl embolizace a může dojít k embolizaci větší tkáňové oblasti.

Poznámka: Maximální doporučená koncentrace doxorubicinu HCl je 5 mg/ml. Koncentrace doxorubicinu HCl nad 5 mg/ml významně zvyšují viskozitu roztoku a komplikují manipulaci s mikrokuličkami HepaSphere. Maximální doporučená koncentrace irinotekanu je 20 mg/ml.

Pacientům se známými alergiemi na neiontové kontrastní látky může být před embolizací nutné podat kortikosteroidy. Periprocedurální péče o pacienty s následujícími stavy si může vyžádat další vyšetření nebo bezpečnostní opatření:

- Krvácivá diatéza nebo hyperkoagulace
- Oslabený imunitní systém

Poznámka: Před navázáním doxorubicinu HCl nebo irinotekanu do mikrokuliček HepaSphere si prostudujte návod k použití příslušného léku, kde naleznete kontraindikace, varování, opatření, možné komplikace, dávkování a pokyny k další péči o pacienta.

MOŽNÉ KOMPLIKACE

Cévní embolizace je výkon spojený s vysokým rizikem. Kdykoli během zákroku nebo po něm může dojít ke komplikacím, mezi něž mimo jiné patří:

- postembolizační syndrom (např. nevolnost, zvracení, bolest, horečka)
- únava a ztráta chuti
- hypertenze
- jaterní poruchy nebo selhání jater (včetně anomálií jaterních enzymů a ascity)
- komplikace spojené s katetrizací např. hematoma v místě vstupu, vznik sraženiny na špičce katetru a její následné uvolnění a poranění nervů a/nebo cév s následným potenciálním poškozením funkce dolní končetiny)
- ruptura cévy nebo léze a krvácení
- vazospazmus

- rekanalizace
- alergická reakce na léky (např. analgetika)
- alergická reakce na neiontovou kontrastní látku nebo embolizační materiál
- nechtěný reflux nebo průchod mikrokuliček HepaSphere do normálních artérií v blízkosti cílové léze nebo přes lézi do jiných artérií či arteriálních lůžek jako např. a. carotis interna, a. pulmonalis nebo koronární arterie
- plicní embolie v důsledku arteriovenózního zkratu
- pleurální výpotek
- ischemie v nechtěném místě, včetně ischemické cévní mozkové příhody, ischemického infarktu (včetně infarktu myokardu) a tkáňové nekrózy
- okluze kapilárního lůžka a poškození tkáně (cholecystitida, cholangitida, pankreatitida)
- ochrnutí v důsledku necílené embolizace nebo ischemické poškození v důsledku otoku sousední tkáně
- slepota, ztráta sluchu a ztráta čichu
- reakce na cizí látku vyžadující zdravotnický zásah
- infekce vyžadující lékařský zásah (včetně jaterního abscesu)
- úmrtí
- další informace naleznete v části Varování

ZVĚTŠENÍ OBJEMU

Mikrokuličky HepaSphere zvětšují svůj objem během rekonstituce 0,9 % vodným roztokem NaCl a neiontovou kontrastní látkou. Po hydrataci ve 100 % vodného roztoku 0,9 % NaCl nebo ve směsi sestávající z 50 % neiontové kontrastní látky a 50 % vodného roztoku 0,9% NaCl dojde přibližně za 10 minut ke 4 násobnému nárůstu průměru mikrokuliček HepaSphere z jejich původního průměru za sucha. Například mikrokuličky HepaSphere s průměrem přibližně 50–100 mikrometrů za sucha zvětší po rekonstituci dle níže uvedených doporučení svůj průměr na přibližně 200–400 mikrometrů. Vzhledem k určité variabilitě zvětšení objemu dané charakteristikami vlastního procesu mohou mít některé mikrokuličky HepaSphere po rekonstituci velikost lehce vybočující ze stanoveného rozmezí. Lékař tudíž musí velikost mikrokuliček HepaSphere zvolit velice pečlivě dle velikosti cílových cév na požadované úrovni okluze v cévním systému a charakteru vodného roztoku.

Poznámka: Aby došlo ke správné expanzi, je nutné mikrokuličky HepaSphere smíchat s minimálně 10 ml roztoku doxorubicinu HCl nebo fyziologického roztoku nebo s minimálně 5 ml irinotekanu. Míra zvětšení objemu mikrokuliček s navázaným doxorubicinem HCl závisí na množství léčiva navázaného na produkt. Po navázání doxorubicinu HCl do mikrokuliček HepaSphere dojde k asi o 20 % nižšímu nárůstu velikosti než po vložení do čistého 0,9% vodného roztoku NaCl; po navázání irinotekanu bude nárůst velikosti asi

o 30 % nižší.

KOMPATIBILITA S KATETRY

Mikrokuličky HepaSphere lze injektčně podávat pomocí mikrokatestrů s následujícími specifikacemi:

Suché (µm)	Přibližný rozsah velikostí rekonstituovaných mikrokuliček (µm)	Vnitřní průměr katetru (palce)
20-40	80-160	≥0,020
30-60	120-240	≥0,021
50-100	200-400	≥0,021
100-150	400-600	≥0,024
150-200	600-800	≥0,027

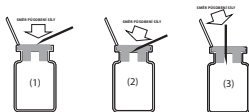
NAVOD K POUŽITÍ

Před zavedením katetru se mikrokuličky HepaSphere musí rekonstituovat v souladu s níže uvedenými popisy pro MOŽNOST 1, MOŽNOST 2 nebo MOŽNOST 3.

- Pečlivě zvolte velikost mikrokuliček HepaSphere dle velikosti cílových cév na požadované úrovni okluze v daném cévním systému a charakteru vodního roztoku. Viz popis v části „ZVĚŠENÍ OBJEMU“.
- Zkontrolujte kompatibilitu mikrokuliček HepaSphere s katetrem o zamýšlené velikosti, který chcete použít. Viz tabulka výše.
- Zkontrolujte balení a ujistěte se, že není poškozené. Vnější povrch lahvičky je sterilní.
- Za použití aseptických technik otevřete odlepací fólii od hrotu směrem k zadní části a fólii zcela odlepte až k základně. Opatrně vyklopte sterilní lahvičku do sterilního pole a vyhněte se kontaktu s jakýmkoli částmi, které byly uzavřené.
- Mikrokuličky HepaSphere mohou být uloženy mimo lahvičku. Z tohoto důvodu je nutné s lahvičkou manipulovat asepticky mimo hlavní sterilní pole.
- Injekční jehlu zavedte následujícím způsobem, abyste nezatlačili gumovou zátku dovnitř:

1. Držte jehlu zkosenou stranou otočenou nahoru a špičku nasměrujte šikmo proti místu vpichu. Zatlačte špičku proti středu místa vpichu.
2. Jemnou silou ve směru proti zkosení zatlačte jehlu do místa vpichu až do polohy, kdy již nebude vidět patku jehly. Dávejte pozor, abyste patkou špičky jehly neseškrábli horní povrch gumové zátky.

3. Za neustálého jemného tlaku na jehlu ve směru proti zkosení pomalu zavedte jehlu vertikálně přes gumový uzávěr.



4. Po přípravě pečlivě zkontrolujte roztok a ujistěte se, že se v něm nenachází žádné kontaminující kusky gumy. Pokud se roztok zdá být kontaminovaný, nepoužívejte jej.

Poznámka: Doporučujeme používat tupé jehly s odvzdušňovacím hrotem.

MIKROKULIČKY HEPASPHERE LZE POUŽÍVAT S NAVÁZANÝM DOXORUBICINEM HCl ČI IRINOTEKANEM NEBO BEZ NICH.

MOŽNOST 1: PŘÍPRAVA NA EMBOLIZACI BEZ LÉKU (JEDNODUCHÁ)

Přibližný čas rekonstituce při použití bez navázaného léku je 10 minut.

- Naplňte stříkačku 10 ml vodného roztoku 0,9% NaCl. Připojte stříkačku k jehle o průměru 20 G nebo větším.
- Správnou rekonstituci mikrokuliček HepaSphere zajistíte následovně: uchopte lahvičku prsty horizontálně a několikrát s ní otočte. Tím přemístíte suchý obsah lahvičky k boční stěně.

Poznámka: Otevřete pouze otevírací uzávěr. Neodstraňujte z lahvičky zahnutý prstenec ani zátku.

- Opatrně zasuňte jehlu stříkačky přes zátku lahvičky. Nadále otáčejte lahvičku v prstech a injekcí do ní aplikujte celý objem (10 ml) rekonstituční látky. Poté lahvičku dejte do vertikální polohy a opatrně vytáhněte stříkačku s připojenou jehlou.

Poznámka: Lahvička je hermeticky uzavřena. Pokud nedojde k automatické aspiraci ze stříkačky do lahvičky, opatrně ručně aspirujte vzduch z lahvičky do stříkačky a poté injektčně podejte rekonstituční tekutinu. Dodržujte pokyny ke správné aspiraci a/nebo správnému odvzdušnění definované ve schválených protokolech vašeho zdravotnického zařízení, ulehčí vám to injektční aplikaci rekonstituční látky do lahvičky. Pokud před rekonstitucí provádíte aspiraci vzduchu z lahvičky, dávejte pozor, abyste z lahvičky nenasáli kuličky.

- Lahvičkou 5–10krát zatřepejte, aby se tekutina dostala do kontaktu se zátkou. Zajistěte tak homogenní rekonstituci mikrokuliček HepaSphere.
- Počkejte minimálně 10 minut, aby se mikrokuličky HepaSphere plně rekonstituovaly a zvětšily.
- K aspiraci obsahu lahvičky použijte stříkačku o objemu 30 ml a jehlu o průměru 20 G nebo větším. Otočte lahvičku do

vertikální polohy dnem vzhůru. Vytáhněte jehlu do polohy, ve které bude ponořena do tekutiny, ale nebude uzavřena zátkou.

Aspirujte celý obsah lahvičky do stříkačky.

- Do stříkačky obsahující mikrokuličky HepaSphere je nutno přidat 10 ml neiontové kontrastní látky zajišťující jejich vizualizaci při skioskopii a suspenzi mikrokuliček.

Poznámka: Pokud jste z lahvičky před tímto krokem aspirovali vzduch, před aspirací jejího obsahu do ní vzduch stříkačkou opět opatrně přidejte. Ulehčíte si tak aspiraci obsahu lahvičky do stříkačky. Pokud neodeberete veškerý obsah, přidejte do lahvičky další vzduch a aspiraci zopakujte. Do stříkačky můžete přidat další neiontovou kontrastní látku nebo vodný roztok 0,9% NaCl a kuličky tak více naředit.

Poznámka: Mikrokuličky HepaSphere rekonstituované dle výše popsaného postupu lze po hydrataci použít v přítomnosti chemoterapeutických látek jako cisplatina, epirubicin, doxorubicin HCl, fluorouracil, irinotekan a mitomycin.

Mikrokuličky HepaSphere jsou však indikovány pro použití pouze s doxorubicinem HCl (viz možnost 2 níže) nebo irinotekanem (viz možnost 3 níže).

MOŽNOST 2: PŘÍPRAVA K EMBOLIZACI S NAVÁZANÝM DOXORUBICINEM HCl

VAROVÁNÍ: Doxorubicin HCl v lipozomální formě není vhodný k navázání do mikrokuliček HepaSphere.

Poznámka: Kapalný doxorubicin nechte před použitím temperovat na pokojovou teplotu.

Lyofilizovaný doxorubicin HCl je nutné rekonstituovat v 0,9% roztoku NaCl. Navázání lyofilizovaného doxorubicinu HCl solubilizovaného v 0,9% roztoku NaCl do mikrokuliček HepaSphere trvá obecně jednu hodinu. Mikrokuličky HepaSphere nepoužívejte, dokud nebudou plně hydratované a zvětšené. Kinetika navázání předem solubilizovaného doxorubicinu HCl se může lišit v závislosti na koncentraci a pH roztoku.

- Zvolte vhodnou dávku doxorubicinu HCl, kterou chcete navázat do mikrokuliček HepaSphere.

Poznámka: Maximální dávka doxorubicinu HCl, kterou lze navázat na 25 mg mikrokuliček HepaSphere, je 75 mg. Požadovanou dávku lyofilizovaného doxorubicinu HCl rozpustíte ve 20 ml 0,9% injekčního roztoku NaCl.

NIKDY NEPOUŽÍVEJTE ČISTOU VODU

Poznámka: Maximální doporučená koncentrace doxorubicinu HCl je 5 mg/ml. Koncentrace doxorubicinu HCl nad 5 mg/ml významně zvyšují viskozitu roztoku a komplikují

manipulaci s mikrokuličkami HepaSphere.

- Aspirujte 20 ml roztoku doxorubicinu HCl do dvou samostatných stříkaček o objemu 30 ml. Každá stříkačka o objemu 30 ml by měla obsahovat 10 ml roztoku doxorubicinu HCl.
- Připojte jednu ze stříkaček o objemu 30 ml s 10 ml roztoku doxorubicinu HCl k jehle o průměru 20 G nebo větším.
- Správnou rekonstituci mikrokuliček HepaSphere zajistíte následovně: uchopte lahvičku s mikrokuličkami HepaSphere prsty horizontálně a několikrát ji otočte. Tím přemístíte suchý obsah lahvičky k boční stěně.
- **Poznámka:** Otevřete pouze otevírací uzávěr. Neodstraňujte z lahvičky zahnutý prstenec ani zátku.
- Opatrně zaveďte jehlu jedné ze stříkaček o objemu 30 ml s 10 ml roztoku doxorubicinu HCl přes zátku lahvičky. Za neustálého otáčení lahvičky v prstech vstříknete do lahvičky celých 10 ml roztoku doxorubicinu HCl.
- Dejte lahvičku s mikrokuličkami HepaSphere do vertikální polohy. Opatrně vytáhněte stříkačku s připojenou jehlou a ponechte lahvičku stát 10 minut, aby se kuličky plně hydratovaly.
- Během 10minutové hydratace lahvičku s mikrokuličkami HepaSphere několikrát obraťte, aby tekutina přišla do kontaktu se šedou zátkou. Opakujte tento proces jednou za 2–3 minuty, zajistíte tak homogenní rekonstituci mikrokuliček HepaSphere.

Poznámka: Lahvička je hermeticky uzavřena. Pokud nedojde k automatické aspiraci ze stříkačky do lahvičky, opatrně ručně aspirujte vzduch z lahvičky do stříkačky a poté injekčně podejte rekonstituční tekutinu. Dodržujte pokyny ke správné aspiraci a/nebo odvodu vzduchu definované ve schválených protokolech vašeho zdravotnického zařízení, ulehčí vám to injekční aplikaci rekonstituční látky do lahvičky. Pokud před rekonstitucí provádíte aspiraci vzduchu z lahvičky, dávejte pozor, abyste z lahvičky nenasáli kuličky.

- Po 10minutové hydrataci připojte jehlu o průměru 20 G nebo větším k druhé stříkačce o objemu 30 ml se zbývajících 10 ml roztoku doxorubicinu HCl a zaveďte ji do lahvičky s mikrokuličkami HepaSphere. Aspirujte obsah lahvičky s mikrokuličkami HepaSphere do stříkačky o objemu 30 ml obsahující zbývajících 10 ml roztoku doxorubicinu HCl. Otočte lahvičku do vertikální polohy dnem vzhůru. Vytáhněte jehlu do polohy, ve které bude ponořena do tekutiny, ale nebude uzavřena zátkou. Aspirujte celý obsah lahvičky do stříkačky.

Poznámka: Pokud je na stěně lahvičky stále nalepeno příliš mnoho kuliček, propláchněte lahvičku 2 nebo 3 ml fyziologického roztoku a znovu aspirujte stříkačkou obsahující

mikrokuličky HepaSphere.

- Než jehlu vytáhnete z lahvičky s mikrokuličkami HepaSphere, uložte stříkačku do vertikální polohy a jemně zatlačte píst stříkačky směrem dolů. Odstraníte tak veškerý roztok, který se může nacházet v hrdle jehly.
- Namísto jehly nasadíte na stříkačku uzávěr a několika otočeními obsah stříkačky rozmícháte.
- Počkejte minimálně 60 minut, aby se mikrokuličky HepaSphere navázaly doxorubicin HCl. Během tohoto 60minutového intervalu je třeba stříkačkou zatřepat každých 10–15 minut a optimalizovat tak distribuci léku do kuliček.
- Po uplynutí 60 minut ponechte stříkačku volně stát, aby se kuličky usadily. Odstraňte veškerý supernatant a zlikvidujte jej v souladu se schváleným protokolem vašeho pracoviště.
- Do stříkačky o objemu 30 ml obsahující mikrokuličky HepaSphere s navázaným doxorubicinem HCl přidejte minimálně 20 ml neiontové kontrastní látky. Větší objemy roztoku mohou poskytnout lepší kontrolu nad zákrokem během embolizace. Jemně stříkačku 2krát nebo 3krát zatřepete a počkejte 5 minut, dokud nedosáhnete homogenity roztoku.

Poznámka: Před použitím nechte rekonstituovaný roztok kuliček s doxorubicinem vytemperovat na pokojovou teplotu.

- Před jakoukoliv injekční aplikací je nutné zkontrolovat, že jsou kuličky v suspenzi. Pokud tomu tak není, protřepáním stříkačky obsah rozptýlte.

MOŽNOST 3: PŘÍPRAVA K EMBOLIZACI S NAVÁZANÝM IRINOTEKANEM

Irinotekan lze navázat pouze do mikrokuliček HepaSphere o velikosti 20–40 µm, 30–60 µm a 50–100 µm.

Navázání irinotekanu do mikrokuliček HepaSphere potrvá obecně 30 minut. Mikrokuličky HepaSphere nepoužívejte, dokud nebudou plně hydratované a zvětšené.

- Zvolte vhodnou dávku roztoku irinotekanu, kterou chcete navázat na mikrokuličky HepaSphere. Maximální dávka irinotekanu, kterou lze navázat na 25 mg mikrokuliček HepaSphere, je 100 mg. Roztok irinotekanu je standardně dostupný v koncentraci 20 mg/ml.

Poznámka: Před použitím nechte irinotekan vytemperovat na pokojovou teplotu.

- Aspirujte irinotekan do stříkačky připojené k jehle o průměru 20 G nebo větším.
- Správnou rekonstituci mikrokuliček HepaSphere zajistíte následovně: uchopte lahvičku s mikrokuličkami HepaSphere

prsty horizontálně a několikrát ji otočte. Tím přemístíte suchý obsah lahvičky k boční stěně.

Poznámka: Otevřete pouze otevírací uzávěr. Neodstraňujte z lahvičky zahnutý prstenec ani zátku.

- Opatrně zaveďte jehlu stříkačky obsahující roztok irinotekanu přes zátku lahvičky. Za neustálého otáčení lahvičky v prstech vstříkněte do lahvičky roztok irinotekanu.
- Dejte lahvičku s mikrokuličkami HepaSphere do vertikální polohy. Opatrně vytáhnete stříkačku s připojenou jehlou a ponechte lahvičku stát 30 minut, aby se kuličky plně hydratovaly.
- Během těchto 30 minut lahvičku s mikrokuličkami HepaSphere několikrát protřepejte, aby tekutina přišla do kontaktu se šedou zátkou. Opakujte tento proces jednou za 2–3 minuty, zajistíte tak homogenní rekonstituci mikrokuliček HepaSphere.

Poznámka: Lahvička je hermeticky uzavřena. Pokud nedojde k automatické aspiraci ze stříkačky do lahvičky, opatrně ručně aspirujte vzduch z lahvičky do stříkačky a poté injekčně podejte rekonstituční tekutinu. Dodržujte pokyny ke správné aspiraci a/nebo odvodu vzduchu definované ve schválených protokolech vašeho zdravotnického zařízení, ulehčí vám to injekční aplikaci rekonstituční látky do lahvičky. Pokud před rekonstitucí provádíte aspiraci vzduchu z lahvičky, dávejte pozor, abyste z lahvičky nenásáli kuličky.

- Po 30minutové hydrataci a navazování připojte jehlu o průměru 20 G nebo větším ke stříkačce o příslušné velikosti a zasuňte ji do lahvičky s mikrokuličkami HepaSphere. Aspirujte obsah lahvičky s mikrokuličkami HepaSphere do stříkačky. Otočte lahvičku do vertikální polohy dnem vzhůru. Vytáhnete jehlu do polohy, ve které bude ponořena do tekutiny, ale nebude uzavřena zátkou. Aspirujte celý obsah lahvičky do stříkačky.
- Než jehlu vytáhnete z lahvičky s mikrokuličkami HepaSphere, uložte stříkačku do vertikální polohy a jemně zatlačte píst stříkačky směrem dolů. Odstraníte tak veškerý roztok, který se může nacházet v hrdle jehly.
- Namísto jehly nasadíte na stříkačku uzávěr a několika otočeními obsah stříkačky rozmícháte.
- Těsně před použitím přidejte do stříkačky s mikrokuličkami HepaSphere s navázaným irinotekaniem stejný objem neiontové kontrastní látky.

Poznámka: Před použitím nechte rekonstituovaný roztok kuliček s irinotekaniem vytemperovat na pokojovou teplotu.

- Použití většího objemu neiontové kontrastní látky může vést k uvolnění irinotekanu do supernatantu.
- Jemně stříkačku 2krát nebo 3krát zatřepete a počkejte 5 minut, dokud nedosáhnete

homogenity roztoku.

- Před injekční aplikací se ujistěte, že jsou mikrokuličky suspendované. Pokud tomu tak není, několikrát stříkačku protřepejte a rozptýlte tak její obsah.
- Neodstraňujte supernatant.

POKYNY K PODÁNÍ

- Na základě snímků o vysokém rozlišení pečlivě vyhodnotte cévní síť spojenou s cílovou lézí.

Poznámka: Než začnete s embolizací, ujistěte se, že daná oblast neobsahuje arteriovenózní zkraty.

- Standardními technikami zaveďte aplikační katetr do cílové cévy a špičku katetru co nejblíže k cíli embolizace.
- K podávání jednoduchých mikrokuliček HepaSphere nebo mikrokuliček s navázaným doxorubicinem/irinotekanem použijte injekční stříkačku o maximálním objemu 3 ml. Doporučujeme použít injekční stříkačku o objemu 1 ml.
- Aspirujte směs mikrokuliček HepaSphere do injekční stříkačky.
- Lze použít dvě metody alikvotního rozdělení embolizační látky:
- **Možnost 1:** Ke stříkačce obsahující jednoduché mikrokuličky HepaSphere nebo mikrokuličky s navázaným doxorubicinem/irinotekanem a k infuznímu mikrokatetru připojte trojcestný uzavírací kohout a pomocí stříkačky o objemu 1 ml proveďte přes otevřený port trojcestného uzavíracího kohoutu injekční aplikaci.
- **Možnost 2:** Ze stříkačky lze postupně odebírat alikvotní díly jednoduchých mikrokuliček HepaSphere nebo mikrokuliček s navázaným doxorubicinem/irinotekanem do injekční stříkačky o objemu 1 ml přes trojcestný uzavírací kohout, který není připojený k infuznímu katetru. Stříkačku o objemu 1 ml obsahující jednotlivé alikvotní díly lze poté nezávisle připojit k infuznímu mikrokatetru a podat její obsah.
- Protřepáváním stříkačky udržujte směs mikrokuliček HepaSphere v homogenní suspenzi.
- Pod neustálou skioskopickou kontrolou pomalu podejte alikvotní díl mikrokuliček HepaSphere. Nepoužívejte velkou sílu a nepodávejte látku v pulzech. Rychlost aplikace by měla dosahovat přibližně 1 ml roztoku mikrokuliček za 1 minutu. Injekční aplikaci provádějte výhradně za volného průtoku a sledujte, zda nedochází k refluxu.

Poznámka: Reflux embolizačních kuliček může vést k okamžité ischemii necílových tkání a cév.

- Pokud dojde při aplikaci jednoduchých mikrokuliček HepaSphere nebo mikrokuliček s navázaným doxorubicinem/irinotekanem k zastavení toku v aplikačním pediklu, počkejte alespoň 5 minut. Po uplynutí této doby proveďte selektivní

angiogram a zkontrolujte zastavení antegrádního toku.

- Pokud nedošlo k zastavení antegrádního toku, pokračujte v aplikaci pod skioskopickou kontrolou až do dosažení požadované devaskularizace.
- Po dokončení aplikace mikrokuliček HepaSphere vytáhněte katetr za neustálé jemné aspirace, aby nedošlo k uvolnění případných reziduálních mikrokuliček HepaSphere, které se mohou stále nacházet v lumen katetru. Katetr po vytažení zlikvidujte, nepoužívejte jej opakovaně.
- Všechny otevřené lahvičky nebo nepoužité mikrokuličky HepaSphere zlikvidujte.

UPOZORNĚNÍ

Pokud se katetr ucpe nebo narazíte-li při aplikaci mikrokuliček na významný odpor, nepokoušejte se katetr propláchnout pod nadměrným tlakem. Mohlo by dojít k refluxu embolizačního materiálu s následnou necílenou embolizací. Vytáhněte katetr za jemné aspirace a zlikvidujte jej.

UCHOVÁNÍ/SKLADOVÁNÍ/LIKVIDACE

- Mikrokuličky HepaSphere je nutné uchovávat při pokojové teplotě na suchém tmavém místě v jejich původních lahvičkách a obalu.
- Použijte do data uvedeného na označení.
- Nesterilizujte opakovaně
- Po rekonstituci uložte roztok mikrokuliček HepaSphere v prostředí o teplotě 2 až 8 °C. Spotřebujte do 24 hodin, pokud jej nepoužijte ihned. Mikrokuličky HepaSphere neuchovávejte po přidání kontrastní látky.

Poznámka: Bylo prokázáno, že mikrokuličky HepaSphere bez navázaného doxorubicinu HCl, které nebyly smíchány s kontrastní látkou, jsou fyzicky a chemicky stabilní po dobu 15 dnů, pokud jsou skladovány při teplotě 2-8 °C.

- Po použití musí být mikrokuličky HepaSphere zlikvidovány podle nemocničních pravidel pro kontaminovaný odpad.

INFORMACE O PORADENSTVÍ PRO PACIENTY

- Pacienti musí být před embolizací jasně informováni o tom, kdo jim bude po zákroku poskytovat péči a koho mají po embolizaci kontaktovat v případě nouze.
- Pacienti podstupující embolizaci musí být seznámeni s možnými přínosy, riziky a nepříznivými událostmi spojenými s embolizací. Pacienti by si měli zejména uvědomit, že existuje možnost, že se jejich příznaky po embolizaci nezlepší.

Velikost suchých produktů (μm)	Barevný kód (orámování štítku)	Množství mikrokuliček (mg)	Označení
20-40	Šedá	25 50	V 125 HS V 150 HS
30-60	Oranžová	25 50	V 225 HS V 250 HS
50-100	Žlutá	25 50	V 325 HS V 350 HS
100-150	Modrá	25 50	V 525 HS V 550 HS
150-200	Červená	25 50	V 725 HS V 750 HS

Poznámka: Mikrokuličky HepaSphere 20-40 μm (velikost suchého produktu) se prodávají pod dvěma názvy: Mikrokuličky HepaSphere a mikrokuličky HepaSphere Q2.

INFORMACE NA OBALU

	Výrobce
	Datum výroby: RRRR-MM-DD
	Spotřebujte do: RRRR-MM-DD
	Číslo šarže
	Katalogové číslo
	Nesterilizujte opakovaně
	Nepoužívejte, pokud je obal poškozený, a čtěte návod k použití
	Chraňte před slunečním světlem
	Uchovávejte v suchu
	Na jedno použití
	Upozornění
	Nepyrogeenní
	Sterilizováno ozářením
	Zdravotnický prostředek
	Jedinečný identifikátor prostředku
	Systém jednoduché sterilní bariéry s ochranným vnitřním obalem
	Přečtěte si návod k použití
	Identifikace pacienta

	Zdravotní středisko nebo lékař
	Datum
	Webové stránky s informacemi pro pacienty
	Logo označení CE – identifikace oznámeného subjektu: 0459
	Velikost suchých mikrokuliček / velikost hydratovaných mikrokuliček

V Evropské unii platí, že jakákoli závažná nežádoucí příhoda, ke které došlo v souvislosti s prostředkem, musí být nahlášena výrobci a příslušnému orgánu daného členského státu.

ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ

Микросферите HepaSphere™ са предназначени за използване при емболизация на кръвоносни съдове.

ПОКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Микросферите HepaSphere™ са предназначени за употреба със или без въвеждане на доксорубин HCl за терапевтични или предоперативни цели при следните процедури:

- Емболизация на хепатоцелуларен карцином
- Емболизация на метастази на черния дроб.

Микросферите HepaSphere, заредени с иринотекан, са предназначени за употреба при:

- Емболизация на метастазен колоректален рак (мКРК) на черния дроб.

ОПИСАНИЕ

Микросферите HepaSphere са част от серията емболични агенти на основата на патентовани технологии. Микросферите HepaSphere са биосъвместими, хидрофилни, нерезорбируеми, разширяващи се и еднообразни микросфери. Микросферите HepaSphere се раздуват под въздействието на водни разтвори. Микросферите HepaSphere може да се използват слаби (без лекарства) или може да са заредени с доксорубин или иринотекан. Те се предлагат в различни размери.

Сухи (µm)	20-40	30-60	50-100	100-150	150-200
--------------	-------	-------	--------	---------	---------

Микросферите HepaSphere са направени от 100% поливинил (алкохол-ко-натриев акрилат).

ТАБЛИЦА НА МАТЕРИАЛИТЕ НА ИМПЛАНТИРУЕМОТО ИЗДЕЛИЕ

Материал	Продължителност на експозиция	Ниво на експозиция на пациента (за един флакон)
Поливинил алкохол-ко-натриев акрилат	Дългосрочни (> 30 дни)	25 mg или 50 mg

ОПАКОВКА НА ИЗДЕЛИЕТО

Микросферите HepaSphere се съдържат в стерилен, 10 ml флакон, с гофрирана капачка, опакован в херметизиран плик. Съдържание: 25 mg или 50 mg сухи

КЛИНИЧНА ЕФЕКТИВНОСТ

Микросферите HepaSphere са проектирани за контролирана, целева емболизация. Микросферите HepaSphere са нерезорбируем, дълготраен имплант, който предоставя постоянна емболизация. Микросферите HepaSphere са приспособими и разширяващи се микросфери, които адаптират морфологията си към целевите съдове, позволявайки пълно запушване на кръвотока. Отнемането на кръвоснабдяването на тумора води до туморна некроза. Микросферите HepaSphere могат да бъдат заредени с доксорубин HCl или иринотекан и могат да освобождават лекарството локално в мястото на емболизация. Поради силната си приспособимост микросферите HepaSphere предоставят оптимален контакт между тяхната повърхност и стената на съда, улеснявайки дифузията на лекарството в тумора.

КЛИНИЧНИ ПОЛЗИ

Емболизацията с микросферите HepaSphere е минимално инвазивно лечение, което е ефективно за:

- Забавяне на прогресията на заболяването и увеличаване на преживяемостта при пациенти с хепатоцелуларен карцином и метастази в черния дроб
- Забавяне на прогресията на заболяването и увеличаване на преживяемостта при пациенти с хепатоцелуларен карцином и метастази в черния дроб

За копие на текущото резюме за безопасността и клиничното действие (SSCP) за Европа за това изделие, моля, посетете европейската база данни за медицинските изделия (Eudamed), където ще намерите връзка към базовия UDI-DI. <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Базов UDI-DI: 088445048755E9.

Друга възможност е да изтеглите копие на SSCP от: <https://www.merit.com/sscp/>

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНА ТОМОГРАФИЯ

Микросферите HepaSphere са направени от акрилен кополимер и са съвместими с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Пациенти с непоносимост към процедури на васкуларно запушване
- Васкуларна анатомия или кръвоток, възпрепятстващи правилното поставяне на катетър или емболична инжекция
- Наличие или подозрение за вазоспазм

- Наличие или вероятно развитие на кръвоизлив
- Наличие на тежко атероматозно заболяване
- Наличие на колатерални съдови пътища, които потенциално застрашават нормалните територии по време на емболизация.
- Артериовенозни шънтове с интензивен поток или фистули с размер на луминалния диаметър, който е по-голям от избрания размер на микросферите HeraSphere
- Съдово съпротивление, периферно на хранящите артерии, което възпрепятства проходимостта на микросферите HeraSphere в лезията
- Да не се използва в белодробна васкулатура, васкулатура на коронарната и централната нервна система
- Известна чувствителност към поливинил алкохол-ко-натриев акрилат

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

- Размерът на микросферите HeraSphere трябва да се избере след разглеждане на артериовенозния ангиографски образ. Размерът на микросферите HeraSphere трябва да се избере както според размера на съда, хранящ целта, така и с цел да се предотврати преминаването от артерията до вената.
- Някои микросфери HeraSphere могат да имат незначителни отклонения от границите, така че лекарят трябва да е сигурен, че е избрал внимателно размера на микросферите HeraSphere в съответствие с размера на таргетните съдове при желаното ниво на запущване във васкулатурата и след разглеждане на артериовенозния ангиографски образ.
- Поради значимите усложнения на нетаргетната емболизация трябва да се действа изключително внимателно при процедури, които включват екстракраниална циркулация около главата и шията, и лекарят трябва внимателно да преценява потенциалните ползи от използването на емболизация спрямо рисковете и възможни усложнения от процедурата. Тези усложнения могат да включват ослепяване, загуба на слуха, загуба на обонянето, парализа и смърт.
- Пациентът може да получи тежки кожни увреждания вследствие на облъчване при продължителни периоди на флуороскопско въздействие, пациенти с големи телесни размери, ъглови радиографски проекции и многократни цикли на образна диагностика или радиография. Направете справка с клиничния протокол на Вашето заведение, за да се гарантира, че за всеки специфичен тип изпълнявана процедура се прилага точната доза на

облъчване.

- Може да бъде отложено развитието на увреждане вследствие на облъчване на пациента. Пациентите трябва да получат инструкции относно потенциалните ефекти от облъчването, събитията, на които трябва да обръщат внимание и лицето за контакт при развитие на симптоми.
- Микросферите HeraSphere НЕ ТРЯБВА да се реконструират в стерилизирана вода за инжектирането. Реконструиране в стерилизирана вода може да доведе до екстензивно надуване, което ще доведе до силно затруднено инжектиране на микросферите HeraSphere или може да предотврати инжектирането.
- Не реконструирайте микросферите HeraSphere с Lipiodol / Ethiodol.
- Обърнете внимание на признаци за нетаргетна емболизация. По време на инжектирането внимателно мониторирайте жизнените признаци на пациента, за да включите SaO2 (напр. хипоксия, промени на ЦНС). Обмислете прекъсване на процедурата, изследване за възможно шънтиране или увеличен размер на микросферите, ако пациентът има признаци на нетаргетна емболизация или се развият симптоми.
- Обмислете намален размер на микросферите, ако по време на инжектирането на микросферите не се показват бързо ангиографски данни за емболизацията.

Предупреждения относно употребата на малки микросфери:

- Необходимо е внимателно обмисляне всеки път, когато се планира употребата на емболични агенти, които са с по-малък диаметър от възможността за резолюция на Вашето образно оборудване. Наличието на артериовенозни анастомози, съдови разклонения, които водят далеч от таргетната област, или на непредвидени съдове, които не са забелязани преди емболизацията, може да доведе до нетаргетна емболизация и тежки усложнения.
- Микросфери с размер под 100 микрона имат увеличена вероятност за прекъсване на циркулацията до дисталната тъкан. Употребата на микросфери с по-малък размер води до увеличен потенциал за исхемично увреждане и е необходимо да се обмислят последствията от това увреждане преди емболизацията. Потенциалните последствия включват подуване, некроза, парализа, абсцес и/или по-силен постемболизационен синдром.
- Подуването след емболизация може да доведе до исхемия на тъканта

в съседство с таргетната област. Необходимо е да се вземат мерки за избягването на исхемия при тъкан с непоносимост, която не е целева, например нервна тъкан.

ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

Микросферите HeraSphere трябва да се използват само от лекари, обучени за процедурите на васкуларна емболизация. Размерът и количеството на микросферите трябва да се избират внимателно в съответствие с лезията, която ще бъде третирана, и потенциалното наличие на шънтове. Само лекарят може да прецени най-подходящото време за спиране на инжектирането на микросферите HeraSphere.

Не използвайте продукта, ако флаконът, капачката или пликът са повредени.

Само за употреба при един пациент - Съдържанието се доставя стерилно

- В никакви случаи да не се използва повторно, да не се обработва повторно или стерилизира повторно съдържанието на флакон, който е бил отворен. Повторното използване, повторната обработка или повторната стерилизация може да наруши структурната цялост на изделието и/или да доведе до неизправност, която от своя страна да причини нараняване, заболяване или смърт на пациента. Повторната употреба, повторната обработка или повторната стерилизация може също така да създадат риск от замърсяване на изделието и/или да доведат до инфектиране или кръстосана инфекция на пациенти, включително, но не само, предаване на инфекциозно(и) заболяване(ия) от един пациент на друг. Замърсяването на изделието може да доведе до нараняване, заболяване или смърт на пациента. Всички процедури трябва да се извършват в съответствие с одобрените асептични методи.

Микросферите HeraSphere НЕ ТРЯБВА да се използват в тяхното оригинално сухо състояние.

Те трябва да бъдат реконструирани преди употреба. Микросферите HeraSphere се раздуват във воден разтвор. Размерът на раздуването зависи от йонната концентрация на разтвора. Вижте точка „ПРОЦЕС НА НАДУВАНЕ“.

Микросферите HeraSphere се свиват и могат да бъдат инжектирани лесно през микрокатетри. Въпреки това инжектирането на микросфери HeraSphere преди тяхното пълно надуване може да доведе до неуспех при достигането на желаната цел на емболизацията и възможна емболизация на по-голяма тъканна област.

Забележка: Максималната препоръчителна

концентрация на доксорубицин HCl е 5 mg/ml. Концентрации на доксорубицин HCl над 5 mg/ml значително увеличават вискозитета на разтвора и го затрудняват при обработката на микросферите HeraSphere. Максималната препоръчителна концентрация на иринотекан е 20 mg/ml.

Пациенти с известни алергии към нейонизирани контрастни вещества могат да изискват кортикостероиди преди емболизацията. Оказването на перипроцедурна помощ при пациенти със следните състояния може да изисква допълнителни оценки или предпазни мерки:

- Кървяща диатеза или хиперкоагулативно състояние

- Имунокомпромис

Забележка: Ако зареждате микросфери HeraSphere микросфери с доксорубицин HCl или иринотекан, преди употребата прочетете съответната информация за употреба на лекарството за информацията относно противопоказания, предупреждения, предпазни мерки, възможни усложнения, дозиране и контрол на пациента.

ВЪЗМОЖНИ УСЛОЖНЕНИЯ

Васкуларната емболизация е високорискова процедура. Във всеки момент по време на или след процедурата могат да се получат усложнения, които могат да включват, но не се ограничават до, следните:

- Постемболизационен синдром (като гадене, повръщане, болка, висока температура)
- Умора и загуба на апетит
- Хипертония
- Чернодробни нарушения (включително аномалии при чернодробните ензими и асцит)
- Усложнения, свързани с катетеризацията (напр. хематом в мястото на въвеждане, образуване на съсирек при върха на катетъра и последващо изместване и нервни и/или циркулаторни увреждания, които могат да доведат до увреждане на крака)
- Руптура на съд или лезия и кръвоизлив
- Вазоспазъм
- Реканализация
- Алергична реакция към медикаменти (напр. аналгетични лекарства).
- Алергична реакция към нейонно контрастно вещество или емболичен материал
- Нежелан рефлукс или преминаване на микросферите HeraSphere в нормални артерии в съседство с таргетната лезия или през лезията в други артерии или артериални русла, като вътрешната каротидна артерия, белодробната или коронарната циркулация
- Белодробна емболия поради артериовенозно шънтиране

- Плеврален излив
- Ишемия на нежелано местоположение, включително ишемичен инсулт, ишемичен инфаркт (включително миокарден инфаркт) и тъканна некроза
- Запушване на капилярното русло и тъканно увреждане (холецистит, холангит, панкреатит)
- Парализа в резултат на нетаргетна емболизация или ишемично увреждане от оток на съседна тъкан
- Ослепяване, загуба на слуха и загуба на обонянието
- Реакции към чуждо тяло, изискващи медицинска намеса
- Инфекция, изискваща медицинска намеса (включително абсцес на черния дроб)
- Смърт
- Допълнителна информация се съдържа в раздела „Предупреждения“

ПРОЦЕС НА НАДУВАНЕ

Микросферите НераSphere се надуват по време на реконструиране с NaCl 0,9% воден разтвор и нейонно контрастно вещество. Когато се хидратират в 100% NaCl 0,9% воден разтвор или 50% нейонно контрастно вещество и 50% NaCl 0,9% воден разтвор, микросферите НераSphere се разширяват с около 4 пъти оригиналния си сух диаметър за около 10 минути. Например, микросфери НераSphere с диаметър приблизително 50-100 микрона в сухото си състояние ще се надуват до около 200-400 по време на реконструирането според препоръките по-долу. Поради вътрешно присъщите различия в процеса на надуване някои микросфери НераSphere ще имат незначителни отклонения от тези граници след реконструиране, така че лекарят трябва да е сигурен, че е избрал внимателно размера на микросферите НераSphere в съответствие с размера на таргетните съдове при желаното ниво на запушване във васкулатурата и вида на водния разтвор.

Забележка: За да се надуват по подходящ начин, микросферите НераSphere трябва да се изложат на минимум 10 ml разтвор при доксорубин HCl или физиологичен разтвор и минимум 5 ml при иринотекан. Размерът на надуването при зареждане с доксорубин HCl зависи от количеството на лекарството, с което се зарежда продуктът. Микросферите НераSphere намаляват размера си с около 20%, когато се зареждат с доксорубин HCl спрямо размера при чист NaCl 0,9% воден разтвор и с около 30%, когато се зареждат с иринотекан.

СЪВМЕСТИМОСТ С КАТЕТЪР

Микросферите НераSphere могат да се инжектират с микрокатетри със следните спецификации:

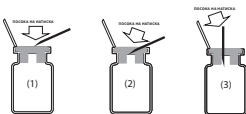
Сухи (µm)	Приблизителен диапазон на размера на реконструирани (µm)	Идентификатор на размер на катетър (инчове)
20-40	80-160	≥0,020
30-60	120-240	≥0,021
50-100	200-400	≥0,021
100-150	400-600	≥0,024
150-200	600-800	≥0,027

ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

Преди позициониране на катетъра микросферите НераSphere трябва да се реконструират съгласно описанията по-долу за ОПЦИЯ 1, ОПЦИЯ 2 или ОПЦИЯ 3.

- Внимателно изберете размера на микросфери НераSphere според размера на таргетните съдове и желаното ниво на запушване във васкулатурата и вида на воден разтвор. Вижте описанието на „ПРОЦЕС НА НАДУВАНЕ“.
- Проверете съвместимостта на микросферите НераSphere с желания размер на катетъра, който ще използвате. Вижте таблицата по-горе.
- Огледайте опаковката, за да се уверите, че не е нарушена. Външната повърхност на флакона е стерилна.
- Съгласно асептична техника, отворете отлепящото се фолио, като започнете от върха, и отлепете фолиото напълно до основата. Внимателно наклонете стерилния флакон върху стерилното поле, като избягвате контакт с предварително запечатаните части.
- Микросферите НераSphere могат да попаднат извън флакона. Ето защо флаконът трябва да се обработва асептично на разстояние от основното стерилно поле.
- За да предотвратите пробиването на гумената запушалка, вкарайте инжекционната игла по следния начин:
 1. Дръжте иглата, така че скосената част да е насочена нагоре и разположете върха диагонално на мястото за вкарване. Притиснете върха към центъра на мястото за вкарване.
 2. Приложете лек натиск върху иглата в обратна посока на скосената част, за да улесните влизането на иглата в мястото на вкарване, докато долната част на иглата вече не се вижда. Внимавайте да не одраскате насочената нагоре повърхност на гумената капачка със задната част на върха на иглата.
 3. Като продължавате да прилагате лек натиск върху иглата в обратна посока на скосената част, бавно вкарайте

иглата вертикално през гумената капачка.



4. След подготовката внимателно огледайте разтворът, за да определите дали има замърсявания от гума. Ако разтворът изглежда замърсен, не го използвайте.

Забележка: Препоръчва се използването на вентилиращи игли/тъпи игли.

МИКРОСФЕРИТЕ HEPASPHERE МОГАТ ДА СЕ ИЗПОЛЗВАТ СЪС ИЛИ БЕЗ ЗАРЕЖДАНЕ НА ДОКСОРУБИЦИН HCl ИЛИ ИРИНОТЕКАН.

ОПЦИЯ 1: ПОДГОТОВКА ЗА ЕМБОЛИЗАЦИЯ БЕЗ ЛЕКАРСТВО (СЛАБА)

Приблизителното време за реконструиране, когато се използват без натоварване с лекарство е 10 min.

- Напълнете спринцовка с 10 ml NaCl 0,9% воден разтвор. Съединете спринцовката с игла с размер на диаметъра 20 или по-голям.
- За да гарантирате правилното реконструиране на микросферите HepaSphere, хванете флакона хоризонтално с върховете на пръстите си и завъртете флакона няколко пъти. По този начин сухото съдържание на флакона ще се премести до страничната стена.

Забележка: Издърпайте само отчупващата се капачка; не сваляйте пресования пръстен или запушалката от флакона.

- Внимателно вкарайте иглата от спринцовката през запушалката на флакона. Продължете да завъртате флакона с върховете на пръстите си и инжектирайте цялото количество (10 ml) вещество за реконструиране във флакона, след това поставете флакона вертикално и внимателно извадете спринцовката с прикрепената игла.

Забележка: Флаконът е херметично затворен. Ако автоматично не започне аспирация от спринцовката във флакона, внимателно аспирирайте ръчно въздух от флакона в спринцовката, преди да инжектирате течността за реконструиране. За по-лесното инжектиране на веществото за реконструиране във флакона могат да се използват подходящите методи за аспирация и/или вентилация, одобрени от здравното заведение. Ако аспирацията на въздух от флакона се извършва преди реконструирането, внимавайте да не извадите сферите от флакона.

- За да гарантирате хомогенното реконструиране на микросферите HepaSphere, внимателно разклатете флакона назад и напред, така че течността да влезе в контакт със запушалката 5-10 пъти.
- Изчакайте минимум 10 минути, за да позволите на микросферите HepaSphere да се реконструират и да се надует докрай.
- Използвайте 30 ml спринцовка и игла с размер 20 или по-голям, за да аспирирате съдържанието от флакона. Завъртете флакона във вертикална позиция, като долната част на флакона е насочена нагоре. Издърпайте иглата назад, така че да е потопена в течността, но да не е оклудирана от запушалката. Внимателно аспирирайте цялото съдържание на флакона в спринцовката.
- Към спринцовката, съдържаща микросферите HepaSphere, трябва да се добавят 10 ml нейонна контрастна среда за визуализация под флуороскопия и суспендиране на микросферите.

Забележка: Ако преди това е бил аспириран въздухът от флакона, внимателното инжектиране на въздух чрез спринцовката, преди да аспирирате съдържанието на флакона, ще гарантира по-лесната аспирация на съдържанието на флакона в спринцовката. Ако не се изтегли цялото съдържание, вкарайте допълнителен обем въздух и повторете процеса на аспирация. Можете да добавите допълнително количество нейонно контрастно вещество или NaCl 0,9% воден разтвор в спринцовката, за да получите по-висока дисперсия на микросферите.

Забележка: След като са реконструирани по описания по-горе начин, микросферите HepaSphere могат да се използват в съчетание с химиотерапевтични агенти като цисплатин, епирубицин, доксорубицин HCl, флуороурацил, иринотекан и митомицин след хидратирането.

От друга страна, относно доставянето на лекарство микросферите HepaSphere са предназначени само за употреба с доксорубицин HCl (вижте по-долу Опция 2) или иринотекан (вижте по-долу Опция 3).

ОПЦИЯ 2: ПОДГОТОВКА ЗА ЕМБОЛИЗАЦИЯ, ЗАРЕДЕНИ С ДОКСАРУБИЦИН HCl

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Липозомни формули на доксорубицин HCl не са подходящи за зареждане на микросфери HepaSphere.

Забележка: Преди употреба оставете течния доксорубицин да стигне до стайна температура.

Леофилизираният доксорубицин HCl трябва да се реконструира в NaCl 0,9% разтвор. Според общите указания зареждането на леофилизиран доксорубицин HCl,

разтворен в NaCl 0,9% разтвор, в микросфери НераSphere ще отнеме един час. Микросферите НераSphere не трябва да се използват, преди да са напълно хидратирани и надути. Кинетиката на зареждане на предварително разтворен доксорубин HCl може да е различна, в зависимост от концентрацията и рН на разтвора.

- Изберете подходящата доза доксорубин HCl за зареждане в микросферите НераSphere.

Забележка: Във всеки флакон 25 mg микросфери НераSphere може да бъде заредена максимална доза доксорубин HCl 75 mg. Разтворете желаната доза лиофилизиран доксорубин HCl в 20 ml NaCl 0,9% разтвор за инжектиране.

НИКОГА НЕ ИЗПОЛЗВАЙТЕ ЧИСТА ВОДА

Забележка: Максималната препоръчителна концентрация на доксорубин HCl е 5 mg/ml. Концентрации на доксорубин HCl над 5 mg/ml значително увеличават вискозитета на разтвора и го затрудняват при обработката на микросферите НераSphere.

- Аспирирайте 20 ml доксорубин HCl разтвор в две отделни спринцовки от 30 ml. Всяка 30 ml спринцовка трябва да съдържа 10 ml доксорубин HCl разтвор.
- Съединете една от 30 ml спринцовки, съдържаща 10 ml доксорубин HCl разтвор, с игла с размер на диаметъра 20 или по-голям.
- За да гарантирате правилното реконструиране на микросферите НераSphere, хванете флакона с микросфери НераSphere хоризонтално с върховете на пръстите си и завъртете флакона няколко пъти. По този начин сухото съдържание на флакона ще се премести до страничната стена.
- Забележка: Издърпайте само отчупващата се капачка; не сваляйте пресования пръстен или запушалката от флакона.
- Внимателно вкарайте иглата в една от 30 ml спринцовки, съдържаща 10 ml доксорубин HCl разтвор, през запушалката на флакона. Продължете да завъртате флакона с върховете на пръстите си и инжектирайте целия 10 ml доксорубин HCl разтвор във флакона.
- Поставете флакона с микросфери НераSphere вертикално. Внимателно извадете спринцовката с прикрепената игла и оставете флакона изправен за 10 минути, за да могат сферите да се хидратират цялостно.
- По време на 10-минутния период на хидратиране разклатете флакона с микросфери НераSphere няколко пъти напред и назад, така че течността да влезе в контакт със сивата запушалка. Повтаряйте този процес през 2-3 минути, за да осигурите хомогенното ресуспендиране на

микросферите НераSphere.

Забележка: Флаконът е херметично затворен. Ако автоматично не започне аспирация от спринцовката във флакона, внимателно аспирирайте ръчно въздух от флакона в спринцовката, преди да инжектирате течността за реконструиране. За по-лесното инжектиране на веществата за реконструиране във флакона могат да се използват подходящите методи за аспирация и/или вентилация, одобрени от здравното заведение. Ако аспирацията на въздух от флакона се извършва преди реконструирането, внимавайте да не извадите сферите от флакона.

- След 10-минутния период на хидратиране прикрепете игла с размер 20 или по-голям към втората 30 ml спринцовка, съдържаща останалите 10 ml доксорубин HCl разтвор, и я вкарайте във флакона с микросфери НераSphere. Аспирирайте съдържанието на флакона с микросфери НераSphere в 30 ml спринцовка, съдържаща останалите 10 ml доксорубин HCl разтвор. Завъртете флакона във вертикална позиция, като долната част на флакона е насочена нагоре. Издърпайте иглата назад, така че да е потопена в течността, но да не е оклудирана от запушалката. Внимателно аспирирайте цялото съдържание на флакона в спринцовката.

Забележка: Ако по стените на флакона все още има прикрепени прекалено много сфери, изплакнете флакона с 2 или 3 ml физиологичен разтвор и аспирирайте отново със спринцовката, съдържаща микросферите НераSphere.

- Преди да извадите иглата от флакона с микросфери НераSphere, докато държите спринцовката вертикално, внимателно издърпайте буталото на спринцовката надолу, за да извадите разтвор, който може да е останал в центъра на иглата.
- Заменете иглата с капачката на спринцовката и разклатете спринцовката напред и назад, за да разпределите съдържанието вътре в спринцовката.
- Изчакайте минимум 60 минути, за да позволите на микросферите НераSphere да се надуят и да се заредят цялостно с доксорубин HCl. По време на 60-минутния период спринцовката трябва да се обръща на всеки 10 - 15 минути, за да се подпомогне разпределянето на лекарството в сферите.
- След 60 минути оставете спринцовката изправена, за да могат сферите да се утаят в долната част, и изчистете супернатанта и го изхвърлете според одобрените в заведението стандарти.
- Добавете минимум 20 ml нейонно контрастно вещество към 30 ml спринцовка, съдържаща заредените с доксорубин HCl микросфери НераSphere, от друга страна, по-големият обем разтвор може да осигури по-добър контрол по време на емболизацията. Внимателно обърнете

спринцовката 2 или 3 пъти и изчакайте 5 минути, докато се постигне хомогенност на разтвора.

Забележка: Преди използване оставете реконструирания разтвор със сфери с доксорубицин да достигне стайна температура.

- Преди всяко инжектиране проверете дали сферите са в суспензията и ако не са, разклатете спринцовката напред и назад, за да разпределите съдържанието вътре в спринцовката.

ОПЦИЯ 3: ПОДГОТОВКА ЗА ЕМБОЛИЗАЦИЯ, ЗАРЕДЕНИ С ИРИНОТЕКАН

Микросферите HeraSphere, заредени с иринотекан, са приложими само при размери 20 - 40 μm , 30 - 60 μm и 50 - 100 μm .

Според общите указания зареждането на иринотекан в микросфери HeraSphere ще отнеме 30 минути. Микросферите HeraSphere не трябва да се използват, преди да са напълно хидратирани и надути.

- Изберете подходящата доза иринотекан разтвор за зареждане в микросфери HeraSphere. Във всеки флакон 25 mg микросфери HeraSphere може да бъде заредена максимална доза иринотекан 100 mg. Обичайно иринотекан разтвор се предлага в концентрация 20 mg/ml.

Забележка: Преди употреба оставете иринотекан да достигне стайна температура.

- Аспирирайте иринотекан в спринцовка, съединена с игла с размер на диаметъра 20 или по-голям.
- За да гарантирате правилното реконструирание на микросферите HeraSphere, хванете флакона с микросфери HeraSphere хоризонтално с върховете на пръстите си и завъртете флакона няколко пъти. По този начин сухото съдържание на флакона ще се премести до страничната стена.

Забележка: Издърпайте само отчупващата се капачка; не сваляйте пресования пръстен или запушалката от флакона.

- Внимателно вкарайте иглата в спринцовката, съдържаща иринотекан разтвор, през запушалката на флакона. Продължете да завъртате флакона с върховете на пръстите си и инжектирайте иринотекан разтвора във флакона.
- Поставете флакона с микросфери HeraSphere вертикално. Внимателно извадете спринцовката с прикрепената игла и оставете флакона изправен за 30 минути, за да могат сферите да се хидратират цялостно.
- През тези 30 минути разклатете флакона с микросфери HeraSphere няколко пъти напред и назад, така че течността да влезе в контакт със сивата запушалка. Повтаряйте този процес през 2-3 минути, за да осигурите хомогенното ресуспендиране на

микросферите HeraSphere.

Забележка: Флаконът е херметично затворен.

Ако автоматично не започне аспирация от спринцовката във флакона, внимателно аспирирайте ръчно въздух от флакона в спринцовката, преди да инжектирате течността за реконструирание. За по-лесното инжектиране на веществата за реконструирание във флакона могат да се използват подходящите методи за аспирация и/или вентилация, одобрени от здравното заведение. Ако аспирацията на въздух от флакона се извършва преди реконструирането, внимавайте да не извадите сферите от флакона.

- След 30-минутния период на хидратирание и зареждане прикрепете игла с размер 20 или по-голям в спринцовка с подходящия размер и я вкарайте във флакона с микросфери HeraSphere. Аспирирайте съдържанието на флакона с микросфери HeraSphere в спринцовката. Завъртете флакона във вертикална позиция, като долната част на флакона е насочена нагоре. Издърпайте иглата назад, така че да е потопена в течността, но да не е оклудирана от запушалката. Внимателно аспирирайте цялото съдържание на флакона в спринцовката.
- Преди да извадите иглата от флакона с микросфери HeraSphere, докато държите спринцовката вертикално, внимателно издърпайте буталото на спринцовката надолу, за да извадите разтвор, който може да е останал в центъра на иглата.
- Заменете иглата с капачката на спринцовката и разклатете спринцовката напред и назад, за да разпределите съдържанието вътре в спринцовката.
- Добавете еднакъв обем нейонно контрастно вещество към спринцовката, съдържаща заредените с иринотекан микросфери HeraSphere, непосредствено преди употребата.

Забележка: Преди използване оставете реконструирания разтвор със сфери с иринотекан да достигне стайна температура.

- По-големият обем нейонно контрастно вещество може да доведе до освобождаването на иринотекан в супернатанта.
- Внимателно обърнете спринцовката 2 или 3 пъти и изчакайте 5 минути, докато се постигне хомогенност на разтвора.
- Преди всяко инжектиране проверете дали микросферите са в суспензията. Ако не са, разклатете спринцовката напред и назад, за да разпръснете съдържанието вътре в спринцовката.
- Не отстранявайте супернатанта.

ИНСТРУКЦИИ ЗА ПОДАВАНЕ

- Внимателно оценете васкуларната мрежа, свързана с таргетната лезия, като използвате изображение с висока резолюция.

Забележка: Преди да започнете емболизация е важно да определите дали има артериовенозни шънтове.

- Като използвате стандартни методи, поставяте катетъра за въвеждането в таргетния съд и върха на катетъра възможно най-близо до целта на емболизацията.
- Използвайте инжекционна спринцовка с размер не по-голям от 3 ml за въвеждането на микросфери НераSphere за лека емболизация, заредени с доксорубицин/иринотекан. Препоръчва се употребата на 1 ml инжекционна спринцовка.
- Аспирирайте сместа с микросфери НераSphere в инжекционната спринцовка.
- Могат да се използват два метода за секвестриране на аликутите с емболите за инжектиране:
- **Опция 1:** Свържете 3-пътен разпределител към спринцовката, съдържаща заредените с доксорубицин/иринотекан/лека емболизация микросфери НераSphere и към инфузионен микрокатетър и използвайте 1 ml спринцовка за инжектиране през отворения порт на 3-пътния разпределител.
- **Опция 2:** Серийни аликути на заредените с доксорубицин/иринотекан/лека емболизация микросфери НераSphere могат да се изтеглят от спринцовката в 1 ml инжекционна спринцовка през 3-посочен разпределител, който не е прикрепен към инфузионния катетър. 1 ml спринцовка, съдържаща всяка от аликутите, може да се прикрепят независимо към инфузионния микрокатетър и да се инжектира.
- Разклатете спринцовката напред и назад, за да поддържате хомогенната суспензия на сместа с микросфери НераSphere.
- Под непрекъснат флуороскопски контрол инжектирайте аликутата с микросфери НераSphere бавно, без натиск, на импулси, за около 1 минута за един ml разтвор с микросфери. Винаги инжектирайте при условия на свободен поток и мониторирайте рефлукса.

Забележка: Рефлуксът на емболични сфери може да възбуди незабавна исхемия на нетаргетни тъкани и съдове.

- Когато са получени стаза на хранящото крале, докато въвеждате заредените с доксорубицин/иринотекан/слаба емболия микросфери НераSphere, изчакайте минимум 5 минути, след което направете селективна ангиограма след изтичането на пълните 5 минути, за да проверите прекратяването на антероградния поток.
- Ако не е настъпило прекратяване на антероградния поток, продължете инфузията под флуорографски контрол, докато се постигне желаната девакуларизация.

- След като е изпълнена инфузията с микросфери НераSphere, извадете катетъра, като поддържате слаба аспирация, за да се избегне изместването на остатъчни микросфери НераSphere, които може все още да са останали в лумена на катетъра. Изхвърлете катетъра след изваждането и не го използвайте повторно.
- Изхвърляйте всеки отворен флакон или неизползвани микросфери НераSphere.

ВНИМАНИЕ

В случай на обструкция на катетър или значимо съпротивление при инфузията по време на инжектирането не опитвайте да промиете катетъра чрез прекомерно налягане, тъй като може да се получи рефлукс на емболичен материал, който ще доведе до нетаргетна емболизация. Извадете катетъра, като прилагате лек натиск, и го изхвърлете.

КОНСЕРВАЦИЯ / СЪХРАНЕНИЕ / ИЗХВЪРЛЯНЕ

- Микросферите НераSphere могат да се съхраняват на сухо, тъмно място в оригиналните флакони и опаковка.
- Да се използва до датата, посочена на етикета.
- Да не се стерилизира повторно
- Когато процедурата на повторно разтваряне е завършена, съхранявайте разтвора с микросфери НераSphere в условия на 2 до 8 °C и го използвайте в рамките на 24 часа, ако не го използвате незабавно. Не съхранявайте микросферите НераSphere след добавяне на контрастно вещество.

Забележка: Микросферите НераSphere, които са били заредени с доксорубицин HCl, когато не са смесени с контрастно вещество и са съхранявани при 2-8 °C, са показали, че са физически и химически стабилни за 15 дни.

- След употреба микросферите НераSphere трябва да се изхвърлят в болничната верига за замърсени отпадъци.

ИНФОРМАЦИЯ ЗА КОНСУЛТАЦИЯ НА ПАЦИЕНТА

- Пациентите трябва да имат ясно разбиране преди емболизацията кой ще осигури грижите им след процедурата и с кого да се свържат в случай на спешност след емболизация.
- Пациентите с емболизация трябва да имат разбиране за потенциалните ползи, рискове и нежелани събития, свързани с емболизацията. По-специално пациентите трябва да разберат, че има шанс техните симптоми да не се подобрят след емболизация.

Размер на сух продукт (µm)	Цветен код (границите на етикета)	Количество микросфери (mg)	Референция
20-40	Сив	25 50	V 125 HS V 150 HS
30-60	Оранжев	25 50	V 225 HS V 250 HS
50-100	Жълт	25 50	V 325 HS V 350 HS
100-150	Син	25 50	V 525 HS V 550 HS
150-200	Червен	25 50	V 725 HS V 750 HS

Забележка: Микросферите HepaSphere 20-40 µm (размер на сух продукт) се предлагат под две имена: Микросфери HepaSphere и микросфери HepaSphere Q2.

ИНФОРМАЦИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

	Производител
	Дата на производство: ГГГГ-ММ-ДД
	Да се използва преди: ГГГГ-ММ-ДД
	Партиден код
	Каталожен номер
	Да не се стерилизира повторно
	Не използвайте, ако опаковката е повредена, и направете справка в инструкциите за употреба
	Да се съхранява далеч от слънчева светлина
	Да се съхранява на сухо място
	За еднократна употреба
	Внимание
	Непирогенно
	Стерилизирано с радиация
	Медицинско изделие
	Уникален идентификатор на изделието
	Система с единична стерилна бариера с предпазна опаковка отвътре
	Прочетете инструкциите за употреба
	Идентификация на пациента
	Медицински център или лекар

	Дата
	Уебсайт с информация за пациента
	Лого на маркировка ЕС - Идентификация на нотифицирания орган: 0459
	Размер на сухите микросфери/размер на хидратираните микросфери

В Европейския съюз всички сериозни инциденти, които са възникнали във връзка с изделието, трябва да се докладват на производителя и на компетентния орган в съответната държава членка.

HepaSphere™

Mikrogömbök

HASZNÁLATI UTASÍTÁS

RENDELTETTÉSSZERŰ HASZNÁLAT

A HepaSphere™ mikrogömbök rendeltetésük szerint vérek embolizációjára szolgálnak.

ALKALMAZÁSI JAVALLATOK

A HepaSphere™ mikrogömbök doxorubicin HCl bejuttatásával vagy anélkül használatosak terápiás vagy operáció előtti eljárásokhoz, a következő folyamatokban:

- Hepatocelluláris karcinóma embolizációja
- Májáttétek embolizációja.

Az irinotecannal megtöltött HepaSphere mikrogömbök javallata a következő:

- Májáttétes végbélrák (mCRC) embolizációja.

LEÍRÁS

A HepaSphere mikrogömbök szabadalmazott technológiákon alapuló embolizációs anyagok családjának részei. A HepaSphere mikrogömbök biokompatibilis, hidrofíli, nem felszívódó, táguló és alkalmazkodó mikrogömbök. A HepaSphere mikrogömbök vizes oldatok hatására megduzzadnak. A HepaSphere mikrogömbök üresen (gyógyszerek nélkül) használhatók, vagy feltölthetők doxorubicin HCl-lel vagy irinotecannal. Többféle méretben kaphatók.

Száraz (µm)	20–40	30–60	50–100	100–150	150–200
----------------	-------	-------	--------	---------	---------

A HepaSphere mikrogömbök 100%-ban polivinil-alkohol-nátrium-akrilátból készülnek.

TÁBLÁZAT: A BEÜLTETHETŐ ESZKÖZ ANYAGAI

Anyag	Expozíció időtartama	Betegexpozíció szintje (egy injekciós üveg esetében)
Polivinil-alkohol-nátrium-akrilát	Hosszú távú (> 30 nap)	25 mg vagy 50 mg

AZ ESZKÖZ CSOMAGOLÁSA

A HepaSphere mikrogömbök egy steril, 10 ml-es, peremes kupakkal ellátott injekciós üvegben vannak, zárt tasakba csomagolva. Tartalma: injekciós üveggént 25 mg vagy 50 mg száraz HepaSphere mikrogömb, amely használat előtt előkészítendő.

KLINIKAI TELJESÍTŐKÉPESSÉG

A HepaSphere mikrogömböket ellenőrzött, célzott embolizációra tervezik.

A HepaSphere mikrogömbök nem felszívódó, hosszú távú implantátumok, amelyek tartós embolizációt biztosítanak. A HepaSphere mikrogömbök alkalmazkodó és tágítható mikrogömbök, amelyek morfológiájukat a célérhez igazítják, és ez lehetővé teszi a véráramlás teljes elzárását. A daganat vérellátásának a megvonása a daganatban nekrozishoz vezet.

A HepaSphere mikrogömbök megtölthetők doxorubicin HCl-lel vagy irinotecannal, és képesek helyileg, az embolizáció helyszínén biztosítani a gyógyszer folyamatos hatóanyag-leadását. Kiemelkedő alkalmazkodóképességének köszönhetően a HepaSphere mikrogömbök optimális érintkezést biztosítanak a mikrogömb felülete és az érfal között, ami lehetővé teszi a gyógyszer diffúzióját a daganatba.

KLINIKAI ELŐNYÖK

A HepaSphere mikrogömbökkel végzett embolizáció minimálisan invazív kezelés, amely a következő esetekben hatásos:

- A betegség progressziójának késleltetése és a túlélés javítása hepatocelluláris karcinómában és májáttétekben szenvedő betegeknél
- A betegség progressziójának késleltetése és a túlélés javítása májáttétes végbélrákban szenvedő betegeknél

Az eszköz aktuális európai A biztonságossági és klinikai teljesítmény összefoglalása (SSCP) című dokumentumának egy példánya az orvostechikai eszközök európai adatbankjában (Eudamed) található, ahol az alapvető UDI-DI azonosítóhoz kapcsolódik. (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>) Alapvető UDI-DI: 088445048755E9.

Ezen felül, az SSCP másolati példánya a következő helyről is letölthető: <https://www.merit.com/sscp/>

MÁGNESESREZONANCIÁS KÉPALKOTÁS

A HepaSphere mikrogömbök akril kopolimerből készülnek, és a mágneses rezonanciás képalkotással (MRI) kompatibilisek.

ELLENJAVALLATOK

- A beteg nem toleráns az érelzáródással járó eljárásokkal szemben
- Az ér anatómiája vagy a véráramlás meggátolja a helyes katéterbehelyezést vagy embolizációs befecskendezést
- Érgörcs előfordulása vagy gyanúja esetén
- Fennálló vagy valószínűleg bekövetkező vérzés esetén
- Súlyos ateromás betegség jelenléte
- A normál területeket az embolizáció során potenciálisan veszélyeztető kollaterális erek jelenléte
- Gyors áramlású arteriovenózus söntök vagy fistulák esetén, melynek lumenális átmérője nagyobb, mint a HepaSphere

- mikrogömbök választott mérete
- Perifériás érellenállás a tápláló artériákkal szemben, mely elzárja a HepaSphere mikrogömbök útját a sebbe
- Ne használja tüdőerekben, koszorúerekben és a központi idegrendszerhez tartozó erekben
- Ismert polivinil-alkohol-nátrium-akrilát érzékenységet esetén

FIGYELMEZTETÉSEK

- A HepaSphere mikrogömbök méretét az arteriovenózus angiográfiás megjelenés vizsgálatát követően kell kiválasztani. A HepaSphere mikrogömbök méretét úgy kell kiválasztani, hogy az megfeleljen a céltápláló ér méretének, és megvédje az utat az artériától az érig.
- Némely HepaSphere mikrogömb enyhén kívül eshet a tartományon, ezért az orvosnak gondosan kell megválasztania a HepaSphere mikrogömbök méretét a célérnek megfelelően, az érben az elzáródás kívánt szintje alapján és az arteriovenózus angiográfiás megjelenés vizsgálata után.
- A nem célzott embolizáció jelentős kockázata miatt különösen vigyázni kell bármely olyan eljárás esetén, amely érinti a koponyán kívüli keringést, beleértve a fejet és a nyakat, és az orvosnak gondosan fel kell mérnie az embolizáció használatának lehetséges előnyeit az eljárás kockázataival és lehetséges szövődeményekkel szemben. A szövődemények közé tartozhat a vakság, a halláscsökkenés, a szaglás elvesztése, a paralízis és a halál.
- Súlyos sugárzás okozta bőrsérülés léphet fel a betegnél a hosszú idejű fluoroszkópiás kitettség, nagy testméretű beteg, ferde röntgenábrázolás, valamint többszörös képalkotó felvételezés vagy radiográfiai felvételek miatt. Tekintse meg a létesítménye klinikai protokollját, hogy biztosítsa a megfelelő dózisu sugárzást minden speciális típusú eljárás esetén.
- A beteg sugárzás miatti sérülése késleltethető. A betegeket fel kell világosítani a lehetséges sugárzás hatásairól, valamint arról, hogy mit keressek a kihez forduljanak, ha megjelennek a tünetek.
- A HepaSphere mikrogömböket a befecskendezéshez TILOS steril vízben előkészíteni. A steril vízben való előkészítés eredménye a nagy kiterjedésű duzzadás, ami nagyon meglehetősen a HepaSphere mikrogömbök befecskendezését vagy meg is akadályozhatja azt.
- Ne készítsen elő a HepaSphere mikrogömböket lipiodollal / ethiodollal.
- Nagyon figyeljen a nem célzott embolizáció jeleire. A befecskendezés alatt körültekintően kísérje figyelemmel a beteg vitális paramétereit, beleértve

- a SaO₂-t (például hipoxia, központi idegrendszeri változások). Mérlegetje az eljárás befejezését, vizsgálja meg a lehetséges elhalasztást, vagy a mikrogömbök méretének növelését, ha a nem célzott embolizációra utaló bármilyen jel megjelenik, vagy a betegnél tünetek jelentkeznek.
- Mérlegetje a mikrogömbök méretének növelését, ha az embolizáció angiográfiás bizonyítéka nem válik gyorsan nyilvánvalóvá a mikrogömbök befecskendezése alatt.

Figyelmeztetés kis mikrogömbök használatával kapcsolatban:

- Gondosan meg kell vizsgálni, hogy megfontolt-e az olyan embolizációs anyagok használata, amelyek átmérője kisebb, mint a képalkotó berendezés felbontási képessége. Az arteriovenózus anasztomózisok, a célterülettől elvezető elágazó erek vagy az embolizáció közben megjelenő, előtte nem látható erek nem célzott embolizációhoz és súlyos szövődeményekhez vezethetnek.
- A 100 mikronnál kisebb mikrogömbök nagyobb eséllyel szüntetik meg a keringést egy disztális szövetben. Az iszkémiás sérülés nagyobb lehetősége ered a kisebb méretű mikrogömbök használatából, és a sérülés következményét az embolizáció előtt meg kell fontolni. A lehetséges következmények közé tartozik a duzzadás, az elhalás, a paralízis, a tályog és/vagy az erősebb posztembolizációs szindróma.
- Az embolizáció utáni duzzadás eredménye lehet a célterülettel szomszédos szövet iszkémiája. Ügyelni kell az iszkémiával szemben nem toleráns, nem célzott szövetek, például idegszövetek elkerülésére.

ÖVINTÉZKEDÉSEK

A HepaSphere mikrogömböket csak olyan szakorvosok használhatják, akik ismerik az érembolizációs eljárásokat. A mikrogömbök méretét és mennyiségét gondosan kell kiválasztani a kezelendő sebnél és az esetleges szövőtmények megfelelően. Csak az orvos döntheti el, mikor a legmegfelelőbb az idő a HepaSphere mikrogömbök befecskendezésének abbahagyására.

Ne használja, ha az injekciós üveg, a kupak vagy a tasak sérültnek tűnik.

Csak egyetlen betegnél használandó – A csomag tartalma steril – Soha ne használja újra, ne dolgozza fel vagy sterilizálja újra a már kinyitott injekciós üveg tartalmát. Az újrafelhasználás, újrafeldolgozás vagy újraszterilizálás veszélyeztetheti az eszköz szerkezeti épségét, és/vagy az eszköz meghibásodásához vezethet, ami a beteg

sérülését, megbetegedését vagy halálát okozhatja. Az újrafelhasználás, újrafeldolgozás vagy újratesterilizálás ezenkívül az eszköz beszennyeződésének kockázatát is előidézheti, és/vagy fertőzéshez, keresztfertőzéshez vezethet a betegnél, egyebek mellett fertőző betegség(ek) egyik betegről a másikra való átvitelével. Az eszköz kontaminációja a beteg sérüléséhez, megbetegedéséhez vagy halálához vezethet. Minden eljárást az elfogadott aszeptikus technikának megfelelően kell végezni.

A HepaSphere mikrogömböket eredeti száraz állapotukban TILOS HASZNÁLNI.

Használat előtt azokat elő kell készíteni.

A HepaSphere mikrogömbök vizes oldatban megduzzadnak. A duzzadás mértéke az oldat ionkoncentrációjától függ. Tekintse át a „VISELKEDÉS DUZZADÁSKOR” c. szakaszt. A HepaSphere mikrogömbök összenyomhatók és mikrokatéteren keresztül könnyen befecskendezhetők. Hogyha azonban a HepaSphere mikrogömböket azelőtt fecskendezzük be, hogy teljesen kitágultak volna, az a kívánt embolizációs cél elérésének sikertelenségét és nagyobb területű szövet embolizációját eredményezheti.

Megjegyzés: A doxorubicin HCl ajánlott maximális koncentrációja 5 mg/ml. A doxorubicin HCl 5 mg/ml

feletti koncentrációja lényegesen megnövelheti az oldat viszkozitását és nehezen kezelhetővé teheti a HepaSphere mikrogömböket. Az irinotecan ajánlott maximális koncentrációja 20 mg/ml.

Olyan betegek esetén, akik ismerten allergiásak a nem ionos kontrasztanyagra, azoknál az embolizáció előtt szükség lehet kortikoszteroidokra. Szükség lehet kiegészítő kiértékelésre és óvintézkedésekre olyan betegek periprocedurális ellátásában, akiknél fennállnak a következő körülmények:

- Vérzésre való hajlam vagy hiperkoagulációs állapot
- Károsodott immunrendszer

Megjegyzés: Ha a HepaSphere mikrogömböket doxorubicin HCl-lel vagy irinotecannal tölti meg, használat előtt tekintse át a megfelelő gyógyszer használati utasításában az ellenjavallatokra, figyelmeztetésekre, óvintézkedésekre, lehetséges szövödményekre, adagolásra és a beteg kezelésére vonatkozó tudnivalókat.

LEHETSÉGES SZÖVÖDMÉNYEK

Az érembolizáció magas kockázatú eljárás. Az eljárás alatt vagy utána bármikor felléphetnek szövödmények, amelyek többek között az alábbiakra terjedhetnek ki:

- Posztembolizációs szindróma (például hányinger, hányás, fájdalom, láz)
- Fáradtság és étvágytalanság
- Magas vérnyomás

- Májrendellenességek vagy -elégtelenség (beleértve a májenzimértékek eltérését és az aszciteszt)
- A katéterezéshez köthető szövödmények (például hematoma a behatolás helyén, rögzépződés a katéter csúcsánál és ennek következtében kimozdulás, valamint ideg- és/vagy keringési sérülések, melyek lábsérüléssel végződhetnek)
- Érmegpattanás vagy sebszakadás és vérzés
- Érgörcs
- Rekanalizáció
- Allergiás reakció gyógyszeres kezelésre (például fájdalomcsillapítók)
- Allergiás reakció a nem ionos kontrasztanyagra vagy embolizációs anyagra
- A HepaSphere mikrogömbök nem kívánt visszafolyása vagy átjutása a célzott sebbel szomszédos normál artériákba vagy a seben keresztül más artériákba vagy artériás vonalakba, például a belső nyaki verőérbe, tüdő- vagy koszorúéri keringésbe
- Tüdőembólia az arteriovenózus söntölés miatt
- Mellkasi folyadékgyülem
- Iszkémia nem kívánt helyen, beleértve az iszkémiás stroke-ot, iszkémiás infarktust (beleértve a miokardiális infarktust) és a szövetelhalást
- A kapilláris ágy elzáródása és szövetkárosodás (epehólyag-gyulladás, epeútglyulladás, hasnyálmirigy-gyulladás)
- Nem célzott embolizációból eredő paralízis vagy szomszédos szövet ödémája miatti iszkémiás sérülés
- Vakság, halláscsökkenés és a szaglás elvesztése
- Idegen testtel szembeni reakciók, melyek orvosi beavatkozást tesznek szükségessé
- Fertőzés, amely orvosi beavatkozást tesz szükségessé (beleértve a májtályogot)
- Halál
- További információt a Figyelmeztetések részben talál

VISELKEDÉS DUZZADÁSKOR

A HepaSphere mikrogömbök megduzzadnak a NaCl 0,9%-os vizes oldatában és nem ionos kontrasztanyagban való előkészítés során. Ha 100%-ban NaCl 0,9%-os vizes oldatával, illetve 50%-ban nem ionos kontraszttal és 50%-ban NaCl 0,9%-os vizes oldatával hidratáljuk, a HepaSphere mikrogömbök körülbelül 10 perc alatt körülbelül 4-szeresre duzzadnak eredeti száraz átmérőjükhöz képest. Például a száraz állapotban körülbelül 50–100 mikron átmérőjű HepaSphere mikrogömbök körülbelül 200–400 mikron méretűre tágulnak az előkészítés során, lásd a lenti javaslatot. A duzzadási folyamat jellemző változatossága miatt az előkészítés után némely HepaSphere mikrogömb enyhén kívül fog esni ezen a tartományon, ezért az orvosnak gondosan kell megválasztania a HepaSphere mikrogömbök

méretét a célérnek megfelelően, az érbeli elzáródás kívánt szintje és a vizes oldat természete alapján.

Megjegyzés: A megfelelő táglás érdekében a HepaSphere mikrogömböket doxorubicin HCl vagy sóoldat esetén minimum 10 ml oldat hatásának vagy irinotecan esetén minimum 5 ml hatásának kell kitenni. Ha doxorubicin HCl-lel van megtöltve, a duzzadás mértéke attól függ, mennyi gyógyszerrel töltjük meg a terméket. A tiszta NaCl 0,9%-os vizes oldatában tapasztalt mérethez képest a HepaSphere mikrogömbök mérete körülbelül 20%-kal csökken, ha doxorubicin HCl-lel töltjük meg, és körülbelül 30%-kal csökken, ha irinotecannal töltjük meg.

KATÉTERKOMPATIBILITÁS

A HepaSphere mikrogömbök a következő jellemzőkkel rendelkező mikrokatéterrel fecskendezhetők be:

Száraz (µm)	Körülbelüli előkészített mérettartomány (µm)	Katéterméret, belső átmérő (hüvelyk)
20–40	80–160	≥ 0,020
30–60	120–240	≥ 0,021
50–100	200–400	≥ 0,021
100–150	400–600	≥ 0,024
150–200	600–800	≥ 0,027

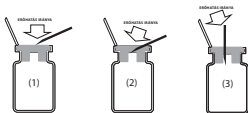
HASZNÁLATI UTASÍTÁS

A katéter elhelyezése előtt a HepaSphere mikrogömböket az 1. LEHETŐSÉG, 2. LEHETŐSÉG vagy 3. LEHETŐSÉG alábbi leírása szerint kell előkészíteni.

- Gondosan válassza ki a HepaSphere mikrogömbök méretét a célérnek megfelelően az érbeli elzáródás kívánt szintje és a vizes oldat természete alapján. Lásd a „VISELKEDÉS DUZZADÁSKOR” leírást.
- Bizonyosodjon meg róla, hogy a HepaSphere mikrogömbök mérete kompatibilis a használni kívánt katéter méretével. Lásd a fenti táblázatot.
- Vizsgálja meg a csomagolást, hogy megbizonyosodjon annak sértetlenségéről. Az injekciós üveg külső felülete steril.
- Az aszeptikus technikának megfelelően, a hegynél kezdődően nyissa ki a lehúzható fóliát, és teljesen húzza vissza a fóliát az alap tartóegységre. Óvatosan billentse le a steril injekciós üveget a steril területre úgy, hogy a korábban lezárt részek egyikéhez se érjen hozzá.
- A HepaSphere mikrogömbök az injekciós üvegen kívül is előfordulhatnak. Ezért az injekciós üveget sterilnek kell kezelni a fő steril környezettől távol.

- A gumidugó kifúrásának megakadályozása érdekében a következő módon szűrje bele a fecskendőt

- Tartsa úgy a tűt, hogy a ferde hegy felfelé álljon, és helyezze a csúcsot a beszúrás helyére átlósan. Nyomja a csúcsot a beszúrás helyének a közepébe.
- Óvatosan fejtsen ki erőt a tűre a ferde hegygel ellentétes irányban, hogy könnyebben beszűrje a tűt a beszúrás helyébe, míg a tű talpérse már nem látható. Vigyázzon, hogy ne kaparja le a gumikupak felfelé néző felületét a tűcsúcs talpával.
- A tűre a ferde hegygel ellentétes irányban gyakorolt, további óvatos erőfeszítéssel lassan szűrje át a tűt függőlegesen a gumikupakon.



- Az előkészítés után óvatosan vizsgálja meg az oldatot, hogy megállapítsa, került-e bele a gumiból szennyező anyag. Ne használja, ha az oldat szennyezettnek tűnik.

Megjegyzés: Szellőző tűske / tompa tűk használata javasolt.

A HEPASPHERE MIKROGÖMBÖK HASZNÁLHATÓK DOXORUBICIN HCl VAGY IRINOTECAN BETÖLTÉSSEL VAGY ANÉLKÜL IS.

1. LEHETŐSÉG: ELŐKÉSZÍTÉS EMBOLIZÁCIÓHOZ GYÓGYSZER NÉLKÜL (ÜRESEN)

Gyógyszer betöltése nélkül a hozzátétőleges előkészítési idő 10 perc.

- Töltsön a fecskendőbe 10 ml NaCl 0,9%-os vizes oldatot. Csatlakoztassa a fecskendőt egy 20 G átmérőjű vagy nagyobb tűhöz.
- A HepaSphere mikrogömbök megfelelő előkészítésének biztosításához az injekciós üveget az ujjai között vízszintesen tartva fogja meg, és többször forgassa meg. Így a száraz összetevők az injekciós üveg oldalfalához kerülnek.

Megjegyzés: Csak a nyitható tetejű kupakot húzza vissza; ne távolítsa el az injekciós üvegről a peremes gyűrűt vagy a dugót.

- Az injekciós üveg dugóján keresztül óvatosan szűrje be a tűt a fecskendőből. Folytassa a fecskendő forgatását az ujjai között, és fecskendezze be az előkészített anyag teljes mennyiségét (10 ml) a fecskendőbe, majd állítsa fel függőlegesen az injekciós üveget, és óvatosan távolítsa el a fecskendőt a csatlakoztatott tűvel együtt.

Megjegyzés: Az injekciós üveg hermetikusan zárt. Ha a felszívás a fecskendőből az injekciós üvegbe nem megy automatikusan végbe, akkor óvatosan kézzel kell levegőt felszívni az injekciós üvegből a fecskendőbe, mielőtt befecskendezné az előkészített folyadékot. A megfelelő felszívási és/vagy légtelenítési technikát az egészségügyi intézmény jóváhagyásának megfelelően használhatja a feloldott közeg injekciós üvegbe való könnyebb befecskendezéséhez. Ha az előkészítés előtt az injekciós üvegből levegőt szív fel, vigyázzon, hogy ne távolítsa el a gömböket az injekciós üvegből.

- A HepaSphere mikrogömbök homogén módon történő előkészítésének biztosításához óvatosan forgassa oda-vissza az injekciós üveget, hogy a folyadék 5–10-szer érintkezzen a dugóval.
- Várjon legalább 10 percet, hogy a HepaSphere mikrogömbök előkészüljenek és teljesen kitáguljanak.
- Használjon 30 ml-es fecskendőt, valamint 20 G vagy annál nagyobb méretű tűt az injekciós üveg tartalmának felszívásához. Fordítsa az injekciós üveget függőleges pozícióba, hogy az injekciós üveg alja felfelé nézzen. Húzza vissza a tűt, hogy bemerüljön a folyadékba, de a dugó ne zárja el. Szívja fel az injekciós üveg teljes tartalmát a fecskendőbe.
- 10 ml nem ionos kontrasztanyagot kell adagolni a HepaSphere mikrogömböket tartalmazó fecskendőbe, hogy láthatóak legyenek fluoroszkópia mellett és a mikrogömbös szuszpenzióban.

Megjegyzés: Ha korábban levegőt szívott fel az injekciós üvegből, az injekciós üveg tartalmának felszívása előtt a levegő óvatos befecskendezése a fecskendővel biztosítja az injekciós üveg tartalmának könnyebb felszívását a fecskendőbe. Ha nem szívta fel a teljes tartalmat, juttasson be további levegőmennyiséget, és ismételje meg a felszívás folyamatát. További nem ionos kontrasztmennyiséget vagy NaCl 0,9%-os vizes oldatot adagolhat a fecskendőbe, hogy jobban szétoszoljanak a mikrogömbök.

Megjegyzés: A fent említett módon előkészített HepaSphere mikrogömböket használhatja kemoterápiás anyagok, például cisplatin, epirubicin, doxorubicin HCl, fluorouracil, irinotecan és mitomycin jelenlétében.

Gyógyszer beadáshoz azonban a HepaSphere mikrogömböket csak doxorubicin HCl-lel (lásd lent a 2. lehetőséget) vagy irinotecannal (lásd lent a 3. lehetőséget) javallott használni.

2. LEHETŐSÉG: ELŐKÉSZÍTÉS EMBOLIZÁCIÓHOZ DOXORUBICIN HCl-LEL VALÓ FELTÖLTÉS MELLETT

VIGYÁZAT! A doxorubicin HCl liposzómás készítményei nem alkalmas a HepaSphere

mikrogömbökbe való töltésre.

Megjegyzés: Használat előtt hagyja, hogy a folyékony doxorubicin hőmérséklete elérje a szobahőmérsékletet.

A liofilizált doxorubicin HCl-t elő kell készíteni 0,9%-os NaCl oldatban. Általános útmutatóként a 0,9%-os NaCl oldatban oldhatóvá tett liofilizált doxorubicin HCl betöltése a HepaSphere mikrogömbökbe egy óráig tart. A HepaSphere mikrogömbök nem használhatók addig, míg teljesen nem hidratáltak és ki nem tágultak. Az előoldott doxorubicin HCl betöltési kinetikája az oldat koncentrációjától és pH-értékétől függően változhat.

- Válassza ki a doxorubicin HCl megfelelő dózisát a HepaSphere mikrogömbökbe való betöltéshez.

Megjegyzés: Legfeljebb 75 mg-os doxorubicin HCl dózis tölthető minden 25 mg mennyiségű HepaSphere mikrogömbhöz. Tegye oldhatóvá a liofilizált doxorubicin HCl kívánt dózisát 20 ml 0,9%-os NaCl injekciós oldatban.

SOSE HASZNÁLJON TISZTA VIZET

Megjegyzés: A doxorubicin HCl ajánlott maximális koncentrációja 5 mg/ml. A doxorubicin HCl 5 mg/ml feletti koncentrációja lényegesen megnövelheti az oldat viszkozitását és nehezen kezelhetővé teheti a HepaSphere mikrogömböket.

- Szívjon fel 20 ml doxorubicin HCl oldatot két különböző 30 ml-es fecskendőbe. Mindegyik 30 ml-es fecskendőnek 10 ml doxorubicin HCl oldatot kell tartalmaznia.
- Csatlakoztasson egy 10 ml doxorubicin HCl oldatot tartalmazó 30 ml-es fecskendőt egy 20 G vagy nagyobb átmérőjű tűhöz.
- A HepaSphere mikrogömbök megfelelő előkészítésének biztosításához a HepaSphere mikrogömböket tartalmazó injekciós üveget az ujjai között vízszintesen tartva fogja meg, és többször forgassa meg. Így a száraz összetevők az injekciós üveg oldalfalához kerülnek.
- Megjegyzés: Csak a nyitható tetejű kupakot húzza vissza; ne távolítsa el az injekciós üvegről a peremes gyűrűt vagy a dugót.
- Óvatosan szűrje be az egyik 10 ml doxorubicin HCl oldatot tartalmazó 30 ml-es fecskendő tűjét az injekciós üveg dugóján keresztül. Folytassa az injekciós üveg forgatását az ujjai között, és fecskendezze a teljes 10 ml doxorubicin HCl oldatot az injekciós üvegbe.
- Állítsa fel függőlegesen a HepaSphere mikrogömbös injekciós üveget. Óvatosan húzza ki a fecskendőt a csatlakoztatott tüvel együtt, és hagyja az injekciós üveget 10 percig állni, hogy a gömbök teljesen hidratálódjanak.
- A 10 perces hidratációs időszak alatt mozgassa a HepaSphere mikrogömböket

tartalmazó injekciós üveget többször előre-hátra, hogy a folyadék érintkezzen a szűrke dugóval. Ismételje meg a folyamatot 2–3 percenként, hogy biztosítsa a HepaSphere mikrogömbök homogén előkészítését.

Megjegyzés: Az injekciós üveg hermetikusan zárt. Ha a felszívás a fecskendőből az injekciós üvegbe nem megy automatikusan végbe, akkor óvatosan kézzel kell levegőt felszívni az injekciós üvegből a fecskendőbe, mielőtt befecskendezné az előkészített folyadékot. Az egészségügyi intézmény által elfogadott helyes aspirációs és/vagy légtelenítési technikát használhatja az előkészített közegnek az injekciós üvegbe történő könnyebb befecskendezéséhez. Ha az előkészítés előtt az injekciós üvegből levegőt szív fel, vigyázzon, hogy ne távolítsa el a gömböket az injekciós üvegből.

- A 10 perces hidratációs időszak után csatlakoztassa a 20 G vagy annál nagyobb átmérőjű tűt a fennmaradó 10 ml doxorubicin HCl oldatot tartalmazó második 30 ml-es fecskendőhöz, és szűrje a HepaSphere mikrogömböket tartalmazó injekciós üvegbe. Szívja fel a HepaSphere mikrogömböket tartalmazó injekciós üveg tartalmát a fennmaradó 10 ml doxorubicin HCl oldatot tartalmazó 30 ml-es fecskendőbe. Fordítsa az injekciós üveget függőleges pozícióba, hogy az injekciós üveg alja felfelé nézzen. Húzza vissza a tűt, hogy bemerüljön a folyadékba, de a dugó ne zárja el. Szívja fel az injekciós üveg teljes tartalmát a fecskendőbe.

Megjegyzés: Ha még mindig túl sok gömb tapadt az injekciós üveg falára, öblítse le az injekciós üveget 2 vagy 3 ml sóoldattal, és szívja fel újra a HepaSphere mikrogömböket tartalmazó fecskendővel.

- Mielőtt eltávolítaná a tűt a HepaSphere mikrogömbös injekciós üvegből, mialatt függőlegesen tartja a fecskendőt, óvatosan húzza le a fecskendő dugattyúját, eltávolítva ezzel a tűben előforduló bármiféle oldatot.
- Cserélje a tűt a fecskendővédő kupakra, és rázza a fecskendőt oda-vissza, hogy eloszlassa a tartalmát a fecskendőn belül.
- Várjon legalább 60 percet, hogy a HepaSphere mikrogömbök feltöltődjenek doxorubicin HCl-lel. A 60 perc alatt a fecskendőt 10–15 percenként fel kell rázni, hogy a gyógyszer eloszlassa a gömbökben optimális legyen.
- 60 perc után hagyja állítva a fecskendőt, hogy a gömbök leülepedjenek, majd tisztítson ki minden felül úszó anyagot, és dobja el az intézmény által jóváhagyott előírásoknak megfelelően.
- Adjon legalább 20 ml nem ionos

kontrasztanyagot a doxorubicin HCl-el töltött HepaSphere mikrogömböket tartalmazó, 30 ml-es fecskendőhöz; bármennyire nagyobb mennyiségű oldat hatására az embolizáció jobban irányítható. Rázza meg a fecskendőt 2 vagy 3 alkalommal, és várjon 5 percet, míg az oldat megfelelően homogénné válik.

Megjegyzés: Használat előtt hagyja, hogy a doxorubicinnel elkészített, gömböket tartalmazó oldat hőmérséklete elérje a szobahőmérsékletet.

- Befecskendezés előtt ellenőrizze, hogy a gömbök a szuszpenzióban vannak, ha nem, rázza a fecskendőt oda-vissza, hogy eloszlassa a tartalmat a fecskendőn belül.

3. LEHETŐSÉG: ELŐKÉSZÍTÉS EMBOLIZÁCIÓHOZ IRINOTECANNAL VALÓ FELTÖLTÉS MELLETT

Az irinotecannal töltött HepaSphere mikrogömbök csak 20–40 µm, 30–60 µm és 50–100 µm méretek esetén alkalmazhatók.

Általános útmutatóként az irinotecan betöltése a HepaSphere mikrogömbökbe 30 percig tart. A HepaSphere mikrogömbök nem használhatók addig, míg teljesen nem hidratáltak és ki nem tágultak.

- Válassza ki az irinotecan oldat megfelelő dózisát, amit a HepaSphere mikrogömbökbe szeretne tölteni. Legfeljebb 100 mg irinotecan tölthető minden 25 mg mennyiségű HepaSphere mikrogömbhöz. Az irinotecan oldat jellemzően 20 mg/ml-es koncentrációban kapható.

Megjegyzés: Használat előtt hagyja, hogy az irinotecan hőmérséklete elérje a szobahőmérsékletet.

- Szívja fel az irinotecant egy 20 G átmérőjű vagy nagyobb tűhöz csatlakoztatott fecskendőbe.
- A HepaSphere mikrogömbök megfelelő előkészítésének biztosításához a HepaSphere mikrogömböket tartalmazó injekciós üveget az ujjai között vízszintesen tartva fogja meg, és többször forgassa meg. Így a száraz összetevők az injekciós üveg oldalfalához kerülnek.

Megjegyzés: Csak a nyitható tetejű kupakot húzza vissza; ne távolítsa el az injekciós üvegről a peremes gyűrűt vagy a dugót.

- Óvatosan szűrje át az irinotecan oldatot tartalmazó fecskendő tűjét az injekciós üveg dugóján. Folytassa az injekciós üveg forgatását az ujjai között, és fecskendezze az irinotecan oldatot az injekciós üvegbe.
- Állítsa fel függőlegesen a HepaSphere mikrogömbös injekciós üveget. Óvatosan húzza ki a fecskendőt a csatlakoztatott tűvel együtt, és hagyja az injekciós üveget 30 percig állni, hogy a gömbök teljesen hidratálódjanak.

- A 30 perc alatt többször rázza meg a HepaSphere mikrogömböket tartalmazó injekciós üveget oda-vissza, hogy a folyadék érintkezzen a szűrke dugóval. Ismételve meg a folyamatot 2–3 percenként, hogy biztosítsa a HepaSphere mikrogömbök homogén előkészítését.

Megjegyzés: Az injekciós üveg hermetikusan zárt. Ha a felszívás a fecskendőből az injekciós üvegbe nem megy automatikusan végbe, akkor óvatosan kézzel kell levegőt felszívni az injekciós üvegből a fecskendőbe, mielőtt befecskendezné az előkészített folyadékot. A megfelelő felszívási és/vagy léglenyelési technikát az egészségügyi intézmény jóváhagyásának megfelelően használhatja a feloldott közeg üvegcsébe való befecskendezéséhez. Ha az előkészítés előtt az injekciós üvegből levegőt szív fel, vigyázzon, hogy ne távolítsa el a gömböket az injekciós üvegből.

- A 30 perces hidratációs és töltési periódus alatt csatlakoztassa a 20 G vagy annál nagyobb átmérőjű tűt a megfelelő méretű fecskendőhöz, és szűrje a HepaSphere mikrogömböket tartalmazó injekciós üvegbe. Szívja fel a HepaSphere mikrogömbös injekciós üveg tartalmát a fecskendőbe. Fordítsa az injekciós üveget függőleges pozícióba, hogy az injekciós üveg alja felfelé nézzen. Húzza vissza a tűt, hogy bemerüljön a folyadékba, de a dugó ne zárja el. Szívja fel az injekciós üveg teljes tartalmát a fecskendőbe.
- Mielőtt eltávolítaná a tűt a HepaSphere mikrogömbös injekciós üvegből, mialatt függőlegesen tartja a fecskendőt, óvatosan húzza le a fecskendő dugattyúját, eltávolítva ezzel a tűben előforduló bármiféle oldatot.
- Cserélje a tűt a fecskendővédő kupakra, és rázza a fecskendőt oda-vissza, hogy eloszlassa a tartalmát a fecskendőn belül.
- Adjon azonos mennyiségű nem ionos kontrasztanyagot az irinotecannal töltött HepaSphere mikrogömböket tartalmazó fecskendő tartalmához közvetlenül a használat előtt.

Megjegyzés: Használat előtt hagyja, hogy a irinotecannal elkészített, gömböket tartalmazó oldat hőmérséklete elérje a szobahőmérsékletet.

- A nagyobb mennyiségű kontrasztanyag hatására az irinotecan kijuthat a felül úszó anyagba.
- Rázza meg a fecskendőt 2 vagy 3 alkalommal, és várjon 5 percet, míg az oldat megfelelően homogéné válik.
- Befecskendezés előtt ellenőrizze, hogy a mikrogömbök a szuszpenzióban vannak-e. Ha nem, rázza a fecskendőt oda-vissza, hogy eloszlassa a tartalmat a fecskendőn belül.
- Ne távolítsa el a felül úszó anyagot.

UTASÍTÁSOK A BEJUTTATÁSHOZ

- Nagy felbontású képalkotó használata segítségével gondosan értékelje ki a célsebhez kapcsolódó érhálózatot.

Megjegyzés: Az embolizáció megkezdése előtt fontos meghatározni, hogy jelen vannak-e arteriovenózus anasztomózis söntök.

- A standard technológiák használatával helyezze el a katétert a célvénen belül, és a katétercsúcs legyen a lehető legközelebb az embolizáció céljához.
 - Használjon egy 3 ml-nél nem nagyobb injekciós fecskendőt az üres vagy doxorubicinnel/irinotecannal töltött HepaSphere mikrogömbök bejuttatásához. 1 ml-es injekciós fecskendő használata ajánlott.
 - Szívja fel a HepaSphere mikrogömbös keveréket az injekciós fecskendőbe.
 - A befecskendezésnél két módszer használható az embolizációs aliquot rész elkülönítésénél:
 - **1. lehetőség:** Csatlakoztassa a 3 utas zárócsapot az üres vagy doxorubicinnel/irinotecannal töltött HepaSphere mikrogömböket tartalmazó fecskendőhöz és az infúziós mikrokatéterhez, és a 3 utas zárócsap nyitott végén keresztül használja az 1 ml-es fecskendőt a befecskendezéshez.
 - **2. lehetőség:** Az üres vagy doxorubicinnel/irinotecannal töltött HepaSphere mikrogömbök sorozatos aliquot részei a fecskendőből az 1 ml-es injekciós fecskendőbe szívhatók a 3 utas zárócsapon keresztül, ami nincs csatlakoztatva az infúziós katéterhez. Az egyes aliquot részeket tartalmazó 1 ml-es fecskendő függetlenül csatlakoztatható az infúziós mikrokatéterhez és befecskendezhető.
 - Rázza a fecskendőt oda-vissza, hogy a HepaSphere mikrogömbös keverék homogén szuszpenzió maradjon.
 - Fluoroszkópos irányítás mellett, lassú, nem erőltetett, lüktető módon fecskendezze a HepaSphere mikrogömbök aliquot részét körülbelül 1 perc / a mikrogömbös oldat ml-je időtartam alatt. Mindig szabad áramlási körülmények között fecskendezze be, és figyelje a visszafolyást.
- Megjegyzés:** Az embolizációs gömbök visszafolyása előidézheti a nem célzott szövetek és véerek azonnali iszkémiáját.
- Ha az üres vagy doxorubicinnel/irinotecannal töltött HepaSphere mikrogömbök bejuttatása során pangás jelentkezik, várjon legalább 5 percet, majd végezzen szelektív angiográfiát a teljes 5 perc várakozási idő letelte után, hogy ellenőrizze az anterográd áramlás megszűnését.
 - Ha az anterográd áramlás nem szűnt meg, folytassa az infúziót fluoroszkópos irányítás mellett, míg el nem éri a kívánt

- devaszkularizációt.
- Miután végzett a HepaSphere mikrogömb infúzióval, távolítsa el a katétert, mialatt kéméletes szívást végez, hogy elkerülje a visszamaradt HepaSphere mikrogömbök kiszabadulását, amelyek még benne lehetnek a katéterben. Eltávolítás után dobja el a katétert, és ne használja újra.
- Minden nyitott injekciós üveget vagy nem használt HepaSphere mikrogömböt dobjon el.

FIGYELEM!

Amennyiben a katéter elzáródik vagy a befecskendezés során jelentős infúziós ellenállást észlel, ne próbálja meg átöblíteni a katétert nagyobb nyomással, mert az embolizációs anyag visszafolyhat, ami nem kívánt embolizációt eredményezhet. Kéméletes szívás és visszaengedés mellett távolítsa el a katétert, majd dobja ki.

MEGŐRZÉS / TÁROLÁS / ÁRTALMATLANÍTÁS

- Tartsa a HepaSphere mikrogömböket szobahőmérsékleten, száraz, sötét helyen az eredeti injekciós üvegben és csomagolásban.
- A címkén jelzett időpontig használja fel.
- Ne sterilizálja újra

- A feloldási eljárás végén tárolja a HepaSphere mikrogömböket 2 és 8 °C között és használja fel 24 órán belül, amennyiben nem használja fel azonnal. Ne tárolja a HepaSphere mikrogömböket, ha már hozzáadta a kontrasztanyagot.

Megjegyzés: A doxorubicin HCl-lel megtöltött HepaSphere mikrogömbökről kimutatták, hogy amennyiben azokat nem keverik össze kontrasztanyaggal, és 2–8 °C-on tárolják, fizikailag és kémiaiilag 15 napig stabilak.

- Használat után a HepaSphere mikrogömböket a kórháznál a szennyezett hulladékokra alkalmazott körfolyamatnak megfelelően kell ártalmatlanítani.

BETEGTANÁCSADÁSSAL KAPCSOLATOS INFORMÁCIÓK

- A betegeknek az embolizáció előtt tisztában kell lenniük azzal, hogy ki fogja biztosítani az eljárás utáni ellátást, és kihez kell fordulniuk az embolizációt követő vészhelyzetekben.
- Az embolizáción áteső betegeknek meg kell érteniük az embolizációval kapcsolatos, lehetséges előnyöket, kockázatokat és nemkívánatos eseményeket. A betegeknek különösen meg kell érteniük, hogy fennáll annak az esélye, hogy tüneteik nem javulnak az embolizációt követően.

Száraz termékek mérete (µm)	Színkód (címkeszegélyek)	Mikrogömbök mennyisége (mg)	Referencia
20–40	Szürke	25 50	V 125 HS V 150 HS
30–60	Narancssárga	25 50	V 225 HS V 250 HS
50–100	Sárga	25 50	V 325 HS V 350 HS
100–150	Kék	25 50	V 525 HS V 550 HS
150–200	Piros	25 50	V 725 HS V 750 HS

Megjegyzés: A 20–40 µm méretű (száraz termék mérete) HepaSphere mikrogömbök két néven kerülnek forgalomba: HepaSphere mikrogömbök és HepaSphere Q2 mikrogömbök.

A CSOMAGOLÁSON TALÁLHATÓ INFORMÁCIÓK

	Gyártó
	Gyártási dátum: ÉÉÉÉ-HH-NN
	Felhasználhatóság dátuma: ÉÉÉÉ-HH-NN
	Tételszám
	Katalógusszám

	Ne sterilizálja újra
	Ne használja, ha a csomagolás sérült, és tanulmányozza a használati utasítást
	Napfénytől védve tárolandó
	Tárolja száraz helyen
	Egyszeri használatra
	Figyelem!
	Nem pirogén
	Besugárással sterilizálva
	Orvostechnikai eszköz
	Egyedi eszközazonosító
	Egyszeres steril zárórendszer, belül védőcsomagolással
	Lásd a használati utasítást
	Betegazonosító
	Egészségügyi központ vagy orvos
	Dátum
	Betegtájékoztató webhely
	EC védjegy logó – Bejelentett szervezet azonosítója: 0459
	Száraz mikrogömbök mérete / Hidratált mikrogömbök mérete

Az Európai Unióban az eszközzel összefüggő minden súlyos váratlan eseményt jelenteni kell a gyártónak, valamint az érintett tagállam illetékes hatóságának.

HeraSphere™

Микросферы

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

НАЗНАЧЕНИЕ

Микросферы HeraSphere™ предназначены для применения при эмболизации кровеносных сосудов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Микросферы HeraSphere™ предназначены для применения с использованием доксорубина гидрохлорида или без него, в лечебных целях или для предоперационной подготовки при проведении следующих процедур:

- эмболизация гепатоцеллюлярной карциномы;
- эмболизация метастазов в печени.

Микросферы HeraSphere, загруженные иринотеканом, показаны для применения при:

- эмболизации метастатического колоректального рака (МКРР) печени.

ОПИСАНИЕ

Микросферы HeraSphere входят в группу эмболизатов, созданных на основе запатентованных технологий. Микросферы HeraSphere — это биологически совместимые, гидрофильные, не рассасывающиеся, расширяемые и конформные микросферы. Микросферы HeraSphere разбухают при воздействии водных растворов. Микросферы HeraSphere могут использоваться без лекарственных препаратов или быть загружены доксорубина гидрохлоридом или иринотеканом. Поставляются в различных размерах.

В сухом виде (мкм)	20–40	30–60	50–100	100–150	150–200
--------------------	-------	-------	--------	---------	---------

Микросферы HeraSphere изготовлены из 100 % сополимера поливинилового спирта и акрилата натрия.

ТАБЛИЦА МАТЕРИАЛОВ ИМПЛАНТИРУЕМОГО УСТРОЙСТВА

Материал	Длительность воздействия	Уровень воздействия на пациента (на один флакон)
Сополимер поливинилового спирта и акрилата натрия	Продолжит. (> 30 сут.)	25 мг или 50 мг

Микросферы HeraSphere содержатся в стерильном флаконе объемом 10 мл с обжимным колпачком, упакованы в герметично закрытый пакет.

Содержимое: 25 мг или 50 мг сухих микросфер HeraSphere в одном флаконе, которые перед использованием подлежат восстановлению.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Микросферы HeraSphere предназначены для управляемой целевой эмболизации. Микросферы HeraSphere представляют собой нерассасывающийся имплант длительного действия, обеспечивающий постоянную эмболизацию. Микросферы HeraSphere — это расширяемые и конформные микросферы, форма которых адаптируется к особенностям целевого сосуда, обеспечивая полную окклюзию кровотока. Отсутствие кровоснабжения приводит к некрозу опухоли. Микросферы HeraSphere могут быть загружены доксорубина гидрохлоридом или иринотеканом и способны медленно высвобождать лекарственное средство локально в месте эмболизации. Благодаря своей высокой конформности микросферы HeraSphere обеспечивают оптимальный контакт между поверхностью микросферы и стенкой сосуда, создавая условия для диффузии лекарственного препарата в опухоль.

КЛИНИЧЕСКАЯ ПОЛЬЗА

Эмболизация при помощи микросфер HeraSphere — это минимально возможная инвазивная терапия, эффективная при использовании в следующих целях:

- Замедление прогрессирования заболевания и улучшение выживаемости пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой и метастазами в печень
- Замедление прогрессирования заболевания и улучшение выживаемости у пациентов с метастазами колоректального рака в печень

Для получения копии актуальной версии Сводного отчета по безопасности и клиническим характеристикам этого устройства для Европы (SSCP) посетите веб-сайт Европейской базы данных медицинских устройств (Eudamed) <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Копия отчета доступна по основному идентификатору UDI-DI. Основной идентификатор UDI-DI: 088445048755E9. Как вариант, копию SSCP можно загрузить с сайта: <https://www.merit.com/sscp/>

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Микросферы HeraSphere изготовлены из акрилового сополимера и совместимы

условиями проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ).

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

- Пациенты с непереносимостью процедур окклюзии сосудов
- Анатомические особенности сосудов или особенности кровотока, препятствующие установке катетера или введению эмболизирующего материала
- Наличие или подозрение на возникновение ангиоспазма
- Наличие или вероятность возникновения кровотечения
- Наличие атероматозного поражения в тяжелой форме
- Наличие сосудистых коллатералей, которые потенциально ставят под угрозу здоровые области во время проведения эмболизации
- Артериовенозные шунты или фистулы с высокой скоростью кровотока с диаметром просвета, превышающим выбранный размер микросфер HeraSphere
- Сосудистое сопротивление, периферическое по отношению к питающим артериям, которое препятствует доставке микросфер HeraSphere к пораженному участку
- Не следует использовать в легочной сосудистой системе, коронарных сосудах и сосудах центральной нервной системы
- Известная чувствительность к сополимеру поливинилового спирта и акрилата натрия

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

- Размер микросфер HeraSphere следует выбирать с учетом ангиографического исследования артерий и вен. Размер микросфер HeraSphere следует выбирать таким образом, чтобы их размер подходил к размеру питающего сосуда и позволял избежать их попадания из артерии в вену.
- Некоторые микросферы HeraSphere могут несколько выходить за пределы диапазона, поэтому врач должен обязательно тщательно выбрать размер микросфер HeraSphere в соответствии с размером целевых сосудов на нужном уровне окклюзии и с учетом картины артериовенозной ангиографии.
- Поскольку неудачная эмболизация может привести к серьезным осложнениям, проводить любые процедуры на внечерепных сосудах в области головы и шеи, следует с особой осторожностью, а также врач должен тщательно взвесить и сопоставить возможный положительный эффект эмболизации с рисками и возможными осложнениями процедуры. К этим осложнениям могут относиться слепота,

потеря слуха и обоняния, паралич и даже смерть.

- В результате длительного рентгеноскопического обследования, у пациентов с большой массой тела, при использовании боковой рентгеновской проекции и при неоднократном получении рентгеновских изображений возможно серьезное радиационное повреждение кожи. Сверяйтесь с клиническим протоколом своего медицинского учреждения, чтобы обеспечить соответствие полученной дозы облучения конкретному типу выполняемой процедуры.
- Развитие лучевого поражения пациента может быть отсроченным. Пациентов следует информировать о возможных пострadiационных эффектах, на что следует обращать внимание и к кому обратиться при появлении симптомов.
- Микросферы HeraSphere ЗАПРЕЩЕНО восстанавливать стерильной водой для инъекций. Восстановление стерильной водой приводит к значительному увеличению их объема, что существенно затрудняет введение микросфер HeraSphere и может сделать инъекцию невозможной.
- Для восстановления микросфер HeraSphere нельзя использовать липидол/этидол.
- Внимательно следите за появлением признаков неточной эмболизации. Во время инъекции внимательно следите за основными показателями состояния организма пациента, в том числе показателем SaO₂ (отслеживая, например, признаки гипоксии, изменений в ЦНС). В случае появления признаков неточной эмболизации или развивающихся симптомов у пациента процедуру следует прекратить и оценить возможность наличия шунтов или необходимость увеличения размера микросфер.
- Если в процессе инъекции микросфер не удастся быстро получить ангиографическое подтверждение эмболизации, следует рассмотреть возможность использовать микросфер большего размера.

Предупреждения относительно использования микросфер малого размера:

- Следует проявлять особую осторожность при использовании эмболизирующих материалов, размер частиц которых меньше разрешающей способности рентгеновского аппарата или томографа. Артериовенозный анастомоз, наличие ответвлений сосудов, ведущих в противоположном целевой зоне направлении, или исходящих сосудов,

не выявленных до эмболизации, может привести к неточной эмболизации и серьезным осложнениям.

- Микросферы размером менее 100 мкм с большей вероятностью прекращают кровообращение в дистальных тканях. Использование микросфер малого размера повышает вероятность ишемического повреждения, поэтому, прежде чем приступить к эмболизации, следует учесть последствия такого повреждения. К таким последствиям можно отнести отек, некроз, паралич, абсцессы и/или сильно выраженный постэмболизационный синдром.
- Постэмболизационный отек может привести к ишемии тканей, прилегающих к целевой зоне. Следует соблюдать осторожность во избежание ишемии нецелевых тканей, не переносящих ее (например, нервной ткани).

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Микросферы HeraSphere могут использовать только врачи-специалисты, обученные проведению процедур эмболизации сосудов. Размер и количество микросфер следует выбирать в соответствии с пораженным участком, который подлежит лечению, и с учетом возможного наличия шунтов. Только квалифицированный врач может определить наиболее подходящее время прекращения инъекции микросфер HeraSphere.

Не используйте микросферы, если флакон, колпачок или пакет повреждены.

Микросферы предназначены для одноразового использования — Содержимое поставляется в стерильном виде

Повторное использование, переработка или повторная стерилизация содержимого вскрытого флакона запрещены. Повторное использование, подготовка к нему или стерилизация могут нарушить структурную целостность устройства и/или привести к отказу устройства, что, в свою очередь, может повлечь за собой травму, заболевание или смерть пациента. Повторное использование, повторная обработка или стерилизация устройства также могут создать опасность его загрязнения и/или привести к инфицированию или перекрестному инфицированию пациента, включая, помимо прочего, передачу инфекционного(-ых) заболевания(-ий) от одного пациента к другому. Загрязнение устройства может повлечь за собой травму, заболевание или смерть пациента. Все процедуры следует выполнять в соответствии с общепринятыми правилами асептики.

Микросферы HeraSphere ЗАПРЕЩЕНО

использовать в первоначальном сухом виде. Перед использованием их следует восстановить.

Микросферы HeraSphere разбухают в водном растворе. Степень разбухания зависит от ионной концентрации раствора. См. раздел «РАЗБУХАНИЕ».

Микросферы HeraSphere эластичны и их можно легко вводить через микрокатетеры. Тем не менее, введение микросфер HeraSphere до того, как они окончательно увеличатся в размере, может привести к неспособности достичь установленной цели эмболизации или эмболизации большей площади тканей.

Примечание. Максимальная рекомендованная концентрация доксорубина гидрохлорида составляет 5 мг/мл. Концентрации доксорубина гидрохлорида выше 5 мг/мл существенно повышают вязкость раствора и затрудняют использование микросфер HeraSphere. Максимальная рекомендованная концентрация иринотекана составляет 20 мг/мл.

Пациентам с установленной аллергией на неионные контрастные препараты перед эмболизацией может потребоваться назначение кортикостероидов. Дополнительное обследование или меры предосторожности в ходе предпроцедурной подготовки могут понадобиться в случае, если пациент страдает следующими заболеваниями:

- геморрагический диатез или склонность к гиперкоагуляции,
- иммунная недостаточность.

Примечание. При загрузке микросфер HeraSphere доксорубина гидрохлоридом или иринотеканом предварительно ознакомьтесь с инструкцией по применению соответствующего препарата для получения информации относительно противопоказаний, предупреждений, мер предосторожности, возможных осложнений, дозировки и ведения пациентов.

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Эмболизация сосудов — это процедура высокого риска. В любой момент проведения процедуры или после ее завершения могут возникнуть осложнения, в том числе, помимо прочего, следующие:

- постэмболизационный синдром (такие симптомы, как тошнота, рвота, боль, лихорадка);
- ощущение усталости и потеря аппетита;
- артериальная гипертензия;
- нарушение работы печени или печеночная недостаточность (включая отклонение от нормы содержания печеночных ферментов и асцит);
- осложнения, связанные с катетеризацией (например, гематома в месте введения,

образование тромба на конце катетера с последующим его отрывом, нарушение иннервации и/или кровотока, что может привести к поражению ноги);

- разрыв сосуда или опухоли и кровоизлияние;
- ангиоспазм;
- реканализация;
- аллергическая реакция на лекарственные препараты (например, анальгетики);
- аллергическая реакция на неионные контрастные препараты или эмболический материал;
- нежелательный обратный ток или попадание микросфер НераSphere в здоровые артерии, прилегающие к целевому поражению, куда нужно доставить микросферы, или проникновение через поражение в другие артерии или артериальные русла, например, во внутреннюю сонную артерию, в легочные и коронарные сосуды;
- эмболия сосудов легких вследствие артериовенозного шунтирования;
- плевральный выпот;
- ишемия сосудов, в том числе ишемический инсульт, ишемический инфаркт (включая инфаркт миокарда), а также некроз тканей;
- окклюзия капиллярного русла и повреждение тканей (холецистит, холангит, панкреатит);
- паралич, вызванный нецелевой эмболизацией или ишемическим повреждением в результате отека прилегающих тканей;
- слепота, потеря слуха и обоняния;
- реакция на чужеродное тело, требующая медицинского вмешательства;
- инфекция, требующая медицинского вмешательства (включая абсцесс печени);
- смерть;
- дополнительная информация содержится в разделе «Предупреждения».

РАЗБУХАНИЕ

Микросферы НераSphere разбухают в процессе восстановления в 0,9 %-ном водном растворе NaCl и неионных контрастных препаратах. При гидратации в чистом 0,9 %-ном водном растворе NaCl или в смеси неионного контрастного препарата и 0,9 %-ного водного раствора NaCl в соотношении 1:1 микросферы НераSphere за 10 минут разбухают примерно в 4 раза по сравнению с диаметром в сухом виде. Например, микросферы НераSphere диаметром приблизительно 50–100 мкм в сухом виде в процессе восстановления увеличиваются в объеме примерно до 200–400 мкм, см. рекомендации ниже. Вследствие неизбежной вариативности

процесса набухания, некоторые микросферы НераSphere могут несколько превысить указанные границы при восстановлении, поэтому врачу следует тщательно выбирать их размер в соответствии с размером целевых сосудов и желаемым уровнем окклюзии сосудистой сети, а также типом водного раствора.

Примечание. Для должного увеличения в размерах микросфер НераSphere минимальный объем раствора доксорубина гидрохлорида или физиологического раствора должен составлять 10 мл, а раствора иринотекана — 5 мл. Степень разбухания при загрузке доксорубина гидрохлоридом зависит от количества препарата, которым загружается изделие. При загрузке доксорубина гидрохлоридом диаметр микросфер НераSphere меньше примерно на 20 %, а при загрузке иринотеканом — на 30 % по сравнению с диаметром при восстановлении в чистом 0,9 %-ном водном растворе NaCl.

СОВМЕСТИМОСТЬ С КАТЕТЕРОМ

Микросферы НераSphere можно вводить с помощью микрокатетеров, имеющих следующие характеристики:

В сухом виде (мкм)	Приблизительный диапазон размеров в восстановленном виде (мкм)	Размер катетера, внутр. диаметр (дюймы)
20–40	80–160	≥ 0,020
30–60	120–240	≥ 0,021
50–100	200–400	≥ 0,021
100–150	400–600	≥ 0,024
150–200	600–800	≥ 0,027

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

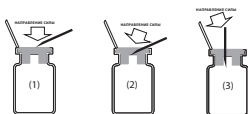
Микросферы НераSphere необходимо восстанавливать в соответствии с приведенными ниже описаниями «ВАРИАНТ 1», «ВАРИАНТ 2» или «ВАРИАНТ 3» до установки катетера.

- Тщательно выбирайте диаметр микросфер НераSphere в соответствии с диаметром целевых сосудов на желаемом уровне окклюзии в сосудистой сети и типом водного раствора. См. описание в разделе «РАЗБУХАНИЕ».
- Убедитесь в том, что размер микросфер НераSphere соответствует диаметру используемого катетера. См. таблицу выше.
- Внимательно осмотрите упаковку, убедитесь в ее целостности. Внешняя

поверхность флакона стерильна.

- Соблюдая правила асептики, вскройте отделяемую прозрачную крышку, начиная с кончика, и снимите пленку до основания. Аккуратно выложите стерильный флакон на стерильное поле, не касаясь частей, ранее находившихся в герметичной упаковке.
- Микросферы HeraSphere могут находиться снаружи флакона. Поэтому манипуляции с флаконом следует проводить в стерильных условиях вдали от основного стерильного поля.
- Для предотвращения попадания частей резиновой пробки в иглу, вводите инъекционную иглу следующим образом:

1. Удерживайте иглу так, чтобы скос иглы был обращен вверх, и разместите кончик по диагонали к месту введения. Нажмите на кончик в центре места введения.
2. Примените силу к игле в обратном направлении относительно скоса иглы, чтобы облегчить введение иглы в месте введения до тех пор, пока основание скоса не перестанет быть видимым. Будьте осторожны, чтобы не поцарапать верхнюю лицевую поверхность резинового колпачка кончиком иглы.
3. Продолжая применять силу к игле в противоположном направлении относительно скоса иглы, медленно введите иглу вертикально через резиновый колпачок.



4. После приготовления тщательно осмотрите раствор, чтобы определить, присутствуют ли какие-либо резиновые примеси. Если раствор окажется загрязненным, не используйте его.

Примечание. Рекомендуется использовать иглу-пробойник с воздуховодом/тупую иглу.

МИКРОСФЕРЫ HERASPHERE МОЖНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ КАК С ДОКСОРУБИЦИНА ГИДРОХЛОРИДОМ, ТАК И БЕЗ НЕГО.

ВАРИАНТ 1: ПОДГОТОВКА К ЭМБОЛИЗАЦИИ БЕЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Время восстановления без загрузки препаратом составляет около 10 минут.

- Наберите в шприц 10 мл 0,9 %-ного водного раствора NaCl. Установите в шприце иглу диаметром 20G или более.

- Чтобы обеспечить полноценное восстановление микросфер HeraSphere, флакон следует взять кончиками пальцев горизонтально и несколько раз повернуть. В результате этих действий сухое содержимое флакона окажется на его боковой стенке.

Примечание. Снимите только откидной колпачок; не снимайте с флакона фиксирующее кольцо или пробку.

- Аккуратно проткните иглой шприца пробку флакона. Продолжая вращать флакон кончиками пальцев, введите в него все количество (10 мл) восстанавливающего раствора, после чего поставьте флакон вертикально и аккуратно извлеките иглу шприца.

Примечание. Флакон герметично закрыт. Если аспирация из шприца во флакон не происходит автоматически, тогда осторожно вручную наберите воздух из флакона в шприц перед введением восстанавливающей жидкости. Чтобы облегчить введение восстанавливающего препарата во флакон, можно использовать соответствующие методы аспирации и/или выпуска воздуха, принятые в медицинском учреждении. Если аспирация воздуха из флакона выполняется до восстановления, следите за тем, чтобы при проведении аспирации не удалить из флакона микросферы.

- Для восстановления однородности содержимого флакона с микросферами HeraSphere встряхните содержимое флакона, чтобы жидкость соприкоснулась с пробкой 5-10 раз.
- Подождите как минимум 10 минут, чтобы микросферы HeraSphere восстановились до полного объема.
- Используя шприц объемом 30 мл и иглу диаметром 20G или более, извлеките содержимое флакона. Переверните флакон вертикально дном вверх. Вытяните иглу настолько, чтобы она была погружена в жидкость, но не соприкасалась с пробкой. Наберите все содержимое флакона в шприц.
- В шприц, содержащий микросферы HeraSphere, следует добавить 10 мл неионного контрастного вещества для визуализации при рентгенографии и суспендирования микросфер.

Примечание. Если из флакона был предварительно откачан воздух, прежде чем набирать его содержимое, аккуратно введите шприцем небольшое количество воздуха во флакон, чтобы облегчить всасывание жидкости в шприц. Если не удалось набрать в шприц все содержимое флакона, введите еще воздух и повторите процесс аспирации. Для улучшения дисперсии микросфер в шприц можно добавить дополнительное количество неионного контрастного препарата или 0,9 %-ного водного раствора NaCl.

Примечание. Микросферы HeraSphere,

восстановленные по описанной выше процедуре, можно использовать в присутствии химиотерапевтических веществ, например: цисплатина, эпирубицина, доксорубицина гидрохлорида, фторурацила, иринотекана и митомицина после гидратации.

Но в качестве транспортного вещества микросферы НераSphere можно использовать только для доставки доксорубицина гидрохлорида (см. вариант 2 ниже) или иринотекана (см. вариант 3 ниже).

ВАРИАНТ 2: ПОДГОТОВКА К ЭМБОЛИЗАЦИИ С ЗАГРУЗКОЙ ДОКСОРУБИЦИНА ГИДРОХЛОРИДОМ

ВНИМАНИЕ! Доксорубицина гидрохлорид липосомного типа не подходит для загрузки микросфер НераSphere.

Примечание. Дождитесь согревания жидкого доксорубицина до комнатной температуры, прежде чем использовать его.

Лиофилизированный доксорубицина гидрохлорид следует восстанавливать в 0,9 %-ном растворе NaCl. Загрузка микросфер НераSphere лиофилизированным доксорубицина гидрохлоридом, растворенным 0,9 %-ном водном растворе NaCl, обычно занимает один час. Микросферы НераSphere нельзя использовать, если они полностью не насыщены раствором и не увеличились в объеме. Кинетика загрузки предварительно растворенного доксорубицина гидрохлорида может варьироваться в зависимости от концентрации и pH раствора.

- Выберите подходящую дозу доксорубицина гидрохлорида для загрузки в микросферы НераSphere.

Примечание. Во флакон с микросферами НераSphere 25 мг можно загрузить максимальную дозу доксорубицина гидрохлорида 75 мг. Растворите нужную дозу лиофилизированного доксорубицина гидрохлорида в 20 мл 0,9 %-ного раствора NaCl для инъекций.

НИКОГДА НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ ЧИСТУЮ ВОДУ

Примечание. Максимальная рекомендованная концентрация доксорубицина гидрохлорида составляет 5 мг/мл. Концентрации доксорубицина гидрохлорида выше 5 мг/мл существенно повышают вязкость раствора и затрудняют использование микросфер НераSphere.

- Наберите 20 мл раствора доксорубицина гидрохлорида в два отдельных шприца объемом 30 мл каждый. Каждый шприц объемом 30 мл должен содержать 10 мл раствора доксорубицина гидрохлорида.

- Вставьте в один из шприцов объемом 30 мл, содержащий 10 мл раствора доксорубицина гидрохлорида, иглу диаметром 20 или больше.
- Чтобы обеспечить полноценное восстановление микросфер НераSphere, флакон с микросферами НераSphere следует взять кончиками пальцев горизонтально и несколько раз повернуть. В результате этих действий сухое содержимое флакона окажется на его боковой стенке.
- Примечание. Снимите только откидной колпачок; не снимайте с флакона фиксирующее кольцо или пробку.
- Аккуратно проткните пробку флакона иглой шприца объемом 30 мл, содержащего 10 мл раствора доксорубицина гидрохлорида. Продолжайте вращать флакон кончиками пальцев, и введите во флакон все количество 10 мл раствора доксорубицина гидрохлорида.
- Поставьте флакон с микросферами НераSphere вертикально. Аккуратно извлеките из флакона иглу шприца и подождите 10 минут, пока микросферы полностью не впитают раствор.
- В течение 10-минутного периода насыщения встряхните флакон с микросферами НераSphere несколько раз, чтобы жидкость внутри соприкоснулась с серой пробкой. Повторяйте это действие каждые 2–3 минуты, чтобы обеспечить однородность восстановления микросфер НераSphere.

Примечание. Флакон герметично закрыт. Если аспирация из шприца во флакон не происходит автоматически, тогда осторожно вручную наберите воздух из флакона в шприц перед введением восстанавливающей жидкости. Чтобы облегчить введение восстанавливающего препарата во флакон, можно использовать соответствующие методы аспирации и/или выпуска воздуха, принятые в медицинском учреждении. Если аспирация воздуха из флакона выполняется до восстановления, следите за тем, чтобы при проведении аспирации не удалить из флакона микросферы.

- По истечении 10-минутного периода насыщения установите иглу диаметром 20G или более во второй шприц емкостью 30 мл, содержащий оставшиеся 10 мл раствора доксорубицина гидрохлорида, и вставьте ее во флакон с микросферами НераSphere. Наберите содержимое флакона с микросферами НераSphere в шприц объемом 30 мл, содержащий оставшиеся 10 мл раствора доксорубицина гидрохлорида. Переверните флакон вертикально дном вверх. Вытяните иглу настолько, чтобы она была погружена в жидкость, но не

соприкасалась с пробкой. Наберите все содержимое флакона в шприц.

Примечание. Если на стенке флакона осталось слишком много микросфер, введите во флакон 2 или 3 мл физиологического раствора для ополаскивания стенок и наберите содержимое флакона в шприц, содержащий микросферы HeraSphere.

- Прежде чем извлечь иглу из флакона с микросферами HeraSphere, удерживая шприц вертикально, аккуратно вытяните его поршень до упора вниз, чтобы удалить остатки раствора в пластиковой части иглы.
- Замените иглу колпачком шприца, а затем встряхните шприц несколько раз для однородного смешивания его содержимого.
- Подождите как минимум 60 минут, чтобы микросферы HeraSphere загрузились доксорубицином гидрохлоридом. На протяжении этих 60 минут шприц следует встряхивать каждые 10–15 минут для оптимизации распределения препарата по микросферам.
- Через 60 минут установите шприц в вертикальном положении и дождитесь, чтобы микросферы осели, после чего извлеките всю надсадочную жидкость и удалите ее в отходы согласно правилам вашего учреждения.
- Добавьте в шприц объемом 30 мл, содержащий микросферы HeraSphere, загруженные доксорубицином гидрохлоридом, не менее 20 мл неионного контрастного препарата. Большой объем может обеспечить лучший контроль во время эмболизации. Встряхните шприц 2–3 раза и подождите 5 минут до образования однородной суспензии.

Примечание. Дождитесь согревания восстановленного раствора микросфер с доксорубицином до комнатной температуры, прежде чем использовать его.

- Перед любой инъекцией проверяйте, находится ли микросферы в суспендированном состоянии, если это не так, встряхните шприц несколько раз, чтобы диспергировать его содержимое.

ВАРИАНТ 3: ПОДГОТОВКА К ЭМБОЛИЗАЦИИ С ЗАГРУЗКОЙ ИРИНОТЕКАНОМ

Загрузка микросфер HeraSphere иринотеканом применима только к размерам 20–40 мкм, 30–60 мкм и 50–100 мкм.

Загрузка микросфер HeraSphere иринотеканом обычно занимает 30 минут. Микросферы HeraSphere нельзя использовать, если они полностью не

насыщены раствором и не увеличились в объеме.

- Выберите подходящую дозу иринотекана для загрузки в микросферы HeraSphere. Во флакон с микросферами HeraSphere 25 мг можно загрузить максимальную дозу иринотекана 100 мг. Раствор иринотекана обычно доступен в концентрации 20 мг/мл.

Примечание. Дождитесь согревания иринотекана до комнатной температуры, прежде чем использовать его.

- Наберите иринотекан в шприц, присоединенный к игле с диаметром 20G или более.
- Чтобы обеспечить полноценное восстановление микросфер HeraSphere, флакон с микросферами HeraSphere следует взять кончиками пальцев горизонтально и несколько раз повернуть. В результате этих действий сухое содержимое флакона окажется на его боковой стенке.

Примечание. Снимите только откидной колпачок; не снимайте с флакона фиксирующее кольцо или пробку.

- Аккуратно проткните пробку флакона иглой шприца, содержащего раствор иринотекана. Продолжайте вращать флакон кончиками пальцев и введите во флакон раствор иринотекана.
- Поставьте флакон с микросферами HeraSphere вертикально. Аккуратно извлеките из флакона иглу шприца и подождите 30 минут, пока микросферы полностью не впитают раствор.
- В течение 30-минутного периода встряхните флакон с микросферами HeraSphere несколько раз, чтобы жидкость внутри соприкоснулась с серой пробкой. Повторяйте это действие каждые 2–3 минуты, чтобы обеспечить однородность восстановления микросфер HeraSphere.

Примечание. Флакон герметично закрыт. Если аспирация из шприца во флакон не происходит автоматически, тогда осторожно вручную наберите воздух из флакона в шприц перед введением восстанавливающей жидкости. Чтобы облегчить введение восстанавливающего препарата во флакон, можно использовать соответствующие методы аспирации и/или выпуска воздуха, принятые в медицинском учреждении. Если аспирация воздуха из флакона выполняется до восстановления, следите за тем, чтобы при проведении аспирации не удалить из флакона микросферы.

- По истечении 30-минутного периода насыщения и загрузки, присоедините иглу диаметром 20G или более к шприцу соответствующего размера и введите ее во флакон с микросферами HeraSphere. Наберите содержимое флакона с

микросферами HeraSphere в шприц. Переверните флакон вертикально дном вверх. Вытяните иглу настолько, чтобы она была погружена в жидкость, но не соприкасалась с пробкой. Наберите все содержимое флакона в шприц.

- Прежде чем извлечь иглу из флакона с микросферами HeraSphere, удерживая шприц вертикально, аккуратно вытяните его поршень до упора вниз, чтобы удалить остатки раствора в пластиковой части иглы.
- Замените иглу колпачком шприца, а затем встряхните шприц несколько раз для однородного смешивания его содержимого.
- Перед использованием добавьте соответствующее количество неионного контрастного препарата в шприц, содержащий микросферы HeraSphere, загруженные иринотеканом.

Примечание. Дождитесь согревания восстановленного раствора микросфер с иринотеканом до комнатной температуры, прежде чем использовать его.

- Большой объем неионного контрастного препарата может привести к высвобождению иринотекана в супернатант.
- Встряхните шприц 2–3 раза и подождите 5 минут до образования однородной суспензии.
- Перед любой инъекцией проверяйте, находится ли микросферы в суспендированном состоянии, если это не так, то встряхните шприц несколько раз, чтобы диспергировать его содержимое.
- Не удаляйте супернатант.

УКАЗАНИЯ ПО ВВЕДЕНИЮ

- Проведите тщательное обследование сосудистой сети целевого пораженного участка, используя методы диагностической визуализации высокого разрешения.

Примечание. До проведения эмболизации важно установить наличие артериовенозных шунтов.

- Используя стандартную технику, введите катетер в целевой сосуд, расположите кончик катетера как можно ближе к цели эмболизации.
- Для доставки микросфер HeraSphere, не содержащих лекарственного препарата, или загруженных доксорубицином/иринотеканом используйте шприц для инъекций объемом не более 3 мл. Рекомендуется использовать шприц объемом 1 мл.
- Наберите смесь микросфер HeraSphere в шприц для инъекций.
- Выделение аликвоты эмболизации для инъекции можно выполнить двумя способами:

- **Вариант 1:** Присоедините с помощью 3-ходового запорного крана инфузионный микрокатетер к шприцу с микросферами HeraSphere, не содержащими лекарственного препарата, или загруженными доксорубицином/иринотеканом, и используйте для инъекции шприц объемом 1 мл через открытый порт 3-ходового запорного крана.

Вариант 2: Последовательные аликвоты микросфер HeraSphere, не содержащих лекарственного препарата или загруженных доксорубицином/иринотеканом, можно набрать из шприца в шприц объемом 1 мл через 3-ходовой запорный кран, не соединенный с инфузионным катетером. Шприц объемом 1 мл, содержащий аликвоту, можно отдельно соединить с инфузионным микрокатетером и использовать для инъекции.

- Несколько раз встряхните шприц, чтобы обеспечить однородность суспензии смеси с микросферами HeraSphere.
- Под непрерывным рентгеноскопическим контролем медленно, аккуратно и постепенно, из расчета 1 минута на 1 мл смеси с микросферами, введите аликвоту микросфер HeraSphere. Всегда проводите инъекцию в условиях свободного потока и следите за появлением признаков обратного тока.

Примечание. Обратный ток эмболизационных микросфер может привести к немедленной ишемии нецелевых тканей и сосудов.

- При возникновении стаза в питающей ножке в процессе доставки микросфер HeraSphere, не содержащих лекарственного препарата или загруженных доксорубицином/иринотеканом подождите как минимум 5 минут, после чего сделайте выборочную ангиограмму и подождите 5 полных минут, чтобы убедиться в прекращении антеградного тока.
- Если антеградный ток не прекратился, продолжайте вливание под рентгеноскопическим контролем до достижения нужного уровня деваскуляризации.
- После завершения вливания микросфер HeraSphere извлеките катетер одновременно с легкой аспирацией, чтобы не выпустить в кровоток микросферы HeraSphere, которые могут находиться в просвете катетера. После удаления катетер следует выбросить, повторное использование катетера запрещено.
- Открытые флаконы и неиспользованные микросферы HeraSphere следует выбросить.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ

Если происходит закупорка катетера или значительное сопротивление вливанию, не пытайтесь протолкнуть его силой, поскольку обратный ток эмболизационного материала может привести к неточной эмболизации. Извлеките катетер, аккуратно продолжая аспирацию, и выбросьте его.

КОНСЕРВАЦИЯ / ХРАНЕНИЕ / УДАЛЕНИЕ В ОТХОДЫ

- Микросферы НераSphere следует хранить при комнатной температуре в сухом темном месте в их оригинальных флаконах.
- Используйте до срока, указанного на этикетках.
- Не стерилизовать повторно
- После завершения процедуры восстановления раствор с микросферами НераSphere следует хранить при температуре от 2 до 8 °C и использовать в течение 24 часов, если препарат не используется немедленно. Хранить микросферы НераSphere после добавления контрастного препарата запрещается.

Примечание. Установлено, что микросферы НераSphere, загруженные доксорубицином гидрохлоридом, не смешанные с контрастным веществом и хранящиеся при температуре 2–8 °C, сохраняют физическую и химическую стабильность в течение 15 дней.

- После использования микросферы НераSphere необходимо удалять в отходы в порядке, установленном для удаления биологически загрязненных отходов в медицинских учреждениях.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

- До начала эмболизации пациенты должны уяснить, кто будет оказывать им помощь и уход после процедуры и к кому обращаться в экстренных случаях после эмболизации.
- Пациенты, поступающие на эмболизацию, должны уяснить потенциальную выгоду, риски и возможные нежелательные последствия в связи с эмболизацией. В частности, пациенты должны понимать, что их симптоматика может и не улучшиться после эмболизации.

Размер изделий в сухом виде (мкм)	Цветовой код (окантовка этикетки)	Количество микросфер (мг)	Кодировка
20–40	Серый	25 50	V 125 HS V 150 HS
30–60	Оранжевый	25 50	V 225 HS V 250 HS
50–100	Желтый	25 50	V 325 HS V 350 HS
100–150	Синий	25 50	V 525 HS V 550 HS
150–200	Красный	25 50	V 725 HS V 750 HS

Примечание. Микросферы НераSphere 20–40 мкм (размер изделия в сухом виде) поставляется на рынок под двумя названиями: Микросферы НераSphere и микросферы НераSphere Q2.

ИНФОРМАЦИЯ НА УПАКОВКЕ

	Изготовитель
	Дата изготовления: ГГГГ-ММ-ДД
	Использовать до: ГГГГ-ММ-ДД
	Номер серии
	Номер по каталогу

	Не стерилизовать повторно
	Не использовать изделие в случае повреждения упаковки; обратитесь к инструкции по применению
	Защищать от воздействия солнечных лучей
	Хранить в сухом месте
	Для однократного использования
	Предостережение
	Апирогенно
	Стерилизация излучением
	Медицинское изделие
	Уникальный идентификатор устройства
	Одинарная барьерная система для стерилизации с защитной упаковкой внутри
	Следуйте инструкции по применению
	Идентификация пациента
	Медицинский центр или врач
	Дата
	Веб-сайт с информацией для пациентов
	Товарный знак ЕС — Код нотифицированного органа: 0459
	Размер сухих микросфер / размер гидратированных микросфер

В странах ЕС о любом серьезном инциденте, произошедшем в связи с использованием изделия, следует ставить в известность изготовителя и уполномоченный орган соответствующего государства-члена.

HepaSphere™

Mikrosfēras

LIETOŠANAS PAMĀCĪBA

PAREDZĒTĀ LIETOŠANA

HepaSphere™ mikrosfēras ir paredzēts izmantot asinsvadu embolizācijai.

LIETOŠANAS INDIKĀCIJAS

HepaSphere™ mikrosfēras ir paredzēts izmantot, veicot vai neveicot doksorubicīna HCl ievadi ārstnieciskiem vai pirmsoperācijas nolūkiem šādu procedūru laikā:

- hepatocelulāras karcinomas embolizācijai;
- metastāžu aknās embolizācijai.

HepaSphere mikrosfēras ar irinotekānu ir indicētas:

- metastātiska kolorektāla vēža (mCRC) aknās embolizācijai.

APRAKSTS

HepaSphere mikrosfēras pieder embolizējošo līdzekļu grupai, kas balstīti uz īpašām tehnoloģijām. HepaSphere mikrosfēras ir bioloģiski saderīgas, hidrofilas, neabsorbējamas, paplašināmas un pielāgojamas. HepaSphere mikrosfēras palielinās ūdens šķīdumu iedarbības rezultātā. HepaSphere mikrosfēras var izmantot ar standarta šķīdumu (bez zālēm) vai uzpildīt ar doksorubicīna HCl vai irinotekānu. Ir pieejamas dažādu izmēru mikrosfēras.

Sausas (µm)	20-40	30-60	50-100	100-150	150-200
----------------	-------	-------	--------	---------	---------

HepaSphere mikrosfēras ir izgatavotas no 100% polivinila spirta-nātrija akrilāta.

IMPLANTĒJAMĀS IERĪCES MATERIĀLU TABULA

Materiāls	Iedarbības ilgums	Iedarbības līmenis pacientam (no vienas pudelītes)
Polivinila spirta-nātrija akrilāts	Ilgttermiņa (> 30 dienas)	25 mg vai 50 mg

IERĪCES IEPAKOJUMS

HepaSphere mikrosfēras atrodas sterilā 10 ml pudelītē ar gofrētu vāciņu, kas ievietota hermētiski noslēgtā maisiņā.
Satur: 25 mg vai 50 mg sausu HepaSphere mikrosfēru katrā pudelītē, kas pirms izmantošanas jāatšķaida.

KLĪNISKĀ VEIKTSPĒJA

HepaSphere mikrosfēras ir paredzētas kontrolētai, mērķetai embolizācijai. HepaSphere mikrosfēras ir neabsorbējamas, ilgtermiņa implants, kas nodrošina pastāvīgu

embolizāciju. HepaSphere mikrosfēras ir pielāgojamas un paplašināmas mikrosfēras, kas savu morfoloģiju piemēro mērķa asinsvadam, pieļaujot pilnīgu asins plūsmas nosprostojumu. Pārtraucot asins piegādi audzējam, notiek audzēja nekroze.

HepaSphere mikrosfēras iespējams uzpildīt ar doksorubicīna HCl vai irinotekānu, un tās var ilgstoši izdalīt medikamentu lokāli embolizācijas vietā. Pateicoties augstajai pielāgojamībai, HepaSphere mikrosfēras nodrošina optimālu kontaktu starp mikrosfēras virsmu un asinsvada sienīņu, ļaujot zālēm iesūkties audzējā.

KLĪNISKIE IEGUVUMI

Embolizācija ar HepaSphere mikrosfērām ir minimāli invazīva ārstēšana, kas ir iedarbīga tālāk minētajos gadījumos:

- slimības progresēšanas aizkavēšana un dzīvildzes uzlabošana pacientiem ar hepatocelulāru karcinomu un metastāzēm aknās;
- slimības progresēšanas aizkavēšana un dzīvildzes uzlabošana pacientiem ar metastātisku kolorektālu vēzi aknās.

Lai iegūtu šīs ierīces pašreizējā Eiropas Ierīces drošuma un klīniskās veikspējas kopsavilkuma (SSCP) kopiju, lūdzu, dodieties uz Eiropas Medicīnisko ierīču datu bāzi (Eudamed), kur tas ir piesaistīts pamata UDI-DI. <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Pamata UDI-DI: 088445048755E9.

SSCP kopiju iespējams arī lejupielādēt vietnē: <https://www.merit.com/sscp/>

MAGNĒTISKĀS REZONANSES ATTĒLVEIDOŠANA

HepaSphere mikrosfēras ir izgatavotas no akrila kopolimēra un ir saderīgas ar magnētiskās rezonanses attēlveidošanu (MRI).

KONTRINDIKĀCIJAS

- Pacienti, kuriem ir asinsvadu nosprostojuma procedūru nepanesamība;
- asinsvadu anatomija vai asiņu plūsma, kas nepieļauj pareizu katetra novietojumu vai emboliskās injekcijas veikšanu;
- vazospazmas vai aizdomas par vazospazmām;
- asiņošana vai tās sākšanās iespēja;
- smagas ateromatozas slimības klātbūtne;
- sānu asinsvadu ceļi, kas embolizācijas laikā var apdraudēt parastos apgabalus;
- lielas plūsmas arteriovenozie šunti vai fistula ar lūmena diametru, kas pārsniedz izvēlēto HepaSphere mikrosfēru lielumu;
- apasiņojošo artēriju perifēro asinsvadu pretestība, kas neļauj HepaSphere mikrosfērām nonākt bojājuma vietā;
- neizmantot plaušu, koronārajos un centrālās nervu sistēmas asinsvadus;
- konstatēts jutīgums pret polivinila spirta-nātrija akrilātu.

BRĪDINĀJUMI

- HepaSphere mikrosfēru izmērs jāizvēlas atbilstoši arteriovenozās angiogrāfijas ainai. HepaSphere mikrosfēru izmērs jāizvēlas tā, lai tas atbilstu mērķa apasiņošanas asinsvada lielumam un novērstu pāreju no artērijas uz vēnu.
- Dažu HepaSphere mikrosfēru lielums var nedaudz atšķirties no noteiktā diapazona, tādēļ ārstam rūpīgi jāizvēlas HepaSphere mikrosfēras atbilstoši mērķa asinsvadu izmēram nepieciešamajā asinsvadu nosprostošanas limenī, kā arī izvērtējot arteriovenozās angiogrāfijas ainu.
- Tā kā neveiksmīgas embolizācijas rezultātā var rasties nopietnas komplikācijas, visu procedūru laikā, kas skar ekstrakraniālo asinsriti, kas ietver galvu un kaklu, jāievēro īpaša piesardzība, turklāt ārstam jāizvērtē embolizācijas iespējamie ieguvumi, salīdzinot tos ar procedūras riskiem un iespējamām komplikācijām. Šīs komplikācijas var ietvert aklumu, dzirdes un ožas zudumu, paralīzi un nāvi.
- Pacientam var rasties smags starojuma izraisīts ādas bojājums ilgu fluoroskopijas ekspozīciju, liela pacienta izmēra, slīpu rentgenstaru projekciju un liela skaita attēlu sēriju ierakstīšanas vai radiogrāfijas rezultātā. Lai katrā konkrētā procedūru veidā tiktu nodrošināta pareizā starojuma deva, skat. savas iestādes klīnisko protokolu.
- Radiācijas bojājuma parādīšanās pacientam var aizkavēties. Pacienti ir jāinformē par iespējamo starojuma iedarbību, par to, kam jāpievērš uzmanība un ar ko jāsasīnās simptomu parādīšanās gadījumā.
- HepaSphere mikrosfēras NEDRĪKST atšķaidīt ar sterilu ūdeni injekcijām. Atšķaidot ar sterilu ūdeni, tās pārmērīgi palielinās, stipri apgrūtinot HepaSphere mikrosfēru injicēšanu vai pat neļaujot to veikt.
- Neatšķaidiet HepaSphere mikrosfēras ar lipīdolu/etioldolu.
- Rūpīgi sekojiet, vai neparādās nepareizi mērķētas embolizācijas pazīmes. Injekcijas laikā uzmanīgi vērojiet pacienta organisma stāvokļa galvenos rādītājus, tostarp SaO₂ (piem., hipoksija, CNS iemaiņas). Ja parādās nepareizi mērķētas embolizācijas pazīmes vai simptomi pacientam, apsveriet procedūras pārtraukšanu, nosakot šuntēšanas iespējas vai palielinot daļiņu izmēru.
- Ja mikrosfēru ievadīšanas laikā ātri neparādās embolizācijas angiogrāfiskie pierādījumi, apsveriet mikrosfēru izmēra palielināšanu.

Brīdinājumi par mazo mikrosfēru izmantošanu:

- Vienmēr rūpīgi jāapsver tādu embolizācijas līdzekļu izmantošana, kuru diametrs

ir mazāks par jūsu attēlveidošanas aprīkojuma izšķirtspēju. Arteriovenozo anastomožu klātbūtne, asinsvadu atzari, kas ved projām no mērķapgabala, vai jaunizveidojušies asinsvadi, kas nebija redzami pirms embolizācijas, var izraisīt nepareizi mērķētu embolizāciju un nopietnas komplikācijas.

- Par 100 mikroniem mazākas mikrosfēras, visticamāk, pārtrauks cirkulāciju uz distālajiem audiem. Mazāku mikrosfēru izmantošana rada lielāku išēmisko bojājumu iespējamību, tādēļ pirms embolizācijas ir jāizsver šādu bojājumu sekas. Iespējamās sekas ir tūska, nekroze, paralīze, abscess un/vai pēcembolizācijas sindroma saasināšanās.
- Pēcembolizācijas tūska var izraisīt išēmiju audos, kas atrodas blakus mērķapgabalam. Ir jāizvairās no išēmiju nepanesošiem audiem, kas nav mērķa audi, piemēram, nervu audiem.

PIESARDZĪBAS PASĀKUMI

HepaSphere mikrosfēras drīkst izmantot tikai specializēti ārsti, kuri ir apmācīti veikt asinsvadu embolizācijas procedūras. Mikrosfēru izmērs un daudzums ir rūpīgi jāizvēlas atbilstoši ārstējamajam bojājumam un iespējamajai šuntū klātbūtnei. Tikai ārsts var izlemt, kurš brīdis ir vispiemērotākais HepaSphere mikrosfēru injicēšanas pārtraukšanai.

Neizmantot, ja pudelīte, vāciņš vai maisiņš izskatās bojāti.

Tikai vienam pacientam – Saturs ir sterils – Atvērtas pudelītes saturu nekādā gadījumā nedrīkst izmantot, apstrādāt vai sterilizēt atkārtoti. Atkārtota lietošana, atkārtota apstrāde vai atkārtota sterilizācija var negatīvi ietekmēt ierīces strukturālo veselumu un/vai izraisīt ierīces darbības atteici, kas savukārt var izraisīt pacienta ievainojumu, slimību vai nāvi. Atkārtota lietošana, atkārtota apstrāde vai atkārtota sterilizācija var radīt arī ierīces piesārņošanas risku un/vai izraisīt pacienta infekciju vai krustenisko infekciju, tostarp (bet ne tikai) pārnest infekcijas slimību(-as) no viena pacienta citam. Ierīces piesārņošanās var izraisīt pacienta traumas, slimību vai nāvi. Visas procedūras ir jāveic atbilstoši pieņemtajai aseptikas metodei.

HepaSphere mikrosfēras NEDRĪKST izmantot sākotnējā sausajā formā.

Pirms lietošanas tās ir jāatšķaida. HepaSphere mikrosfēras palielinās ūdens šķīdumā. Izplešanās apjoms ir atkarīgs no šķīduma jonu koncentrācijas. Skatiet sadaļu „IZPLEŠANĀS”.

HepaSphere mikrosfēras ir saspiežamas, un tās var viegli injicēt caur mikrokatetriem. Tomēr, ja HepaSphere mikrosfēras tiek injicētas, pirms tās ir pilnībā izpletušās, var neizdoties sasniegt

paredzēto embolizācijas mērķi un notikt iespējama lielākas audu platības embolizācija.

Piezīme. Maksimālā ieteicamā dokсорubicīna HCl koncentrācija ir 5 mg/ml. Dokсорubicīna HCl koncentrācija, kas pārsniedz 5 mg/ml, ievērojami palielina šķiduma viskozitāti un apgrūtina darbu ar HepaSphere mikrosfērām. Maksimālā ieteicamā irinotekāna koncentrācija ir 20 mg/ml.

Pacientiem, kuriem ir konstatēta alerģija pret nejonu kontrastvielām, pirms embolizācijas var būt nepieciešami kortikosteroīdi. Papildu izvērtēšana vai piesardzības pasākumi var būt nepieciešami, veicot periprocedurālo aprūpi pacientiem ar šādiem stāvokļiem:

- hemorāģiskā diatēze vai hiperkoagulācijas stāvoklis;
- samazināta imunitāte.

Piezīme. Ja uzpildāt HepaSphere mikrosfēras ar dokсорubicīna HCl vai irinotekānu, skatiet attiecīgo zāļu LI, lai saņemtu informāciju par kontrindikācijām, brīdinājumiem, piesardzības pasākumiem, iespējamām komplikācijām, devām un pacientu pārvaldību pirms izmantošanas.

IESPĒJAMĀS KOMPLIKĀCIJAS

Asinsvadu embolizācija ir augsta riska procedūra. Jebkurā brīdī procedūras laikā vai pēc tās var rasties komplikācijas, kas cita starpā ietver:

- pēcembolizācijas sindromu (piemēram, nelabumu, vemšanu, sāpes, drudzi);
- nogurumu un apetītes zudumu;
- hipertensiju;
- aknu darbības traucējumus vai mazspēju (tostarp aknu enzīmu anomālijas un ascitus);
- ar katetrizāciju saistītas komplikācijas (piemēram, hematomu ievadīšanas vietā, tromba veidošanos katetra galā un sekojošu pārvietošanos, kā arī nervu un/ vai asinsvadu bojājumus, kas var izraisīt kāju traumu);
- asinsvada vai bojājuma plīsumus un asiņošanu;
- vazospazmas;
- rekanalizāciju;
- alerģisku reakciju pret medikamentiem (piemēram, analgētiskajiem līdzekļiem);
- alerģisku reakciju pret nejonu kontrastvielām vai embolizācijas materiālu;
- nevēlamu HepaSphere mikrosfēru atvilkni vai pāreju normālās artērijās, kas atrodas blakus mērķa bojājumam, vai caur bojājumu citās artērijās vai arteriālajos baseinos, piemēram, iekšējā miega artērijā, plaušu vai sirds asinsvados;
- plaušu artēriju emboliju arteriovenozās šuntēšanas dēļ;
- izsvīdumu pleiras dobumā;
- išēmiju nevēlamā vietā, tostarp išēmisko insultu, išēmisko infarktu (tostarp miokarda infarktu) un audu nekrozi;

- kapilāru nosprostošanos un audu bojājumus (kolicistitu, kolangītu, pankreatītu);
- paralīzi, ko izraisījusi nepareizi mērķēta embolizācija, vai išēmisku bojājumu blakus esošo audu tūskas dēļ;
- aklumu, dzirdes un ožas zudumu;
- reakcijas uz svešķermeņiem, kas prasa medicīnisku iejaukšanos;
- infekciju, kam nepieciešama medicīniska iejaukšanās (tostarp aknu abscesu);
- nāvi;
- skat. papildu informāciju sadaļā „Brīdinājumi”.

IZPLEŠANĀS

Atšķaidīšanas laikā ar NaCl 0,9% ūdens šķidrumu un nejonu kontrastvielu HepaSphere mikrosfēras izplešas. Veicot hidratāciju 100% NaCl 0,9% ūdens šķīdumā vai 50% nejonu kontrastvielā un 50% NaCl 0,9% ūdens šķīdumā, aptuveni 10 minūšu laikā HepaSphere mikrosfēras palielinās apmēram četras reizes salīdzinājumā ar to sākotnējo diametru sausā veidā. Piemēram, HepaSphere mikrosfēras, kuru diametrs sausā veidā ir apmēram 50-100 mikroni, atšķaidot, kā tiek rekomendēts tālāk, palielināsies līdz apmēram 200-400 mikroniem. Tā kā izplešanās process pēc savas būtības ir mainīgs, pēc atšķaidīšanas daļa HepaSphere mikrosfēru pārsniegs minēto diapazonu, tāpēc ārstam ir rūpīgi jāizvēlas HepaSphere mikrosfēru izmērs atbilstoši mērķa asinsvadu lielumam vēlamajā asinsvadu nosprostojuma līmenī, kā arī ūdens šķidruma raksturam.

Piezīme. Lai HepaSphere mikrosfēras pareizi izplestos, uz tām jāiedarbojas ar vismaz 10 ml dokсорubicīna HCl šķīduma vai fizioloģiskā šķīduma un vismaz 5 ml irinotekāna. Izplešanās apjoms, uzpildot ar dokсорubicīnu HCl, ir atkarīgs no zāļu daudzuma, ar kuru ir piepildīts produkts. HepaSphere mikrosfēru izmērs samazinās par apmēram 20%, kad tās tiek uzpildītas ar dokсорubicīnu HCl, salīdzinājumā ar izmēru, izmantojot tīru NaCl 0,9% ūdens šķīdumu, un par 30%, kad tās tiek uzpildītas ar irinotekānu.

KATETRU SADERĪBA

HepaSphere mikrosfēras var injicēt, izmantojot mikrokatetrus ar tālāk norādītajiem parametriem:

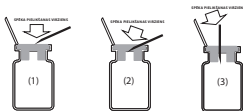
Sausas (µm)	Aptuvenais izmēru diapazons atšķaidītā veidā (µm)	Katetra izmēra ID (collās)
20-40	80-160	≥0,020
30-60	120-240	≥0,021
50-100	200-400	≥0,021
100-150	400-600	≥0,024
150-200	600-800	≥0,027

LIETOŠANAS PAMĀCĪBA

Pirms katetra ievietošanas HepaSphere mikrosfēras ir jāatšķaida, sekojot tālāk sniegtajiem 1. OPCIJAS, 2. OPCIJAS vai 3. OPCIJAS aprakstiem.

- Uzmanīgi izvēlieties HepaSphere mikrosfēru izmēru atbilstoši mērķa asinsvadu lielumam nepieciešamajā asinsvadu nosprostošanas līmenī, kā arī ūdens šķidruma raksturam. Skat. aprakstu sadaļā „IZPLEŠANĀS”.
- Pārliedziniet par HepaSphere mikrosfēru saderību ar paredzētā katetra izmēru. Skat. iepriekš norādīto tabulu.
- Pārbaudiet iepakojumu, lai pārliedzinātus, ka tas nav bojāts. Pudelītes ārējā virsma ir sterila.
- Izmantojot aseptisku tehniku, atveriet noplēšamo plēvi, sākot no uzgaļa, un noplēšiet plēvi pilnībā līdz pamatnei. Uzmanīgi nolieciet sterilo pudelīti sterilajā laukā, izvairoties pieskarties ar kādu no iepriekš noslēgtajām daļām.
- HepaSphere mikrosfēras var atrasties ārpus pudelītes. Tāpēc pudelītei jāveic aseptiska apstrāde ārpus galvenā sterilā lauka.
- Lai nesacaurumotu gumijas aizbāzni, ievadiet injekcijas adatu tā, kā norādīts tālāk

1. Turiet adatu tā, lai slīpums būtu vērsts uz augšu, un novietojiet galu diagonāli pret ievades zonu. Piespiediet galu ievades zonas centram.
2. Izdariet nelielu spiedienu uz adatu slīpumam pretējā virzienā, lai atvieglotu adatas ievadišanu ievades zonā, līdz atveres apakšējā daļa vairs nav redzama. Uzmanieties, lai ar adatas galu nenoskrāpētu gumijas vāciņa augšupvērsto virsmu.
3. Turpinot izdarīt nelielu spiedienu uz adatu slīpumam pretējā virzienā, lēnām ievadiet adatu vertikāli caur gumijas vāciņu.



4. Pēc sagatavošanas rūpīgi apskatiet šķidrumu, lai noteiktu, vai tajā nav gumijas daļiņu. Ja izskatās, ka šķidums ir piesārņots, neizmantojiet to.

Piezīme. Ieteicams izmantot ventilētas smails / strupas adatas.

HEPASPHERE MIKROSFĒRAS VAR IZMANTOT AR DOKSORUBICĪNA HCl VAI IRINOTEKĀNA UZPILDI VAI BEZ TĀS.

1. OPCIJA: SAGATAVOŠANA EMBOLIZĀCIJAI BEZ ZĀLĒM (STANDARTA ŠĶIDUMS)

Aptuvenais atšķaidīšanas laiks, neizmantojot uzpildīšanu ar zālēm, ir 10 minūtes.

- Uzpildiet šļirci ar 10 ml NaCl 0,9% ūdens šķidruma. Pievienojiet šļircei 20. izmēra vai lielāka diametra adatu.
- Lai HepaSphere mikrosfēras tiktu atšķaidītas pareizi, satveriet pudelīti pirkstos horizontāli un vairākas reizes to paripiniet. Tā pudelītes sausais saturs tiks pārvietots uz malām.

Piezīme. Atvelciet tikai paceļamo vāciņu; nenorņemiet no pudelītes gofrēto gredzenu vai aizbāzni.

- Caur pudelītes aizbāzni uzmanīgi ievadiet šļirces adatu. Turpiniet ripināt pudelīti pirkstos un iepildiet tajā visu atšķaidītāvielas apjomu (10 ml), tad novietojiet pudelīti vertikāli un uzmanīgi noņemiet šļirci ar pievienoto adatu.

Piezīme. Pudelīte ir hermētiski slēgta. Ja no šļirces pudelītē automātiski nenotiek aspirācija, pirms atšķaidītāvielas ievadišanas uzmanīgi veiciet manuālu gaisa aspirāciju no pudelītes šļircē. Lai atvieglotu atšķaidītāvielas ievadišanu pudelītē, drīkst izmantot pareizas aspirācijas un/ vai ventilēšanas metodes, ko apstiprinājis veselības aprūpes iestāde. Ja pirms atšķaidīšanas tiek veikta gaisa aspirācija no pudelītes, rīkojieties uzmanīgi, lai no pudelītes netiktu izvadītas sfēras.

- Lai nodrošinātu homogēnu HepaSphere mikrosfēru atšķaidīšanu, pakratiet pudelīti uz priekšu un atpakaļ, lai šķidrums 5-10 reizes saskartos ar aizbāzni.
- Pagaidiet vismaz 10 minūtes, lai HepaSphere mikrosfēras tiktu atšķaidītas un pilnībā izplestos.
- Pudelītes satura aspirācijai izmantojiet 30 ml šļirci un 20. izmēra vai lielāku adatu. Pagrieziet pudelīti vertikāli ar apakšējo daļu uz augšu. Pavelciet adatu atpakaļ tā, lai tā būtu iegremdēta šķidrumā, bet to nenosprostotu aizbāznis. Ievelciet šļircē visu pudelītes saturu.
- Lai veiktu vizualizāciju, izmantojot

fluoroskopiju, šļircei, kas satur HepaSphere mikrosfēras, ir jāpievieno 10 ml nejonu kontrastvielas.

Piezīme. Ja no pudelītes ticis iepriekš izvadīts gaiss, tad saudzīga gaisa ievadīšana, izmantojot šļirci, pirms pudelītes satura aspirācijas atvieglos tā iepildīšanu šļircē. Ja nav izvilks viss saturs, ievadiet papildu gaisa daudzumu un atkārtojiet aspirācijas procesu. Lai labāk izkļiedētu mikrosfēras, šļircē var iepildīt papildu daudzumu nejonu kontrastvielas vai NaCl 0,9% ūdens šķīduma.

Piezīme. HepaSphere mikrosfēras, kas atšķaidītas, kā aprakstīts iepriekš, pēc hidratācijas var izmantot ķīmijterapeitisko vielu, piemēram, cisplatīna, epirubicīna, doksorubicīna HCl, fluorouracila, irinotekāna un mitomicīna, klātbūtnē.

Tomēr, lai pievadītu zāles, HepaSphere mikrosfēras ir paredzētas izmantošanai tikai ar doksorubicīnu HCl (skat. tālāk 2. opciju) vai irinotekānu (skat. tālāk 3. opciju).

2. OPCIJA: SAGATAVOŠANĀS EMBOLIZĀCIJAI, UZPILDOT AR DOKSORUBICĪNA HCl

BRĪDINĀJUMS: Doksorubicīna HCl liposomālie preparāti nav piemēroti iepildīšanai HepaSphere mikrosfērās.

Piezīme. Pirms izmantošanas ļaujiet šķidrajam doksorubicīnam sasniegt istabas temperatūru.

Liofilizēts doksorubicīna HCl ir jāizšķīdina NaCl 0,9% šķīdumā. Parasti liofilizēta doksorubicīna HCl, kas izšķīdināts NaCl 0,9% šķīdumā, iepildīšana HepaSphere mikrosfērās ilgst vienu stundu. HepaSphere mikrosfēras nedrīkst izmantot pirms to pilnīgas hidratācijas un izplešanās. Iepriekš atšķaidīta doksorubicīna HCl uzpildīšanas kinētika var mainīties atkarībā no šķīduma koncentrācijas un pH.

- Izvēlieties piemērotu doksorubicīna HCl devu iepildei HepaSphere mikrosfērās.

Piezīme. Maksimālā doksorubicīna HCl deva, ko var iepildīt 25 mg HepaSphere mikrosfēru, ir 75 mg. Izšķīdiniet vēlamo liofilizētā doksorubicīna HCl devu 20 ml NaCl 0,9% šķīduma injekcijai.

NEKAD NEIZMANTOJIET TĪRU ŪDENI

Piezīme. Maksimālā ieteicamā doksorubicīna HCl koncentrācija ir 5 mg/ml. Doksorubicīna HCl koncentrācija, kas pārsniedz 5 mg/ml, ievērojami palielina šķīduma viskozitāti un apgrūtina darbu ar HepaSphere mikrosfērām.

- Iepildiet 20 ml doksorubicīna HCl šķīduma divās atsevišķās 30 ml šļircēs. Katrai 30 ml šļircei vajadzētu saturēt 10 ml doksorubicīna HCl šķīduma.
- Vienai no 30 ml šļircēm, kas satur 10 ml doksorubicīna HCl šķīduma, pievienojiet 20. izmēra vai lielāku adatu.
- Lai HepaSphere mikrosfēras tiktu

atšķaidītas pareizi, satveriet pudelīti ar HepaSphere mikrosfērām pirkstos horizontāli un vairākas reizes to paripiniet. Tā pudelītes sausais saturs tiks pārvietots uz malām.

- Piezīme. Atvelciet tikai paceļamo vāciņu; nenonemiet no pudelītes gofrēto gredzenu vai aizbāzni.
- Vienas 30 ml šļirces, kurā ir 10 ml doksorubicīna HCl šķīduma, adatu uzmanīgi izvīziet caur pudelītes aizbāzni. Turpiniet ripināt pudelīti pirkstos un ievadiet tajā pilnus 10 ml doksorubicīna HCl šķīduma.
- Novietojiet HepaSphere mikrosfēru pudelīti vertikāli. Uzmanīgi noņemiet šļirci ar pievienoto adatu un atstājiet pudelīti uz 10 minūtēm, lai nodrošinātu pilnīgu sfēru hidratāciju.
- 10 minūšu hidratācijas perioda laikā vairākas reizes pakratiet HepaSphere mikrosfēru pudelīti uz priekšu un atpakaļ, lai šķidrums saskartos ar pelēko aizbāzni. Atkārtojiet šo procesu ik pēc 2-3 minūtēm, lai nodrošinātu viendabīgu HepaSphere mikrosfēru atšķaidīšanu.

Piezīme. Pudelīte ir hermētiski slēgta. Ja no šļirces pudelītē automātiski nenotiek aspirācija, pirms atšķaidītāvielas ievadīšanas uzmanīgi veiciet manuālu gaisa aspirāciju no pudelītes šļircē. Lai atvieglotu atšķaidītāvielas ievadīšanu pudelītē, drīkst izmantot pareizas aspirācijas un/ vai ventilācijas metodes, ko apstiprinājusi veselības aprūpes iestāde. Ja pirms atšķaidīšanas tiek veikta gaisa aspirācija no pudelītes, rīkojieties uzmanīgi, lai no pudelītes netiktu izvadītas sfēras.

- Pēc 10 minūšu ilgā hidratācijas perioda pievienojiet 20. izmēra vai lielāku adatu otrai 30 ml šļircei, kas satur atlikušos 10 ml doksorubicīna HCl šķīduma, un ievadiet to HepaSphere mikrosfēru pudelītē. Ievelciet HepaSphere mikrosfēru pudelītes saturu 30 ml šļircē, kas satur atlikušos 10 ml doksorubicīna HCl šķīduma. Pagrieziet pudelīti vertikāli ar apakšējo daļu uz augšu. Pavelciet adatu atpakaļ tā, lai tā būtu iegremdēta šķīdumā, bet to nenosprostotu aizbāznis. Ievelciet šļircē visu pudelītes saturu.

Piezīme. Ja pudelītes sienai joprojām ir pielipušas pārāk daudzas sfēras, izskalojiet pudelīti ar 2 vai 3 ml fizioloģiskā šķīduma un vēlreiz aspirējiet ar šļirci, kas satur HepaSphere mikrosfēras.

- Pirms adatas izņemšanas no HepaSphere mikrosfēru pudelītes pavelciet šļirces virzuli uzmanīgi uz leju, vienlaicīgi turot šļirci vertikāli, lai izvadītu visu šķīdumu, kas, iespējams, atrodas adatas pamatnē.
- Adatas vietā uzlieciet šļirces vāciņu un pakratiet šļirci uz augšu un leju, lai izkļiedētu tās saturu.
- Pagaidiet vismaz 60 minūtes, lai HepaSphere mikrosfērās tiktu iepildīts doksorubicīna HCl. 60 minūšu laikā šļirci ik

pēc 10-15 minūtēm nepieciešams sakratīt, lai uzlabotu zāļu izplatīšanos sfērās.

- Pēc 60 minūtēm nolieciet šļirci, lai mikrosfēras nosēstos, izvadiet supernatantu un atbrīvojieties no tā atbilstoši apstiprinātajiem iestādes standartiem.
- 30 ml šļircē, kas satur ar doksorubicīna HCl uzpildītas HepaSphere mikrosfēras, iepildiet vismaz 20 ml nejonu kontrastvielas, lai gan lielāks šķiduma daudzums var nodrošināt labāku kontroli embolizācijas laikā. Uzmanīgi pakratiet šļirci 2 vai 3 reizes un nogaidiet 5 minūtes, līdz šķidums ir viendabīgs.

Piezīme. Pirms izmantošanas ļaujiet atšķaidīto sfēru šķidumam ar doksorubicīnu sasniegt istabas temperatūru.

- Pirms jebkādu injekciju veikšanas pārliecinieties, ka sfēras atrodas suspensijā; ja nē, pakratiet šļirci uz priekšu un atpakaļ, lai izkliedētu tās saturu.

3. OPCĪJA: SAGATAVOŠANĀS EMBOLIZĀCIJAI, UZPILDOT AR IRINOTEKĀNU

Uzpildīšana ar irinotekānu ir attiecināma tikai uz 20-40 μm, 30-60 μm un 50-100 μm izmēra HepaSphere mikrosfērām.

Parasti HepaSphere mikrosfēru uzpilde ar irinotekānu aizņem 30 minūtes. HepaSphere mikrosfēras nedrīkst izmantot pirms to pilnīgas hidratācijas un izplešanās.

- Izvēlieties piemērotu irinotekāna šķiduma devu iepildīšanai HepaSphere mikrosfērās. Maksimālā irinotekāna deva, ko var iepildīt 25 mg HepaSphere mikrosfēru, ir 100 mg. Irinotekāna šķidums parasti ir pieejams 20 mg/ml koncentrācijā.

Piezīme. Pirms izmantošanas ļaujiet irinotekānam sasniegt istabas temperatūru.

- Ievietojiet irinotekānu šļircē, kam pievienota 20. izmēra vai lielāka diametra adata.
- Lai HepaSphere mikrosfēras tiktu atšķaidītas pareizi, satveriet pudelīti ar HepaSphere mikrosfērām pirkstos horizontāli un vairākas reizes to paripiniet. Tā pudelītes sausais saturs tiks pārvietots uz malām.

Piezīme. Atvelciet tikai paceļamo vāciņu; nenoņemiet no pudelītes gofrēto gredzenu vai aizbāzni.

- Šļircē, kurā ir irinotekāna šķidums, adatu uzmanīgi izvīziet caur pudelītes aizbāzni. Turpiniet ripināt pudelīti pirkstos un ievadiet tajā irinotekāna šķidumu.
- Novietojiet HepaSphere mikrosfēru pudelīti vertikāli. Uzmanīgi noņemiet šļirci ar pievienoto adatu un atstājiet pudelīti uz 30 minūtēm, lai nodrošinātu pilnīgu sfēru hidratāciju.
- Šo 30 minūšu laikā vairākas reizes pakratiet HepaSphere mikrosfēru pudelīti uz priekšu

un atpakaļ, lai šķidrums saskartos ar pelēko aizbāzni. Atkārtojiet šo procesu ik pēc 2-3 minūtēm, lai nodrošinātu viendabīgu HepaSphere mikrosfēru atšķaidīšanu.

Piezīme. Pudelīte ir hermētiski slēgta. Ja no šļircē pudelītē automātiski nenotiek aspirācija, pirms atšķaidītājielas ievadīšanas uzmanīgi veiciet manuālu gaisa aspirāciju no pudelītes šļircē. Lai atvieglotu atšķaidītājielas ievadīšanu pudelītē, drīkst izmantot pareizas aspirācijas un/vai ventilēšanas metodes, ko apstiprinājusi veselības aprūpes iestāde. Ja pirms atšķaidīšanas tiek veikta gaisa aspirācija no pudelītes, rīkojieties uzmanīgi, lai no pudelītes netiktu izvadītas sfēras.

- Pēc 30 minūšu ilga hidratācijas un uzpildes procesa pievienojiet 20. izmēra vai lielāku adatu atbilstoša lieluma šļircei un ievadiet to HepaSphere mikrosfēru pudelītē. Ievietojiet HepaSphere mikrosfēru pudelītes saturu šļircē. Pagrieziet pudelīti vertikāli ar apakšējo daļu uz augšu. Pavelciet adatu atpakaļ tā, lai tā būtu iegremdēta šķidrumā, bet to nenoņemiet aizbāzni. Ievietojiet šļircē visu pudelītes saturu.
- Pirms adatas izņemšanas no HepaSphere mikrosfēru pudelītes pavelciet šļircē virzuli uzmanīgi uz leju, vienlaicīgi turot šļirci vertikāli, lai izvadītu visu šķidumu, kas, iespējams, atrodas adatas pamatnē.
- Adatas vietā uzlieciet šļircē vāciņu un pakratiet šļirci uz augšu un leju, lai izkliedētu tās saturu.
- Tieši pirms izmantošanas ievadiet šļircē, kas satur ar irinotekānu uzpildītas HepaSphere mikrosfēras, līdzvērtīgu daudzumu nejonu kontrastvielas.

Piezīme. Pirms izmantošanas ļaujiet atšķaidīto sfēru šķidumam ar irinotekānu sasniegt istabas temperatūru.

- Lielāks nejonu kontrastvielas daudzums var izsautēt irinotekāna izdalīšanos supernatantā.
- Uzmanīgi pakratiet šļirci 2 vai 3 reizes un nogaidiet 5 minūtes, līdz šķidums ir viendabīgs.
- Pirms jebkādu injekciju veikšanas pārliecinieties, ka sfēras atrodas suspensijā. Ja nē, pakratiet šļirci uz priekšu un atpakaļ, lai izkliedētu tās saturu.
- Neizvadiet supernatantu.

PIEVADĪŠANAS NORĀDĪJUMI

- Ar augstas izšķirtspējas attēlveidošanas palīdzību uzmanīgi izvērtējiet ar mērķa bojājumu saistīto asinsvadu tīklu.

Piezīme. Pirms embolizācijas sākuma ir svarīgi noteikt arteriovenoza šuntu esamību.

- Izmantojot standarta metodes, ievietojiet pievadīšanas katetru mērķa asinsvadā un katetra galu novietojiet pēc iespējas tuvāk embolizācijas mērķim.
- HepaSphere mikrosfēru, kas uzpildītas ar standarta šķidrumu vai doksorubicīnu/irinotekānu, pievadīšanai izmantojiet

injekcijas šļirci, kas nav lielāka par 3 ml. Ieteicams izmantot 1 ml injekcijas šļirci.

- Aspirējiet HepaSphere mikrosfēru maisījumu injekcijas šļircē.
 - Injekcijai iespējams izmantot divas emboliskās alikvotās daļas nošķiršanas metodes:
 - **1. opcija:** Pievienojiet 3 virzienu noslēgkrānu šļircei, kas satur ar standarta šķidrumu vai doksorubicīnu/irinotekānu uzpildītas HepaSphere mikrosfēras, un savienojiet ar infūzijas mikrokatetru, un izmantojiet 1 ml šļirci injekcijai caur 3 virzienu noslēdzošā krāna atvērto portu.
 - **2. opcija:** HepaSphere mikrosfēru, kas uzpildītas ar doksorubicīnu/irinotekānu/standarta šķidrumu, sērījveida alikvotās daļas no šļircēs var ievilk 1 ml injekcijas šļircē caur 3 virzienu noslēgkrānu, kas nav pievienots infūzijas katetram. 1 ml šļirci, kas satur katru alikvoto daļu, var neatkarīgi pievienot infūzijas mikrokatetram un injicēt.
 - Pakratiet šļirci uz priekšu un atpakaļ, lai uzturētu HepaSphere mikrosfēru maisījuma suspensijas viendabīgumu.
 - Izmantojot nepārtrauktu fluoroskopijas kontroli, lēnām, nepieliekot spēku un ar pulsējošām kustībām ievadiet HepaSphere mikrosfēras ar ātrumu apmēram 1 ml mikrosfēru šķidruma minūtē. Vienmēr ievadiet brīvas plūsmas apstākļos un vērojiet, vai nerodas atvilkis.
- Piezīme.** Embolizācijas sfēru atvilkis var izraisīt tūlītēju ne mērķa audu un asinsvadu išēmiju.
- Ja, pievadot HepaSphere mikrosfēras, kas uzpildītas ar standarta šķidrumu vai doksorubicīnu/irinotekānu, barošanas asinsvadā rodas stāze, nogaidiet vismaz 5 minūtes un pēc 5 pilnām minūtēm veiciet selektīvo angiogrāfiju, lai pārbaudītu antegrādās plūsmas pārtrauci.
 - Ja antegrādā plūsma nav apstājusies, turpiniet infūziju fluoroskopijas kontrolē, līdz sasniegta nepieciešamā devaskularizācija.
 - Kad HepaSphere mikrosfēru infūzija ir pabeigta, izņemiet katetru, uzturot vieglu aspirāciju, lai izvairītos no HepaSphere mikrosfēru pārvietošanas, kas, iespējams, vēl atrodas katetra lūmenā. Pēc izņemšanas

izmetiet katetru un neizmantojiet to atkārtoti.

- Izmetiet visas atvērtās pudelītes vai neizmantotās HepaSphere mikrosfēras.

UZMANĪBU!

Ja nosprostojas katetrs vai injekcijas laikā jūtama nopietna infūzijas pretestība, nemēģiniet atbrīvot katetru ar pārmērīgu spiedienu, jo var notikt emboliskā materiāla atplūde, izraisot neatbilstoši mērķētu embolizāciju. Izmantojot nelielu aspirāciju, izņemiet katetru un izmetiet to.

SAGLABĀŠANA / UZGLABĀŠANA / UTILIZĀCIJA

- HepaSphere mikrosfēras jāuzglabā istabas temperatūrā sausā, tumšā vietā oriģinālajās pudelītēs un iepakojumā.
- Izlietot līdz datumam, kas norādīts uz etiķetes.
- Nesterilizēt atkārtoti
- Kad atšķaidīšana ir pabeigta, uzglabājiet HepaSphere mikrosfēru šķidrumu 2-8 °C temperatūrā un izlietojiet 24 stundu laikā, ja tas netiek izmantots nekavējoties. Neglabāt HepaSphere mikrosfēras pēc kontrastvielas pievienošanas!

Piezīme. Ar doksorubicīna HCl uzpildītas HepaSphere mikrosfēras, kad tās nav sajauktas ar kontrastvielu un kad tiek uzglabātas 2-8 °C temperatūrā, ir uzrādījušas fizisku un ķīmisku stabilitāti 15 dienu garumā.

- Pēc lietošanas HepaSphere mikrosfēras jāizmet slimnīcas piesārņoto atkritumu sistēmā.

INFORMĀCIJA PAR PACIENTU KONSULTĒŠANU

- Pirms embolizācijas pacientiem jābūt skaidrai izpratnei par to, kurš veiks viņu aprūpi pēc procedūras un ar ko sazināties, ja pēc embolizācijas rodas ārkārtas situācija.
- Embolizācijas pacientiem ir jābūt izpratnei par iespējamajiem ieguvumiem, riskiem un nevēlamajiem notikumiem, kas saistīti ar embolizāciju. It īpaši pacientiem ir jāsaprot, ka pastāv iespēja, ka pēc embolizācijas viņu simptomi nemazināsies.

Sausu produktu izmērs (µm)	Krāsas kods (etiķetes malas)	Mikrosfēru daudzums (mg)	Atsauces kods
20-40	Pelēks	25 50	V 125 HS V 150 HS
30-60	Oranžs	25 50	V 225 HS V 250 HS
50-100	Dzeltens	25 50	V 325 HS V 350 HS
100-150	Zils	25 50	V 525 HS V 550 HS

150-200	Sarkans	25 50	V 725 HS V 750 HS
---------	---------	----------	----------------------

Piezīme. HepaSphere 20-40 µm mikrosfēras (sausā produkta izmērs) tiek tirgotas ar diviem nosaukumiem: HepaSphere mikrosfēras un HepaSphere Q2 mikrosfēras.

INFORMĀCIJA UZ IEPAKOJUMA

	Ražotājs
	Izgatavošanas datums: GGGG-MM-DD
	Derīguma termiņš: GGGG-MM-DD
	Sērijas numurs
	Kataloga numurs
	Nesterilizēt atkārtoti
	Neizmantot, ja iepakojums ir bojāts, un skatīt lietošanas pamācību
	Neglabāt saules gaismā
	Glabāt sausā vietā
	Vienreizējai lietošanai
	Uzmanību!
	Apirogēns
	Sterilizēts, izmantojot apstarošanu
	Medicīniska ierīce
	Ierīces unikālais identifikators
	Vienas sterilās barjeras sistēma ar aizsargiepakojumu iekšpusē
	Skatīt lietošanas pamācību
	Pacienta identifikācija
	Veselības aprūpes centrs vai ārsts
	Datums
	Pacientu informācijas tīmekļa vietne
	EC marķējuma logotips - paziņotās struktūras identifikācija: 0459
	Sausu mikrosfēru izmērs / hidratētu mikrosfēru izmērs

Eiropas Savienībā par visiem ar ierīci saistītiem nopietniem negadījumiem ir jāziņo ražotājam un attiecīgās dalībvalsts kompetentajai iestādei.

HepaSphere™

Mikrosferos

NAUDOJIMO INSTRUKCIJOS

NAUDOJIMAS

„HepaSphere™“ mikrosferos skirtos naudoti kraujagyslių embolizacijai.

NAUDOJIMO INDIKACIJOS

„HepaSphere™“ mikrosferos indikuotinos naudoti su doksorubicino HCl arba be jo terapiniams tikslams arba prieš operaciją šių procedūrų metu:

- hepatoceliulinės karcinomos embolizacija,
- metastazių kepenyse embolizacija.

„HepaSphere“ mikrosferos, sumaišytos su irinotekanu, indikuotinos naudoti:

- storosios žarnos vėžio metastazių kepenyse embolizacijai.

APRAŠAS

„HepaSphere“ mikrosferos yra embolizuojančių priemonių grupės, paremtos patentuotomis technologijomis, dalis. „HepaSphere“ mikrosferos yra biologiškai suderinamos, hidrofilinės, nesirezorbuojančios, išbrinkstančios ir prisitaikančios mikrosferos. „HepaSphere“ mikrosferos išbrinksta paveikus jas vandeniniais tirpalais. „HepaSphere“ mikrosferos gali būti naudojamos grynos (be vaistų) arba sumaišytos su doksorubicino HCl ar irinotekanu. Jos gaminamos skirtingų dydžių.

Sausos (µm)	20–40	30–60	50–100	100–150	150–200
----------------	-------	-------	--------	---------	---------

„HepaSphere“ mikrosferos pagamintos iš 100 % poli(vinilalkoholio ir natrio akrilato).

IMPLANTUOJAMOSIOS PRIEMONĖS MEDŽIAGŲ LENTELĖ

Medžiaga	Poveikio trukmė	Poveikio pacientui lygis (vieno buteliuko)
Polivinilalkoholio ir natrio akrilatas	Ilgalaikis (>30 dienų)	25 mg arba 50 mg

PRIEMONĖS PAKUOTĖ

„HepaSphere“ mikrosferos yra steriliame 10 ml talpos buteliuke užspaudžiamu dangteliu, supakuotame sandariame maišelyje. Turinys: buteliuke yra 25 arba 50 mg sausų „HepaSphere“ mikrosferų, kurios prieš naudojimą turi būti atkurtos.

KLINIKINIS VEIKSMINGUMAS

„HepaSphere“ mikrosferos sukurtos kontroliuojamai, tikslinei embolizacijai atlikti.

„HepaSphere“ mikrosferos yra nesirezorbuojantis ilgalaikis implantas, atliekantis nuolatinę embolizaciją. „HepaSphere“ mikrosferos yra prisitaikančios ir išbrinkstančios mikrosferos, kurių forma prisitaiko prie tikslinės kraujagyslės, leisdamą užtikrinti visišką kraujo tėkmės okliuziją. Nutraukus naviką maitinančią kraujo tėkmę įvyksta jo nekrozė.

„HepaSphere“ mikrosferos gali būti sumaišytos su doksorubicino HCl arba irinotekanu ir gali ilgą laiką lokaliai išskirti vaistą embolizacijos vietoje. „HepaSphere“ mikrosferos yra itin prisitaikančios, todėl užtikrina optimalų sąlytį tarp mikrosferos paviršiaus ir kraujagyslės sienelės bei vaisto sklidimą į naviką.

KLINIKINĖ NAUDA

Embolizacija „HepaSphere“ mikrosferomis yra mažai invazinis gydymas, kuris yra veiksmingas:

- stabdant ligos progresavimą ir pagerinant išgyvenamumą pacientams, sergantiems hepatoceliuline karcinoma ir turintiems metastazių kepenyse
- stabdant ligos progresavimą ir pagerinant išgyvenamumą pacientams, turintiems storosios žarnos vėžio metastazių kepenyse.

Šios priemonės Europos saugos ir klinikinio veiksmingumo duomenų santraukos (SSCP) kopiją galite rasti Europos medicinos priemonių duomenų bazėje („Eudamed“), kur ši kopija yra susieta su baziniu UDI-DI numeriu. <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Bazinis UDI-DI numeris: 088445048755E9.

Arba atsiųskite SSCP kopiją iš: <https://www.merit.com/sscp/>

MAGNETINIO REZONANSO TOMOGRAFIJA

„HepaSphere“ mikrosferos pagamintos iš akrilinio kopolimero ir yra suderinamos su magnetinio rezonanso tomografija (MRT).

KONTRAINDIKACIJOS

- Pacientai, netoleruojantys kraujagyslių okliuzijos procedūrų.
- Kraujagyslių anatomija arba kraujo tėkmė, neleidžianti tinkamai įterpti kateterio arba atlikti embolizuojančios medžiagos injekcijos.
- Esamas arba įtariamas kraujagyslių spazmas.
- Esamas arba galintis prisidėti kraujavimas.
- Esama sunki ateromatozinė liga.
- Esančios kolateralinės kraujagyslės, galinčios kelti pavojų normalioms sritims atliekant embolizaciją.
- Didelės tėkmės arterioveniniai šuntai arba fistulės, kurių spindžio skersmuo didesnis, negu pasirinktas „HepaSphere“ mikrosferų dydis.
- Maitinančių arterijų periferinis pasipriešinimas, neleidžiantis „HepaSphere“ mikrosferoms patekti į pažeidimo vietą.

- Nenaudokite plaučių, vainikinėms ir centrinės nervų sistemos kraujagyslėms.
- Žinomas jautrumas polivinilalkoholio ir natrio akrilatui.

ISPĖJIMAI

- „HepaSphere“ mikrosferų dydis turi būti pasirinktas įvertinus arterioveninį angiografijos vaizdą. „HepaSphere“ mikrosferų dydis turi būti pasirinktas, atsižvelgiant į tinkamą taikinį maitinančios kraujagyslės dydį ir siekiant išvengti patekimo iš arterijos į veną.
- Kai kurios „HepaSphere“ mikrosferos gali šiek tiek neatitikti dydžio diapazono, todėl gydytojas turi atidžiai parinkti „HepaSphere“ mikrosferų dydį pagal tikslinių kraujagyslių dydį pageidaujame kraujagyslių okliuzijos lygyje ir įvertinęs arterioveninį angiografijos vaizdą.
- Dėl reikšmingų netikslinės embolizacijos komplikacijų reikia būti itin atsargiems atliekant bet kokias procedūras, susijusias su ekstrakranijine kraujotaka, apimančia galvą ir kaklą. Taip pat gydytojas turi atidžiai įvertinti embolizacijos naudą ir riziką bei galimas procedūros komplikacijas. Šios komplikacijos apima regos, klausos, uoslės praradimą, paralyžių ir mirtį.
- Sunkus spinduliuotės sukeltas odos pažeidimas gali atsirasti pacientams dėl ilgalaikio fluoroskopijos taikymo, apkūniams pacientams, dėl kampinių rentgeno spindulių projekcijų ir dėl daugybinio vaizdų arba radiogramų gavimo. Norėdami užtikrinti tinkamą kiekvienos konkrečios procedūros metu taikomą spinduliuotės dozę, peržiūrėkite savo įstaigos klinikinį protokolą.
- Paciento pažeidimo dėl spinduliuotės pradžia gali būti uždelsta. Pacientai turi būti konsultuojami dėl galimo spinduliuotės poveikio, simptomų ir į ką reiktų kreiptis atsiradus simptomams.
- Norint atlikti injekciją „HepaSphere“ mikrosferų NEGALIMA atkurti steriliame vandenyje. Atkuriant steriliame vandenyje, vyksta didelis brinkimas, dėl kurio būna labai sunku atlikti „HepaSphere“ mikrosferų injekciją arba negalima jos atlikti.
- Neatkurkite „HepaSphere“ mikrosferų lipodoliu arba etiodoliu.
- Atidžiai stebėkite, ar neatsirado netikslinės embolizacijos požymių. Atlikdami injekciją atidžiai stebėkite paciento gyvybines funkcijas, įskaitant SaO₂ (pvz., hipoksiją, CNS pokyčius). Apsvarstykite galimybę nutraukti procedūrą, įvertinti galimą šunto susidarymą arba naudoti didesnes mikrosferas, jeigu atsirado kokių nors netikslinės embolizacijos požymių arba paciento simptomų.

- Apsvarstykite galimybę naudoti didesnes mikrosferas, jeigu atliekant mikrosferų injekciją greitai nepasireiškia angiografiniai embolizacijos požymiai.

Įspėjimai dėl mažų mikrosferų naudojimo

- Numatomas embolizuojančių priemonių, kurių skersmuo mažesnis nei vaizdinės įrangos skiriamoji geba, naudojimas turi būti atidžiai apsvarstytas. Arterioveninių anastomozų, kraujagyslių šakų, einančių tolyn nuo tikslinės srities, arba staiga atsirandančių kraujagyslių, kurios nebuvo matomos prieš embolizaciją, buvimas gali sukelti netikslinę embolizaciją ir sunkių komplikacijų.
- Mažesnės nei 100 mikronų mikrosferos dažniau gali sutrikdyti kraujotaką į distalesnius audinius. Didesnė išeminio pažeidimo rizika atsiranda naudojant mažesnes mikrosferas, todėl tokio pažeidimo pasekmės reikia apsvarstyti prieš embolizaciją. Galimos pasekmės apima tinimą, nekrozę, paralyžių, pūlinį ir (arba) stipresnį poembolizacinį sindromą.
- Tinimas po embolizacijos gali sukelti tikslinės srities aplinkinių audinių išemiją. Reikia saugotis, kad būtų išvengta netoleruojančių, netikslinių audinių, pvz., nervinio, išemijos.

ATSARGUMO PRIEMONĖS

„HepaSphere“ mikrosferas turi naudoti tik gydytojai specialistai, parengti atlikti kraujagyslių embolizacijos procedūras. Mikrosferų dydį ir kiekį būtina atidžiai pasirinkti pagal gydomą pažeidimą ir galimą šuntų buvimą. Tik gydytojas gali pasirinkti tinkamiausią laiką sustabdyti „HepaSphere“ mikrosferų injekciją.

Nenaudokite, jeigu buteliukas, dangtelis arba maišelis atrodo pažeisti.

Skirta naudoti tik vienam pacientui. Turinys tiekiamas sterilus. Atidaryto buteliuko turinio niekada nenaudokite, neapdorokite arba nesterilizuokite pakartotinai. Pakartotinai naudojant, apdorojant ar sterilizuojant gali būti pažeistas struktūrinis priemonės vientisumas ir (arba) priemonė gali sugesti, o tai gali sukelti paciento sužalojimą, ligą ar mirtį. Pakartotinai naudojant, apdorojant ar sterilizuojant taip pat gali kilti priemonės užteršimo rizika ir (arba) įvykti paciento užkrėtimas arba kryžminis užkrėtimas, įskaitant, be kita ko, vieno paciento infekcinės (-ių) ligos (-ų) perdavimą kitam pacientui. Dėl priemonės užteršimo pacientas gali būti sužalotas, susirgti arba mirti. Visos procedūros turi būti atliekamos laikantis priimtose aseptinės technikos.

„HepaSphere“ mikrosferų NEGALIMA naudoti esant jų pradinei sausai būsenai. Prieš naudojimą jos turi būti atkurtos.

„HepaSphere“ mikrosferos išbrinksta vandeniniame tirpale. Brinkimo mastas priklauso nuo tirpalo joninės koncentracijos. Žr. skyrių „BRINKIMO POBŪDIS“.

„HepaSphere“ mikrosferos yra suspaudžiamos ir gali būti lengvai suleidžiamos per mikrokaterius. Tačiau atliekant nevisiškai išbrinkusių „HepaSphere“ mikrosferų injekciją, gali būti nepasiektas planuotas embolizacijos taikinyis ir įvykti didesnės audinių srities embolizacija.

Pastaba. Didžiausia rekomenduojama doksorubicino HCl koncentracija yra 5 mg/ml. Doksorubicino HCl koncentracija, viršijanti 5 mg/ml, gerokai padidina tirpalo klampumą ir apsunkina „HepaSphere“ mikrosferų naudojimą. Didžiausia rekomenduojama irinotekano koncentracija yra 20 mg/ml.

Pacientams, kuriems žinoma alergija nejoninei kontrastinei medžiagai, prieš embolizaciją gali prireikti skirti kortikosteroidų. Siekiant užtikrinti pacientų, kuriems yra toliau nurodytos būklės, periprocedūrinę priežiūrą, gali prireikti papildomo įvertinimo arba atsargumo priemonių:

- kraujavimo diatezė arba hiperkoaguliacinė būklė,
- susilpnėjusi imuninės sistemos būklė.

Pastaba. Jei „HepaSphere“ mikrosferas maišysite su doksorubicino HCl arba irinotekanu, prieš naudodami peržiūrėkite informaciją apie kontraindikacijas, įspėjimus, atsargumo priemones, galimas komplikacijas, dozavimą ir paciento priežiūrą atitinkamo vaisto naudojimo instrukcijoje.

GALIMOS KOMPLIKACIJOS

Kraujagyslių embolizacija yra didelė rizika pasižyminti procedūra. Komplikacijų gali įvykti bet kuriuo procedūros metu arba po procedūros ir jos, be kita ko, gali apimti šias komplikacijas:

- Poembolizacinis sindromas (pvz., pykinimas, vėmimas, skausmas, karščiavimas)
- Nuovargis ir apetito nebuvimas
- Hipertenzija
- Kepenų sutrikimai arba nepakankamumas (įskaitant kepenų fermentų anomalijas ir ascitus)
- Komplikacijos, susijusios su kateterizacija (pvz., hematoma įterpimo vietoje, krešulio susidarymas ties kateterio galiuku ir paskesnis krešulio atitrūkimas, nervo ir (arba) kraujotakos sistemos pažeidimai, galintys sukelti kojos pažeidimą)
- Kraujagyslių arba pažeidimo plyšimas ir kraujavimas
- Kraujagyslių spazmas
- Rekanalizacija
- Alerginė reakcija į vaistus (pvz., nuo skausmo)
- Alerginė reakcija į nejoninę kontrastinę medžiagą arba embolizuojančią medžiagą

- Nepageidaujama „HepaSphere“ mikrosferų grįžtamoji tėkmė arba patekimas į normalias arterijas greta tikslinio pažeidimo arba per pažeidimą į kitas arterijas arba arterijų tinklus, pvz., vidinę miego arteriją, plaučių arba vainikinių arterijų kraujotaką
- Plaučių embolija dėl arterioveninio šunto
- Pleuros efuzija
- Išemija nepageidaujamoje vietoje, įskaitant išeminį insultą, išeminį infarktą (įskaitant miokardo infarktą) ir audinių nekrozę
- Kapiliarų tinklo okliuzija ir audinių pažeidimas (cholecistitas, cholangitas, pankreatitas)
- Paralyžius, atsiradęs dėl netikslinės embolizacijos arba išeminio pažeidimo dėl aplinkinių audinių edemos
- Regos, klausos ir uoslės praradimas
- Reakcijos į svetimkūnį, dėl kurių reikalinga medicininė intervencija
- Infekcija (įskaitant kepenų pūlinį), dėl kurios reikalinga medicininė intervencija
- Mirtis
- Papildomos informacijos galite rasti skyriuje „Įspėjimai“.

BRINKIMO POBŪDIS

„HepaSphere“ mikrosferos brinksta atkuriant jas 0,9 % NaCl vandeniniame tirpale arba nejoninėje kontrastinėje medžiagoje. Hidratuojant 100 % 0,9 % NaCl vandeniniame tirpale arba 50 % nejoninės kontrastinės medžiagos ir 50 % 0,9 % NaCl vandeninio tirpalo mišinyje, „HepaSphere“ mikrosferos išbrinksta apie 4 kartus, palyginti su pradiniu sausų mikrosferų skersmeniu, maždaug per 10 minučių. Pavyzdžiui, „HepaSphere“ mikrosferos, kurių sausų skersmuo yra apie 50–100 mikronų, išbrinks maždaug iki 200–400 mikronų, atkuriant laikantis toliau nurodytų rekomendacijų. Dėl būdingo brinkimo proceso kintamumo kai kurios „HepaSphere“ mikrosferos šiek tiek neatitiks šio diapazono po atkūrimo, todėl gydytojas turi atidžiai parinkti „HepaSphere“ mikrosferų dydį pagal tikslinių kraujagyslių dydį pageidaujame kraujagyslių okliuzijos lygyje ir vandeninio tirpalo pobūdį.

Pastaba. Norint tinkamai išbrinkinti, „HepaSphere“ mikrosferos turi būti sumaišytos su mažiausiai 10 ml doksorubicino HCl ar fiziologinio tirpalo arba mažiausiai 5 ml irinotekano. Brinkimo mastas, sumaišius su doksorubicino HCl, priklauso nuo vaisto kiekio, su kuriuo gaminyje yra sumaišytas. „HepaSphere“ mikrosferų dydis sumažėja apie 20 %, sumaišius su doksorubicino HCl, ir apie 30 % – su irinotekanu, palyginti su dydžiu gryname 0,9 % NaCl vandeniniame tirpale.

KATERIO SUDERINAMUMAS

„HepaSphere“ mikrosferas galima suleisti mikrokateriais, pasižyminčiais toliau nurodytomis savybėmis.

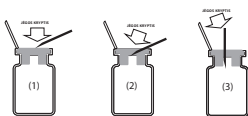
Sausos (µm)	Apytikslis atkurtų mikrosferų dydžio diapazonas (µm)	Kateterio dydis VS (col.)
20–40	80–160	≥0,020
30–60	120–240	≥0,021
50–100	200–400	≥0,021
100–150	400–600	≥0,024
150–200	600–800	≥0,027

NAUDOJIMO INSTRUKCIJOS

Prieš įterpiant kateterį, „HepaSphere“ mikrosferos turi būti atkurtos vadovaujantis 1, 2 ar 3 VARIANTO aprašu.

- Atidžiai pasirinkite „HepaSphere“ mikrosferų dydį pagal tikslinių kraujagyslių dydį pageidaujama kraujagyslių okliuzijos lygyje ir vandeninio tirpalo pobūdį. Žr. aprašą „BRINKIMO POBŪDIS“.
- Įsitikinkite, kad „HepaSphere“ mikrosferos yra suderinamos su planuojamo naudoti kateterio dydžiu. Žr. pirmiau pateiktą lentelę.
- Patikrinkite pakuotę, ar ji nepažeista. Išorinis buteliuko paviršius yra sterilus.
- Laikydami aseptinės technikos, atplėškite plėvelę pradėdami nuo galiuko ir visiškai nulupkite plėvelę iki pagrindo. Atsargiai išverskite sterilų buteliuką steriliame lauke, vengdami sąlyčio su bet kokiomis anksčiau užsandarintomis dalimis.
- „HepaSphere“ mikrosferų gali būti buteliuko išorėje. Todėl buteliukas turi būti aseptiškai tvarkomas už pagrindinio sterilaus lauko ribų.
- Norėdami išvengti ertmės susidarymo guminiam kamštelį, adatą įbeskite kaip nurodyta toliau.

- Laikykite adatą taip, kad nuosklemba būtų nukreipta į viršų, o galiukas būtų įstrižai įbedimo vietos. Spauskite galiuką į įbedimo vietos centrą.
- Švelniai spauskite adatą nuosklembai priešinga kryptimi, kol adatos kulnas (neduriamoji nuosklembos dalis) nebebus matoma, kad palengva įbestumėte adatą į įbedimo vietą. Būkite atsargūs, kad nenugrandytumėte viršutinio guminio dangtelio paviršiaus adatos galiuko kulnu.
- Švelniai spausdami adatą nuosklembai priešinga kryptimi, lėtai įbeskite adatą vertikaliai per guminį dangtelį.



- Paruošę kruopščiai apžiūrėkite tirpalą, ar jame nėra gumos priemaišų. Jeigu tirpalas atrodo užterštas, jo nenaudokite.

Pastaba. Rekomenduojama naudoti ventiliuojamą šmaigą arba buką adatą.

„HEPASPHERE“ MIKROSFEROS GALI BŪTI NAUDOJAMOS SUMAIŠYTOS SU DOKSORUBICINO HCl AR IRINOTEKANU ARBA BE JŲ.

1 VARIANTAS. PARUOŠIMAS EMBOLIZACIJAI BE VAISTO (GRYNAS)

Apytikslis atkūrimo laikas, naudojant nesumaišius su vaistu, yra 10 min.

- Pripildykite švirkštą 10 ml 0,9 % NaCl vandeninio tirpalo. Prijunkite švirkštą prie 20G skersmens arba didesnės adatos.
- Norėdami užtikrinti tinkamą „HepaSphere“ mikrosferų atkūrimą, pirštų galais laikykite buteliuką horizontaliai ir keletą kartų jį pasukite. Taip sausas buteliuko turinys persikels prie sienelių.

Pastaba. Atidarykite tik atverčiamąjį dangtelį; neuimkite užspaudžiamo žiedo arba kamštelio nuo buteliuko.

- Atsargiai įbeskite švirkšto adatą per buteliuko kamštelį. Toliau sukiokite buteliuką pirštų galais ir suleiskite visą atkūrimo medžiagos kiekį (10 ml) į buteliuką, tada laikykite buteliuką vertikaliai ir atsargiai ištraukite švirkštą su uždėta adata.

Pastaba. Buteliukas yra hermetiškai uždarytas. Jeigu švirkšto turinys automatiškai neįsiurbiamas į buteliuką, prieš suleisdami atkūrimo skystį, atsargiai patys įsiurbkite oro iš buteliuko į švirkštą. Norint lengviau suleisti atkūrimo medžiagą į buteliuką, galima naudoti tinkamą išsiurbimo ir (arba) oro išleidimo techniką, patvirtintą sveikatos priežiūros įstaigoje. Jeigu prieš atkūrimą iš buteliuko išsiurbiamas oras, būkite atsargūs, kad iš buteliuko nebūtų pašalinta mikrosferų.

- Norėdami užtikrinti homogeninį „HepaSphere“ mikrosferų atkūrimą, supurtykite buteliuką pirmyn ir atgal, kad skystis palieštų kamštelį 5–10 kartų.
- Palaukite mažiausiai 10 minučių, kad „HepaSphere“ mikrosferos būtų atkurtos ir visiškai išbrinktų.
- Naudokite 30 ml švirkštą ir 20G arba didesnę adatą buteliuko turiniui išsiurbti. Pasukite buteliuką į vertikalią padėtį, kad buteliuko apačia būtų nukreipta aukštyn. Patraukite adatą atgal, kad ji būtų panirusi skystyje, tačiau jos neblokotų kamštelis.

Išsiurbkite visą buteliuko turinį į švirkštą.

- Į švirkštą su „HepaSphere“ mikrosferomis reikia įsiurbti 10 ml nejoninės kontrastinės medžiagos, kad būtų galima vizualizuoti atliekant fluoroskopiją.

Pastaba. Jeigu pirmiau iš buteliuko buvo išsiurbtas oras, švelniai suleidus orą švirkštu prieš buteliuko turinio išsiurbimą bus užtikrintas lengvesnis buteliuko turinio išsiurbimas į švirkštą. Jeigu išsiurbiamas ne visas turinys, suleiskite daugiau oro ir pakartokite išsiurbimą. Norint labiau disperguoti mikrosferas, į švirkštą galima papildomai įsiurbti nejoninės kontrastinės medžiagos arba 0,9 % NaCl vandeninio tirpalo.

Pastaba. „HepaSphere“ mikrosferos, atkurtos, kaip nurodyta aukščiau, po hidrataavimo gali būti naudojamos su chemoterapiniais vaistais, tokiais kaip cisplatinas, epirubicinas, doksorubicino HCl, fluoruracilas, irinotekanas ir mitomicinas.

Tačiau naudojant vaistui pristatyti, „HepaSphere“ mikrosferas indikuotina naudoti tik su doksorubicino HCl (žr. 2 variantą toliau) arba irinotekanu (žr. 3 variantą toliau).

2 VARIANTAS. PARUOŠIMAS EMBOLIZACIJAI, SUMAIŠIUS SU DOKSORUBICINO HCl

ĮSPĖJIMAS. Liposominiai doksorubicino HCl preparatai netinkami maišyti su „HepaSphere“ mikrosferomis.

Pastaba. Prieš naudodami palaukite, kol skystas doksorubicinas sušils iki kambario temperatūros.

Liofilizuotas doksorubicino HCl turi būti atkurtas 0,9 % NaCl tirpale. Paprastai liofilizuoto doksorubicino HCl, ištirpinto 0,9 % NaCl tirpale, susimaišymas su „HepaSphere“ mikrosferomis trunka valandą. „HepaSphere“ mikrosferų negalima naudoti, kol jos visiškai hidratuojasi ir išbrinksta. Iš anksto ištirpinto doksorubicino HCl susimaišymo kinetika gali skirtis, atsižvelgiant į tirpalo koncentraciją ir pH.

- Pasirinkite tinkamą doksorubicino HCl dozę, maišytiną su „HepaSphere“ mikrosferomis.

Pastaba. Didžiausią 75 mg doksorubicino HCl dozę galima sumaišyti su 25 mg „HepaSphere“ mikrosferų. Injekcijai ištirpinkite reikalingą liofilizuoto doksorubicino HCl dozę 20 ml 0,9 % NaCl tirpalo.

NIEKADA NENAUDOKITE GRYNO VANDENS

Pastaba. Didžiausia rekomenduojama doksorubicino HCl koncentracija yra 5 mg/ml. Doksorubicino HCl koncentracija, viršijanti 5 mg/ml, gerokai padidina tirpalo klampumą ir apsunkina „HepaSphere“ mikrosferų naudojimą.

- Įsiurbkite 20 ml doksorubicino HCl tirpalo į du atskirus 30 ml švirkštus. Kiekviename

30 ml švirkšte turi būti 10 ml doksorubicino HCl tirpalo.

- Prijunkite vieną iš 30 ml švirkštų, kuriame yra 10 ml doksorubicino HCl tirpalo, prie 20G skersmens arba didesnės adatos.
- Norėdami užtikrinti tinkamą „HepaSphere“ mikrosferų atkūrimą, pirštų galais laikykite „HepaSphere“ mikrosferų buteliuką horizontaliai ir keletą kartų jį pasukite. Taip sausas buteliuko turinys persikels prie sienelių.
- Pastaba. Atidarykite tik atverčiamąjį dangtelį; nenuimkite užspaudžiamo žiedo arba kamštelio nuo buteliuko.
- Atsargiai įbeskite vieno iš 30 ml švirkštų, kuriame yra 10 ml doksorubicino HCl tirpalo, adatą per buteliuko kamštelį. Toliau sukiokite buteliuką pirštų galais ir suleiskite visus 10 ml doksorubicino HCl tirpalo į buteliuką.
- Laikykite „HepaSphere“ mikrosferų buteliuką vertikaliai. Atsargiai ištraukite švirkštą su uždėta adata ir leiskite buteliukui 10 minučių pastovėti, kad mikrosferos visiškai hidratuotųsi.
- Per 10 minučių hidratacijos laikotarpį keletą kartų supurtykite „HepaSphere“ mikrosferų buteliuką pirmyn ir atgal, kad skystis liestųsi su pilku kamštelio. Pakartokite šį veiksmą kas 2–3 minutes, kad „HepaSphere“ mikrosferos būtų atkurtos homogeniškai.

Pastaba. Buteliukas yra hermetiškai uždarytas. Jeigu švirkšto turinys automatiškai neįsiurbiamas į buteliuką, prieš suleidami atkūrimo skystį, atsargiai patys įsiurbkite oro iš buteliuko į švirkštą. Norint lengviau suleisti atkūrimo medžiagą į buteliuką, galima naudoti tinkamą išsiurbimo ir (arba) oro išleidimo techniką, patvirtintą sveikatos priežiūros įstaigoje. Jeigu prieš atkūrimą iš buteliuko išsiurbiamas oras, būkite atsargūs, kad iš buteliuko nebūtų pašalinta mikrosferų.

- Praėjus 10 minučių hidratacijos laikotarpiui, uždėkite 20G arba didesnę adatą ant antro 30 ml švirkšto, kuriame yra likę 10 ml doksorubicino HCl tirpalo, ir įbeskite adatą į „HepaSphere“ mikrosferų buteliuką. Įsiurbkite „HepaSphere“ mikrosferų buteliuko turinį į 30 ml švirkštą, kuriame yra likę 10 ml doksorubicino HCl tirpalo. Pasukite buteliuką į vertikalią padėtį, kad buteliuko apačia būtų nukreipta aukštyn. Patraukite adatą atgal, kad ji būtų panirusi skystyje, tačiau jos neblokotų kamštelis. Išsiurbkite visą buteliuko turinį į švirkštą.

Pastaba. Jei ant buteliuko sienelės lieka per daug prikibusių mikrosferų, praskalaukite buteliuką 2 ar 3 ml fiziologinio tirpalo ir dar kartą išsiurbkite švirkštu, kuriame yra „HepaSphere“ mikrosferos.

- Prieš ištraukdami adatą iš „HepaSphere“ mikrosferų buteliuko, laikydami švirkštą vertikaliai, švelniai patraukite švirkšto stūmoklį žemyn, kad pašalintumėte visą tirpalą iš adatos jungties.

- Pakeiskite adatą švirkšto dangteliu ir supurtykite švirkštą pirmyn ir atgal, kad sumaišytumėte švirkšto turinį.
- Palaukite mažiausiai 60 minučių, kad „HepaSphere“ mikrosferos susimaišytų su doksorubicino HCl. Per 60 minučių švirkštą supurtykite kas 10–15 minučių, kad pagerintumėte vaisto pasiskirstymą mikrosferose.
- Po 60 minučių leiskite švirkštui pastovėti, kad mikrosferos nusėstų, tada išleiskite supernatantą ir išmeskite jį pagal gydymo įstaigos patvirtintą tvarką.
- Į 30 ml švirkštą, kuriame yra „HepaSphere“ mikrosferos, sumaišytos su doksorubicino HCl, įsiurbkite mažiausiai 20 ml nejoninės kontrastinės medžiagos, tačiau didesnis tirpalo tūris gali užtikrinti geresnę kontrolę embolizacijos metu. Supurtykite švirkštą 2 arba 3 kartus ir palaukite 5 minutes, kol bus pasiektas tirpalo homogeniškumas.

Pastaba. Prieš naudodami palaukite, kol atkurtų mikrosferų ir doksorubicino tirpalas sušils iki kambario temperatūros.

- Prieš injekciją patikrinkite, ar mikrosferos yra suspensijos būsenos. Jeigu nėra, supurtykite švirkštą pirmyn ir atgal, kad švirkšto turinys susimaišytų.

3 VARIANTAS. PARUOŠIMAS EMBOLIZACIJAI, SUMAIŠIUS SU IRINOTEKANU

Sumaišytos su irinotekanu gali būti naudojamos tik 20–40, 30–60 ir 50–100 µm dydžio „HepaSphere“ mikrosferos.

Paprastai irinotekano susimaišymas su „HepaSphere“ mikrosferomis trunka 30 minučių. „HepaSphere“ mikrosferų negalima naudoti, kol jos visiškai hidratuojasi ir išbrinksta.

- Pasirinkite tinkamą irinotekano tirpalo dozę, maišytiną su „HepaSphere“ mikrosferomis. Didžiausią 100 mg irinotekano dozę galima sumaišyti su 25 mg „HepaSphere“ mikrosferų. Irinotekano tirpalas įprastai gaminamas 20 mg/ml koncentracijos.

Pastaba. Prieš naudodami palaukite, kol irinotekanas sušils iki kambario temperatūros.

- Įsiurbkite irinotekaną į švirkštą, prijungtą prie 20G skersmens arba didesnės adatos.
- Norėdami užtikrinti tinkamą „HepaSphere“ mikrosferų atkūrimą, pirštų galais laikykite „HepaSphere“ mikrosferų buteliuką horizontaliai ir keletą kartų jį pasukite. Taip sausas buteliuką turinys persikels prie sienelių.

Pastaba. Atidarykite tik atverčiamąjį dangtelį; nenuimkite užspaudžiamo žiedo arba kamštelio nuo buteliuko.

- Atsargiai įbeskite švirkšto, kuriame yra irinotekano tirpalas, adatą per buteliuko kamštelį. Toliau sukiokite buteliuką pirštų

galais ir suleiskite irinotekano tirpalą į buteliuką.

- Laikykite „HepaSphere“ mikrosferų buteliuką vertikaliai. Atsargiai ištraukite švirkštą su uždėta adata ir leiskite buteliukui 30 minučių pastovėti, kad mikrosferos visiškai hidratuotųsi.
- Per tas 30 minučių keletą kartų supurtykite „HepaSphere“ mikrosferų buteliuką pirmyn ir atgal, kad skystis liestųsi su pilku kamšteliu. Pakartokite šį veiksmą kas 2–3 minutes, kad „HepaSphere“ mikrosferos būtų atkurtos homogeniškai.

Pastaba. Buteliukas yra hermetiškai uždarytas. Jeigu švirkšto turinys automatiškai neįsiurbiamas į buteliuką, prieš suleidami atkūrimo skystį, atsargiai patys įsiurbkite oro iš buteliuko į švirkštą. Norint lengviau suleisti atkūrimo medžiagą į buteliuką, galima naudoti tinkamą išsiurbimo ir (arba) oro išleidimo techniką, patvirtintą sveikatos priežiūros įstaigoje. Jeigu prieš atkūrimą iš buteliuko išsiurbiamas oras, būkite atsargūs, kad iš buteliuko nebūtų pašalinta mikrosferų.

- Po 30 minučių hidratacijos ir maišymo, uždėkite 20G arba didesnę adatą ant atitinkamo dydžio švirkšto ir įbeskite ją į „HepaSphere“ mikrosferų buteliuką. Įsiurbkite „HepaSphere“ mikrosferų buteliuko turinį į švirkštą. Pasukite buteliuką į vertikalį padėtį, kad buteliuko apačia būtų nukreipta aukštyn. Patraukite adatą atgal, kad ji būtų panirusi skystyje, tačiau jos neblokauotų kamštelis. Išsiurbkite visą buteliuko turinį į švirkštą.
- Prieš ištraukdami adatą iš „HepaSphere“ mikrosferų buteliuko, laikydami švirkštą vertikaliai, švelniai patraukite švirkšto stūmoklį žemyn, kad pašalintumėte visą tirpalą iš adatos jungties.
- Pakeiskite adatą švirkšto dangteliu ir supurtykite švirkštą pirmyn ir atgal, kad sumaišytumėte švirkšto turinį.
- Iš karto prieš naudojimą įsiurbkite vienodą tūrį nejoninės kontrastinės medžiagos į švirkštą, kuriame yra irinotekano, sumaišyto su „HepaSphere“ mikrosferomis.

Pastaba. Prieš naudodami palaukite, kol atkurtų mikrosferų ir irinotekano tirpalas sušils iki kambario temperatūros.

- Dėl didesnio nejoninės kontrastinės medžiagos kiekio irinotekanas gali išsiskirti į supernatantą.
- Supurtykite švirkštą 2 arba 3 kartus ir palaukite 5 minutes, kol bus pasiektas tirpalo homogeniškumas.
- Prieš injekciją patikrinkite, ar mikrosferos yra suspensijos būsenos. Jeigu nėra, supurtykite švirkštą pirmyn ir atgal, kad švirkšto turinys susimaišytų.
- Nepašalinkite supernatanto.

SULEIDIMO INSTRUKCIJOS

- Naudodami didelės skiriamosios gebos vaizdinį tyrimą atidžiai įvertinkite

kraujagyslių tinklą, susijusį su tiksliniu pažeidimu.

Pastaba. Prieš pradėdant embolizaciją, svarbu nustatyti, ar nėra arterioveninių šuntų.

- Naudodami įprastą techniką, nustatykite suleidimo kateterį į tikslinę kraujagyslę, o kateterio galiuką – kaip įmanoma arčiau embolizacijos taikinio.
- Grynoms arba su doksorubicinu ar irinotekanu sumaišytoms „HepaSphere“ mikrosferoms suleisti naudokite ne didesnę nei 3 ml injekcinį švirkštą. Rekomenduojama naudoti 1 ml injekcinį švirkštą.
- Įsiurbkite „HepaSphere“ mikrosferų mišinį į injekcinį švirkštą.
- Yra du alikvotinių embolizuojančios medžiagos dalių atidalijimo injekcijai metodai.
- **1 variantas.** Prijunkite trikampį čiupą prie švirkšto, kuriame yra grynų arba su doksorubicinu ar irinotekanu sumaišytų „HepaSphere“ mikrosferų, ir prie infuzinio mikrokaterio bei naudokite 1 ml švirkštą injekcijai per atvirą trikampio čiupo angą.
- **2 variantas.** Su doksorubicinu ar irinotekanu sumaišytų arba grynų „HepaSphere“ mikrosferų nuoseklias alikvotinės dalys gali būti įsiurbiamos iš švirkšto į 1 ml injekcinį švirkštą per trikampį čiupą, neprijungtą prie infuzinio kateterio. 1 ml švirkštas, kuriame yra kiekviena alikvotinė dalis, gali būti atskirai prijungiamas prie infuzinio mikrokaterio ir suleidžiamas.
- Supurtykite švirkštą pirmyn ir atgal, kad būtų išlaikyta homogeniška „HepaSphere“ mikrosferų mišinio suspensija.
- Nuolat stebėdami fluoroskopu, nenaudodami jėgos pulsuojančiai leiskite alikvotinę „HepaSphere“ mikrosferų dalį maždaug vieno mikrosferų tirpalo mililitro per 1 minutę greičiu. Visada leiskite laisvos tėkmės sąlygomis ir stebėkite, ar nėra grįžtamosios tėkmės.

Pastaba. Embolizuojančių mikrosferų grįžtamoji tėkmė gali sukelti staigią netikslinių audinių ir kraujagyslių išemiją.

- Kai leidžiant grynas arba su doksorubicinu ar irinotekanu sumaišytas „HepaSphere“ mikrosferas susidaro stazė maitinančioje šakoje, palaukite mažiausiai 5 minutes. Tada, išlaukę visas 5 minutes, atlikdami selektyvią angiogramą patikrinkite antegradinės tėkmės nutrūkimą.
- Jeigu antegradinė tėkmė nenutrūksta, tęskite infuziją stebėdami fluoroskopu, kol bus pasiekta pageidaujama devaskuliarizacija.
- Baigę „HepaSphere“ mikrosferų infuziją, pašalinkite kateterį, palaikydami švelnų siurbimą, kad išvengtumėte „HepaSphere“ mikrosferų, kurių gali būti likę kateterio spindyje, išjudinimo. Išimtą kateterį išmeskite ir jo pakartotinai nenaudokite.

- Išmeskite visus atidarytus buteliukus arba nepanaudotas „HepaSphere“ mikrosferas.

PERSPĖJIMAS

Kateteriui užsikimšus arba atsiradus reikšmingam pasipriešinimui infuzijai injekcijos metu, nebandykite praplauti kateterio pernelyg dideliu slėgiu, nes gali atsirasti embolizuojančios medžiagos grįžtamoji tėkmė, galinti sukelti netikslinę embolizaciją. Pašalinkite kateterį, palaikydami švelnų siurbimą, ir jį išmeskite.

KONSERVAVIMAS / LAIKYMAS / ŠALINIMAS

- „HepaSphere“ mikrosferos turi būti laikomos kambario temperatūroje, sausoje, tamsioje vietoje originaliuose buteliukuose ir pakuotėse.
- Naudokite iki datos, nurodytos ženklime.
- Pakartotinai nesterilizuoti
- Baigę atkūrimo procedūrą, „HepaSphere“ mikrosferų tirpalą laikykite 2–8 °C temperatūroje ir sunaudokite per 24 valandas, jeigu nenaudojate iškart. Nelaikykite „HepaSphere“ mikrosferų pridėję kontrastinės medžiagos.

Pastaba. Įrodyta, kad „HepaSphere“ mikrosferos, sumaišytos su doksorubicino HCl, nesumaišytos su kontrastine medžiaga ir laikomos 2–8 °C temperatūroje, išlieka fiziškai ir chemiškai stabilios 15 dienų.

- Panaudojus „HepaSphere“ mikrosferos turi būti šalinamos pagal ligoninių užterštų atliekų grandinę.

PACIENTO KONSULTAVIMO INFORMACIJA

- Prieš embolizaciją pacientai turi aiškiai suprasti, kas juos prižiūrės po procedūros ir į ką kreiptis, jei po embolizacijos iškiltų neatidėliotina situacija.
- Pacientai, kuriems atliekama embolizacija, turi suprasti galimą embolizacijos naudą, riziką ir nepageidaujamus reiškinius. Visų pirma pacientai turi suprasti, kad yra tikimybė, jog po embolizacijos simptomai nepagerės.

Sauso gaminio dydis (µm)	Spalvinis žymėjimas (etiketės kraštai)	Mikrosferų kiekis (mg)	Nuoroda
20–40	Pilki	25 50	V 125 HS V 150 HS
30–60	Oranžiniai	25 50	V 225 HS V 250 HS
50–100	Geltoni	25 50	V 325 HS V 350 HS
100–150	Mėlyni	25 50	V 525 HS V 550 HS
150–200	Raudoni	25 50	V 725 HS V 750 HS

Pastaba. 20–40 µm (sausio gaminio dydis) „HepaSphere“ mikrosferos parduodamos dviem pavadinimais: „HepaSphere“ mikrosferos ir „HepaSphere Q2“ mikrosferos.

INFORMACIJA ANT PAKUOTĖS

	Gamintojas
	Pagaminimo data: MMMM-MM-DD
	Panaudoti iki: MMMM-MM-DD
	Siuntos numeris
	Katalogo numeris
	Pakartotinai nesterilizuoti
	Nenaudoti, jei pakuotė pažeista, ir žr. naudojimo instrukciją
	Saugoti nuo saulės šviesos
	Laikyti sausoje vietoje
	Vienkartinio naudojimo
	Perspėjimas
	Nepirogeninė
	Sterilizuota švitinant
	Medicinos priemonė
	Unikalūs priemonės identifikatoriai
	Viengubo sterilaus barjero sistema su vidine apsaugine pakuote
	Žr. naudojimo instrukcijas
	Paciento identifikatorius
	Sveikatos priežiūros įstaiga arba gydytojas

	Data
	Pacientų informavimo svetainė
	EB ženklo logotipas – notifikuotosios įstaigos identifikavimo Nr.: 0459
	Sausų mikrosferų dydis / hidratuotų mikrosferų dydis

Europos Sąjungoje apie bet kokius su priemone susijusius rimtus incidentus reikia pranešti gamintojui ir atitinkamos valstybės narės kompetentingai institucijai.

HepaSphere™

Microsfere

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

DOMENIUL DE UTILIZARE

Microsferele HepaSphere™ sunt destinate utilizării pentru embolizarea vaselor de sânge.

INDICAȚII DE UTILIZARE

Microsferele HepaSphere™ sunt indicate, cu sau fără administrarea de hipoclorit de doxorubicină, în scopuri terapeutice sau preoperatorii, în cadrul următoarelor proceduri:

- embolizarea carcinomului hepatocelular
- embolizarea metastazelor care avansează spre ficat.

Microsferele HepaSphere umplute cu irinotecan sunt indicate pentru a fi utilizate la:

- embolizarea cancerului colorectal metastazic (mCRC) care avansează spre ficat.

DESCRIERE

Microsferele HepaSphere fac parte din familia de agenți de embolizare bazați pe tehnologii proprietare. Microsferele HepaSphere sunt microsfere biocompatibile, hidrofile, neresorbabile, expandabile și adaptabile. Microsferele HepaSphere se umflă atunci când sunt expuse la soluții apoase. Microsferele HepaSphere pot fi utilizate fără calmant (fără medicament) sau pot fi umplute cu hipoclorit de doxorubicină sau irinotecan. Acestea sunt disponibile într-o varietate de dimensiuni.

Uscat (μm)	20-40	30-60	50-100	100-150	150-200
---------------	-------	-------	--------	---------	---------

Microsferele HepaSphere sunt realizate din poliester 100% (acrilat de sodiu cu alcool vinilic).

TABEL CU MATERIALELE DISPOZITIVULUI IMPLANTABIL

Material	Durata expunerii	Nivelul de expunere a pacientului (pentru un flacon)
Acrilat de sodiu cu alcool polivinilic	Termen lung (> 30 zile)	25 mg sau 50 mg

AMBALAREA DISPOZITIVULUI

Microsferele HepaSphere se află într-un flacon steril de 10 ml, cu capac pliat, ambalat într-o pungă etanșă.

Conținut: 25 mg sau 50 mg de microsfere HepaSphere uscate per flacon, pentru a fi

PERFORMANȚĂ CLINICĂ

Microsferele HepaSphere sunt concepute pentru embolizarea controlată, țintită. Microsferele HepaSphere sunt un implant non-resorbabil, pe termen lung, care asigură o embolizare permanentă. Microsferele HepaSphere sunt microsfere adaptabile și expandabile, care își adaptează morfologia la vasul țintă, permițând o ocluzie completă a fluxului sanguin. Lipsa fluxului sanguin către tumoră duce la necrozarea tumorii. Microsferele HepaSphere pot fi umplute cu hipoclorit de doxorubicină sau cu irinotecan și pot asigura o eliberare constantă de medicamentul local, la locul de embolizare. Din cauza adaptabilității ridicate, microsferele HepaSphere permit contactul optim între suprafața microferei și peretele vasului, permițând difuzia medicamentului în tumoră.

BENEFICII CLINICE

Embolizarea cu microsferele HepaSphere reprezintă un tratament minim invaziv care este eficient pentru:

- întârzierea evoluției bolii și îmbunătățirea supraviețuirii la pacienții cu carcinom hepatocelular și metastaze care avansează spre ficat
- întârzierea evoluției bolii și îmbunătățirea supraviețuirii la pacienții cu cancer colorectal cu metastaze care avansează spre ficat

Pentru un exemplar al Rezumatului caracteristicilor de siguranță și de performanță clinică (RCSPC) actual al acestui dispozitiv, accesați baza de date europeană a dispozitivelor medicale (Eudamed), unde este corelat cu UDI-DI de bază. <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. UDI-DI de bază: 088445048755E9.

Alternativ, descărcați un exemplar al SSCP de pe: <https://www.merit.com/sscp/>

IMAGISTICĂ PRIN REZONANȚĂ MAGNETICĂ

Microsferele HepaSphere sunt realizate din copolimer acrilic și sunt compatibile cu imagistica cu rezonanță magnetică (IRM).

CONTRAINDICAȚII

- Pacienți care nu manifestă toleranță la procedurile de ocluzie vasculară
- Anatomie vasculară sau debit sanguin care face imposibilă amplasarea corectă a cateterului sau efectuarea injecției de embolizare
- Prezența sau suspiciunea prezenței unui spasm vascular
- Prezența sau debutul probabil al unei hemoragii
- Prezența unei maladii aterosclerotice grave
- Prezența unor căi ale vaselor colaterale care ar putea pune în pericol teritoriile normale pe durata embolizării

- Derivații arteriovenoase mari sau fistule cu diametru luminal mai mare decât dimensiunea selectată a microsferelor HepaSphere
- Rezistență vasculară periferică față de arterele de alimentare care face imposibilă trecerea microsferelor HepaSphere în leziune
- A nu se utiliza în vasculatura pulmonară, în vasculatura coronariană și în vasculatura sistemului nervos central
- Sensibilitate cunoscută la acrilat de sodiu cu alcool polivinilic

AVERTISMENTE

- Dimensiunea microsferelor HepaSphere trebuie să fie aleasă după aprecierea aspectului angiografic arteriovenos. Dimensiunea microsferelor HepaSphere trebuie să fie selectată atât pentru a fi corespunzătoare dimensiunii vasului care alimentează ținta, cât și pentru prevenirea trecerii de la arteră la venă.
- Unele dintre microsferele HepaSphere pot fi puțin în afara intervalului, deci medicul trebuie să fie sigur că selectează corect dimensiunea microsferelor HepaSphere în conformitate cu dimensiunea vaselor țintă la nivelul de ocluzie dorit din vasculatură și după aprecierea aspectului angiografic arteriovenos.
- Datorită complicațiilor semnificative ale embolizării neîntinse, trebuie utilizată atenția extremă pentru orice proceduri care implică circulația extracraniană care conține capul și gâtul, iar medicul trebuie să fie foarte atent în aprecierea beneficiilor potențiale ale utilizării embolizării comparativ cu riscurile și complicațiile potențiale ale procedurii. Aceste complicații pot include orbirea, pierderea auzului, pierderea mirosului, paralizia și decesul.
- Vătămarea gravă a pielii indusă de radiații se poate produce la pacient în timpul perioadelor lungi de expunere la radioactivitate fluoroscopică, la pacienți de talie mare, la proiecții ale razelor x în unghi și la rularea înregistrărilor imaginilor multiple sau radiografii. Consultați protocolul clinic al unității dumneavoastră pentru a vă asigura că este aplicată doza corespunzătoare de radiație pentru fiecare tip specific de procedură efectuată.
- Apariția vătămării prin radiație a pacientului poate fi întârziată. Pacienții trebuie să fie informați referitor la potențialele efecte ale radiației, unde să se adreseze și pe cine să contacteze dacă apar simptome.
- Microsferele HepaSphere NU TREBUIE să fie reconstituite în apă sterilă pentru injectare. Reconstituirea în apă sterilă are ca rezultat umflarea excesivă care face injectarea de

microsferelor HepaSphere foarte dificilă sau chiar poate împiedica injectarea.

- Nu reconstituiți microsferele HepaSphere cu lipiodol/etiodol.
- Acordați atenție semnelor asociate embolizării neîntinse. În timpul injectării monitorizați cu atenție semnele vitale ale pacientului pentru includerea SaO₂ (de ex., hipoxia, modificări ale SNC). Luați în considerare terminarea procedurii, investigarea derivației posibile sau mărirea dimensiunii microsferelor dacă apar orice semne de embolizare neîntinse sau dacă pacientul dezvoltă simptome.
- Luați în considerare mărirea dimensiunii microsferelor dacă dovada angiografică a embolizării nu apare rapid în mod clar pe durata injectării microsferelor.

Avertismente legate de utilizarea microsferelor mici:

- Trebuie acordată atenție ori de câte ori se intenționează utilizarea agenților de embolizare care au diametrul mai mic decât capacitatea de rezoluție a echipamentului dumneavoastră de imagistică. Prezența anastomozelor arteriovenoase, a vaselor ramificate care conduc la distanță de zona țintă sau a vaselor emergente neevidente înainte de embolizare pot conduce la embolizare neîntinse și la complicații grave.
- Microsferele mai mici de 100 de microni sunt mai potrivite pentru terminarea circulației către țesutul distal. Există un potențial mai ridicat de vătămare ischemică rezultată în urma utilizării microsferelor de dimensiuni mai mici și trebuie acordată atenție consecințelor acestei vătămări înainte de embolizare. Consecințele potențiale includ inflamarea, necrozarea, paralizia, abcesul și/sau sindromul post-embolizare puternic.
- Inflamarea postembolizare poate avea ca rezultat ischemia țesutului adiacent zonei țintă. Trebuie lucrat cu grijă pentru a evita ischemia țesutului intolerant, neîntinse, precum țesutul nervos.

MĂSURI DE PRECAUȚIE

Microsferele HepaSphere trebuie să fie utilizate doar de către medici specialiști instruiți în procedurile de embolizare vasculară. Dimensiunea și cantitatea microsferelor trebuie să fie selectate cu atenție în conformitate cu leziunea de tratat și potențiala prezență a șunturilor. Numai medicul poate decide care este cel mai potrivit moment pentru oprirea injectării microsferelor HepaSphere.

A nu se utiliza dacă flaconul, capacul sau pungea prezintă deteriorări.

Utilizare pentru un singur pacient - Conținut furnizat steril - A nu se reutiliza, reprocessa și reesteriliza niciodată conținutul unui flacon care a fost deschis. Reutilizarea, reprelucrarea sau

resterilizarea poate compromite integritatea structurală a dispozitivului și/sau poate conduce la defectarea dispozitivului, care, la rândul ei, poate avea ca rezultat vătămarea, îmbolnăvirea sau decesul pacientului. Reutilizarea, repelucrarea sau resterilizarea poate genera, de asemenea, un pericol de contaminare a dispozitivului și/sau poate provoca infectarea pacientului sau infecție încrucișată, incluzând, dar fără a se limita la, transmiterea bolii(bolilor) infecțioase de la un pacient la altul. Contaminarea dispozitivului poate provoca vătămarea, îmbolnăvirea sau decesul pacientului. Toate procedurile trebuie efectuate în conformitate cu tehnica aseptică acceptată.

Microsferele HepaSphere NU TREBUIE utilizate în starea lor uscată, inițială. Acestea trebuie reconstituite înainte de utilizare.

Microsferele HepaSphere se umflă în soluție apoasă. Dimensiunea, dar fărle depinde de concentrația ionică a soluției. Consultați secțiunea „COMPORTARE LA UMFLARE”. Microsferele HepaSphere sunt comprimate și pot fi injectate ușor prin intermediul microcateterelor. Cu toate acestea, injectarea microsferelor HepaSphere înainte ca acestea să fie complet umflate poate avea ca rezultat nereușita în atingerea țintei de embolizare vizate și embolizarea posibilă a unei zone de țesut mai mari.

Notă: Concentrația maximă recomandată de hipoclorit de doxorubicină este de 5 mg/ml. Concentrațiile de hipoclorit de doxorubicină peste 5 mg/ml cresc în mod substanțial viscozitatea soluției și fac dificilă manipularea microsferelor HepaSphere. Concentrația maximă recomandată de irinotecan este de 20 mg/ml.

Pacienții cu alergii cunoscute la mediul de contrast non-ionic pot necesita corticosteroizi înainte de embolizare. Pot fi necesare evaluări sau precauții suplimentare în gestionarea îngrijirii periprocedurale la pacienții care prezintă următoarele stări:

- Diateză hemoragică sau hipercoagulare
- Imunodeficiență

Notă: Dacă microsfelele HepaSphere sunt umplute cu hipoclorit de doxorubicină sau cu irinotecan, consultați Instrucțiunile de utilizare corespunzătoare medicamentului pentru informații referitoare la contraindicații, avertismente, precauții, complicații potențiale, dozaj și gestionarea pacientului înainte de utilizare.

COMPLICAȚII POTENȚIALE

Embolizarea vasculară este o procedură de risc ridicat. Complicațiile se pot produce oricând în timpul sau după efectuarea procedurii și pot include, dar fără a se limita la, următoarele

- sindrom post-embolizare (cum ar fi greață, vărsături, durere, febră)

- oboseală și lipsa poftei de mâncare
- hipertensiune
- afecțiuni sau insuficiență hepatică (inclusiv anomalii ale enzimelor hepatice și ascite)
- complicații asociate cu cateterizarea (de ex., hematoma la locul de intrare, formarea de cheaguri la vârful cateterului și deplasarea ulterioară a acestora, vătămări ale nervilor și/sau vătămări circulatorii care pot avea ca rezultat vătămarea piciorului)
- ruptură a vasului sau a leziunii și hemoragie
- spasm vascular
- recanalizare
- reacție alergică la medicamente (de ex., analgezice)
- reacție alergică la mediul de contrast non-ionic sau la materialul de embolizare
- reflux nedorit sau trecerea microsferelor HepaSphere în artere normale adiacente față de leziunea țintă sau prin intermediul leziunii în alte artere sau straturi arteriale, precum artera carotidă internă, artera pulmonară sau circulația coronariană
- embolism pulmonar datorită derivației arteriovenoase
- efuziune pleurală
- ischemie într-o locație nedorită, inclusiv atac ischemic, infarct ischemic (inclusiv infarct miocardic) și necrozarea țesutului
- ocluzia patului capilar și deteriorarea țesutului (colecistită, colangită, pancreatită)
- paralizie ca rezultat al embolizării neîntinse sau vătămări ischemice de la un edem al țesutului adiacent
- orbire, pierderea auzului și pierderea mirosului
- reacții față de corp străin care necesită intervenție medicală
- infecție care necesită intervenție medicală (inclusiv absces hepatic)
- deces
- informații suplimentare se găsesc în secțiunea Avertismente

COMPORTARE LA UMFLARE

Microsferele HepaSphere se umflă în timpul reconstituirii cu soluție apoasă cu clorură de sodiu 0,9% și mediu de contrast non-ionic. Când sunt hidratate în 100% soluție apoasă de NaCl 0,9% sau mediu de contrast non-ionic și în 50% mediu de contrast non-ionic și 50% soluție apoasă cu NaCl 0,9%, microsfelele HepaSphere se umflă în 10 minute de aproximativ 4 ori față de diametrul lor inițial în formă uscată. De exemplu, microsfelele HepaSphere cu un diametru de aproximativ 50-100 de micrometri în starea lor uscată se vor umfla la aproximativ 200-400 de micrometri pe durata reconstituirii, după cum se recomandă mai jos. Datorită variabilității inerente a procesului de umflare, unele dintre microsfelele HepaSphere vor fi puțin în afara acestui interval după reconstituire, deci medicul trebuie să fie sigur că selectează corect dimensiunea microsferelor HepaSphere

în conformitate cu vasele țintă de la nivelul de ocluzie dorit din vasculatură și cu natura soluției apoase.

Notă: Pentru umflarea corespunzătoare, microsferile HepaSphere trebuie să fie expuse la minimum 10 ml de soluție pentru hipoclorit de doxorubicină sau soluție salină sau la minimum 5 ml de soluție pentru irinotecan. Când sunt umplute cu hipoclorit de doxorubicină, dimensiunea de umflare depinde de cantitatea de medicament cu care este umplut produsul. Microsferile HepaSphere suferă o micșorare a dimensiunii de aproximativ 20% atunci când sunt umplute cu hipoclorit de doxorubicină comparativ cu dimensiunea în soluție apoasă pură cu clorură de sodiu 0,9% și de aproximativ 30% atunci când sunt umplute cu irinotecan.

COMPATIBILITATEA CU CATETERUL

Microsferile HepaSphere pot fi injectate cu microcatetere care au următoarele specificații:

Uscat (µm)	Interval de dimensiune aproximativă reconstituită (µm)	Identificator dimensiune cateter (in.)
20-40	80-160	≥0,020
30-60	120-240	≥0,021
50-100	200-400	≥0,021
100-150	400-600	≥0,024
150-200	600-800	≥0,027

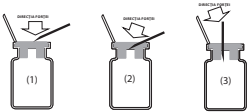
INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Microsferile HepaSphere trebuie reconstituite în conformitate cu descrierile de mai jos de la OPȚIUNEA 1, OPȚIUNEA 2 sau OPȚIUNEA 3 înainte de amplasarea cateterului.

- Selectați cu atenție dimensiunea microsferelor HepaSphere în conformitate cu dimensiunea vaselor țintă de la nivelul de ocluzie dorit din vasculatură și cu natura soluției apoase. Consultați descrierea din secțiunea „COMPORTARE LA UMFLARE”.
- Asigurați compatibilitatea microsferelor HepaSphere cu dimensiunea vizată a cateterului care urmează a fi utilizat. Consultați tabelul de mai sus.
- Inspectați ambalajul pentru a confirma că este intact. Suprafața externă a flaconului este sterilă.
- În conformitate cu tehnica aseptică, deschideți folia autoadezivă începând de la vârf și dezlipiți complet folia până la bază. Înclinați ușor flaconul steril pe câmpul steril, evitând contactul cu orice componente etanșate anterior.
- Microsferile HepaSphere pot fi prezente în exteriorul flaconului. De aceea, flaconul

trebuie să fie manipulat în mod aseptic la distanță de principalul câmp steril.

- Pentru prevenirea carotării opritorului din cauciuc, introduceți acul de injecție după cum urmează
1. Țineți acul astfel încât țesătura să fie orientată în sus și poziționați vârful diagonal față de locul de introducere. Apăsați vârful pe centrul locului de introducere.
 2. Aplicați asupra acului o forță ușoară în direcția opusă țesăturii pentru a introduce acul în locul de introducere până când secțiunea pintenului acului nu mai este vizibilă. Aveți grijă să nu răzuți suprafața orientată în sus a capacului de cauciuc cu pintelul vârfului acului.
 3. Continuând să aplicați asupra acului o forță ușoară în direcția opusă țesăturii, introduceți acul cu grijă în poziție verticală prin capacul de cauciuc.



4. După preparare, examinați cu grijă soluția pentru a determina dacă sunt prezente orice impurități de cauciuc. Dacă soluția pare contaminată, nu o utilizați.

Notă: Se recomandă utilizarea vârfului cu orificiu de eșapare/ace boante.

MICROSFERELE HEPASPHERE POT FI UTILIZATE CU SAU FĂRĂ UMLERE CU HIPOCLORIT DE DOXORUBICINĂ SAU IRINOTECAN.

OPȚIUNEA 1: PREGĂTIREA PENTRU EMBOLIZARE FĂRĂ MEDICAMENT (CALMANT)

Țimpul aproximativ de reconstituire când se folosesc fără să fie încărcate cu medicament este de 10 min.

- Umpleți o seringă cu 10 ml de soluție apoasă de NaCl 0,9%. Conectați seringă la un ac cu diametrul de calibru 20 sau mai mare.
- Pentru a asigura reconstituirea corespunzătoare a microsferelor HepaSphere, apucați flaconul în poziție orizontală cu vârfurile degetelor și rotiți flaconul de câteva ori. Acest lucru va permite transferul conținutului uscat al flaconului către peretele lateral.

Notă: Trageți înapoi numai capacul care se deschide prin apăsare; nu scoateți inelul de pliere sau opritorul de pe flacon.

- Introduceți cu atenție acul de la seringă prin opritorul flaconului. Continuați rotirea

flaconului între vârfurile degetelor și injectați întreaga cantitate (10 ml) de mediu de reconstituire în flacon, apoi așezați flaconul în poziție verticală și scoateți cu grijă seringă cu acul atașat.

Notă: Flaconul este închis ermetic. Dacă aspirarea din seringă în flacon nu se produce automat, atunci, cu grijă, aspirați manual aerul din flacon în seringă înainte de injectarea lichidului de reconstituire. Aspirarea și/sau tehnicile de ventilare corespunzătoare, așa cum au fost aprobate de unitatea pentru îngrijirea sănătății, pot fi folosite pentru injectarea mai ușoară a mediului de reconstituire în flacon. Dacă aspirarea aerului din flacon este efectuată înainte de reconstituire, lucrați cu atenție astfel încât să nu scoateți sferele din flacon.

- Pentru a asigura o reconstituire omogenă a microsferelor HepaSphere, agitați flaconul în ambele sensuri, astfel încât lichidul să ia contact cu opritorul de 5-10 ori.
- Așteptați cel puțin 10 minute pentru a permite microsferelor HepaSphere să se reconstituie și să se umfle complet.
- Utilizați o seringă de 30 ml și un ac cu diametrul de calibru 20 sau mai mare pentru a aspira conținutul flaconului. Rotiți flaconul în poziție verticală, cu partea de jos a flaconului orientată în sus. Trageți înapoi acul astfel încât să fie scufundat în lichid, dar fără să fie blocat de opritor. Aspirați întregul conținut al flaconului în seringă.
- 10 ml de mediu de contrast non-ionic trebuie adăugați în seringă care conține microsferile HepaSphere în scopul vizualizării sub fluoroscopie și suspensia microsferelor.

Notă: Dacă aerul a fost aspirat anterior din flacon, injectarea ușoară a aerului utilizând seringă înainte de aspirarea conținutului flaconului va asigura o aspirare mai ușoară a conținutului flaconului în seringă. Dacă nu este retras întregul conținut, introduceți un volum suplimentar de aer și repetați procesul de aspirare. Este posibil să adăugați o cantitate suplimentară de contrast non-ionic sau de soluție apoasă cu clorură de sodiu 0,9% în seringă pentru a obține o dispersare mai mare a microsferelor.

Notă: Microsferele HepaSphere reconstituite așa cum este descris mai sus pot fi utilizate în prezența agenților chimioterapeutici precum cisplatină, epirubicină, hipoclorit de doxorubicină, fluorouracil, irinotecan și mitomicină după hidratare. Cu toate acestea, pentru administrarea medicamentului, microsferile HepaSphere sunt indicate numai pentru utilizarea împreună cu hipoclorit de doxorubicină (consultați mai jos Opțiunea 2) sau cu irinotecan (consultați mai jos Opțiunea 3).

OPȚIUNEA 2: PREGĂTIREA PENTRU EMBOLIZARE CÂND SUNT UMPLUTE CU HIPOCLORIT DE DOXORUBICINĂ

AVERTISMENT: Formulele lipozomale ale hipocloritului de doxorubicină nu sunt potrivite pentru umplerea microsferelor HepaSphere.

Notă: Lăsați doxorubicina lichidă să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.

Hipocloritul de doxorubicină liofilizat trebuie reconstituit în soluție cu clorură de sodiu 0,9%. Ca linie directoare generală, umplerea microsferelor HepaSphere cu hipoclorit de doxorubicină liofilizat dizolvat în soluție cu clorură de sodiu 0,9% va dura o oră. Microsferele HepaSphere nu trebuie să fie utilizate înainte ca acestea să fie complet hidratate și umflate. Cinetica umplerii cu hipoclorit de doxorubicină pre-dizolvat poate varia în funcție de concentrația și pH-ul soluției.

- Alegeți doza corespunzătoare de hipoclorit de doxorubicină pentru umplerea microsferelor HepaSphere.

Notă: În microsferile HepaSphere de 25 mg poate fi încărcată o doză maximă de 75 mg de hipoclorit de doxorubicină. Dizolvați doza dorită de hipoclorit de doxorubicină liofilizat în 20 ml de soluție cu clorură de sodiu 0,9% pentru injectare.

NU UTILIZAȚI NICIODATĂ APĂ PURĂ

Notă: Concentrația maximă recomandată de hipoclorit de doxorubicină este de 5 mg/ml. Concentrațiile de hipoclorit de doxorubicină peste 5 mg/ml cresc în mod substanțial viscozitatea soluției și fac dificilă manipularea microsferelor HepaSphere.

- Aspirați 20 ml de soluție cu hipoclorit de doxorubicină în două seringi separate de 30 ml fiecare. Fiecare seringă de 30 ml trebuie să conțină 10 ml de soluție cu hipoclorit de doxorubicină.
- Conectați una dintre seringile de 30 ml care conține 10 ml de soluție cu hipoclorit de doxorubicină la un ac cu diametrul de calibru 20 sau mai mare.
- Pentru a asigura reconstituirea corespunzătoare a microsferelor HepaSphere, apucați flaconul cu microsfere HepaSphere în poziție orizontală cu vârfurile degetelor și rotiți flaconul de câteva ori. Acest lucru va permite transferul conținutului uscat al flaconului către peretele lateral.
- Notă: Trageți înapoi numai capacul care se deschide prin apăsare; nu scoateți inelul de pliere sau opritorul de pe flacon.
- Introduceți cu atenție acul uneia dintre seringile de 30 ml care conține 10 ml de soluție cu hipoclorit de doxorubicină prin opritorul flaconului. Continuați rotirea flaconului între vârfurile degetelor și injectați întreaga cantitate de 10 ml de soluție cu hipoclorit de doxorubicină în

flacon.

- Așezați în poziție verticală flaconul cu microsferă HepaSphere. Scoateți cu atenție seringă cu acul atașat și lăsați flaconul în repaus timp de 10 minute pentru hidratarea completă a sferelor.
- Pe durata perioadei de hidratare de 10 minute, scuturați de câteva ori, în ambele sensuri, flaconul cu microsferă HepaSphere astfel încât lichidul să ia contact cu opritorul gri. Repetați procesul la fiecare 2-3 minute pentru a asigura o reconstituire omogenă a microsferelor HepaSphere.

Notă: Flaconul este închis ermetic. Dacă aspirarea din seringă în flacon nu se produce automat, atunci, cu grijă, aspirați manual aerul din flacon în seringă înainte de injectarea lichidului de reconstituire. Aspirarea și/sau tehnicile de ventilare corespunzătoare, așa cum au fost aprobate de unitatea pentru îngrijirea sănătății, pot fi folosite pentru injectarea mai ușoară a mediului de reconstituire în flacon. Dacă aspirarea aerului din flacon este efectuată înainte de reconstituire, lucrați cu atenție astfel încât să nu scoateți sferile din flacon.

- După perioada de hidratare de 10 minute, atașați un ac cu diametrul de calibrul 20 sau mai mare la a doua seringă de 30 ml care conține cantitatea rămasă de 10 ml de soluție cu hipoclorit de doxorubicină și introduceți seringă în flaconul cu microsferă HepaSphere. Aspirați conținutul flaconului cu microsferă HepaSphere în seringă de 30 ml care conține cantitatea rămasă de 10 ml de soluție cu hipoclorit de doxorubicină. Rotiți flaconul în poziție verticală, cu partea de jos a flaconului orientată în sus. Trageți înapoi acul astfel încât să fie scufundat în lichid, dar fără să fie blocat de opritor. Aspirați întregul conținut al flaconului în seringă.

Notă: Dacă pe peretele flaconului sunt în continuare blocate prea multe sfere, clătiți flaconul cu 2 sau 3 ml de ser fiziologic și aspirați din nou cu seringă care conține microsferele HepaSphere.

- Înainte de a scoate acul din flaconul cu microsferă HepaSphere, în timp ce țineți seringă în poziție verticală, trageți ușor pistonul seringii în jos, scoțând orice cantitate de soluție care ar putea fi în interiorul acului.
- Înlocuiți acul cu un capac de seringă și agitați seringă în ambele sensuri pentru dispersarea conținutului în interiorul seringii.
- Așteptați cel puțin 60 de minute pentru a permite microsferelor HepaSphere să se încarce cu hipoclorit de doxorubicină. Pe durata celor 60 de minute, seringă trebuie agitată la fiecare 10-15 minute pentru a optimiza distribuția medicamentului în sferă.
- După 60 de minute, lăsați seringă în repaus pentru ca sferile să se decanteze și scurgeți

complet supranatantul și eliminați-l urmând standardele aprobate de unitate.

- Adăugați o cantitate de minim 20 ml de mediu de contrast non-ionic în seringă de 30 ml care conține microsferă HepaSphere umplute cu hipoclorit de doxorubicină, deși o cantitate mai mare de soluție poate oferi un control mai bun pe durata embolizării. Agitați seringă de 2 sau 3 ori și așteptați 5 minute până când se obține omogenitatea soluției.

Notă: Lăsați soluția reconstituită cu sfere cu doxorubicină să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.

- Înainte de orice injectare, verificați dacă sferile se află în suspensie; dacă nu, agitați seringă înainte și înapoi pentru dispersarea conținutului în interiorul seringii.

OPȚIUNEA 3: PREGĂTIREA PENTRU EMBOLIZARE CÂND SUNT UMLUTE CU IRINOTECAN

Microsferele HepaSphere umplute cu irinotecan sunt aplicabile numai pentru dimensiunile de 20-40 μm, 30-60 μm și 50-100 μm.

Ca linie directoare generală, umplerea microsferelor HepaSphere cu irinotecan va dura 30 de minute. Microsferele HepaSphere nu trebuie să fie utilizate înainte ca acestea să fie complet hidratate și umflate.

- Alegeți doza corespunzătoare de soluție cu irinotecan pentru umplerea microsferelor HepaSphere. În 25 mg de microsferă HepaSphere poate fi încărcată o doză maximă de 100 mg de irinotecan. Soluția cu irinotecan este disponibilă de obicei într-o concentrație de 20 mg/ml.

Notă: Lăsați irinotecanul să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.

- Aspirați soluția cu irinotecan într-o seringă conectată la un ac cu diametrul de calibrul 20 sau mai mare.
- Pentru a asigura reconstituirea corespunzătoare a microsferelor HepaSphere, apucați flaconul cu microsferă HepaSphere în poziție orizontală cu vârfurile degetelor și rotiți flaconul de câteva ori. Acest lucru va permite transferul conținutului uscat al flaconului către peretele lateral.

Notă: Trageți înapoi numai capacul care se deschide prin apăsare; nu scoateți inelul de pliere sau opritorul de pe flacon.

- Introduceți cu atenție acul de la seringă care conține soluția cu irinotecan prin opritorul flaconului. Continuați rotirea flaconului între vârfurile degetelor și injectați soluția cu irinotecan în flacon.
- Așezați în poziție verticală flaconul cu microsferă HepaSphere. Scoateți cu atenție seringă cu acul atașat și lăsați flaconul în repaus timp de 30 minute pentru

hidratarea completă a sferelor.

- Pe durata acestor 30 de minute, scuturați de câteva ori, înainte și înapoi, flaconul cu microsfere HepaSphere astfel încât lichidul să ia contact cu opritorul gri. Repetați procesul la fiecare 2-3 minute pentru a asigura o reconstituire omogenă a microsferelor HepaSphere.

Notă: Flaconul este închis ermetic. Dacă aspirarea din seringă în flacon nu se produce automat, atunci, cu grijă, aspirați manual aerul din flacon în seringă înainte de injectarea lichidului de reconstituire. Aspirarea și/sau tehnicile de ventilare corespunzătoare, așa cum au fost aprobate de unitatea pentru îngrijirea sănătății, pot fi folosite pentru injectarea mai ușoară a mediului de reconstituire în flacon. Dacă aspirarea aerului din flacon este efectuată înainte de reconstituire, lucrați cu atenție astfel încât să nu scoateți sferile din flacon.

- După perioada de hidratare și umplere de 30 de minute, atașați un ac cu diametru de calibru 20 sau mai mare la o seringă de dimensiune corespunzătoare și introduceți seringă în flaconul cu microsfere HepaSphere. Aspirați în seringă conținutul flaconului cu microsfere HepaSphere. Rotiți flaconul în poziție verticală, cu partea de jos a flaconului orientată în sus. Trageți înapoi acul astfel încât să fie scufundat în lichid, dar fără să fie blocat de opritor. Aspirați întregul conținut al flaconului în seringă.
- Înainte de a scoate acul din flaconul cu microsfere HepaSphere, în timp ce țineți seringă în poziție verticală, trageți ușor pistonul seringii în jos, scoțând orice cantitate de soluție care ar putea fi în interiorul acului.
- Înlocuiți acul cu un capac de seringă și agitați seringă în ambele sensuri pentru dispersarea conținutului în interiorul seringii.
- Adăugați un volum egal de mediu de contrast non-ionic în seringă care conține microsferile HepaSphere umplute cu irinotecan imediat înainte de utilizare.

Notă: Lăsați soluția reconstituită cu sfere cu irinotecan să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.

- Volumul mai mare de mediu de contrast non-ionic poate conduce la eliberarea soluției cu irinotecan în supranatant.
- Agitați seringă de 2 sau 3 ori și așteptați 5 minute până când se obține omogenitatea soluției.
- Înainte de orice injectare, verificați dacă microsferile se află în suspensie. Dacă nu, agitați seringă înainte și înapoi pentru dispersarea conținutului în interiorul seringii.
- Nu eliminați supranatantul.

INSTRUCȚIUNI DE ADMINISTRARE

- Evaluați cu atenție rețeaua vasculară asociată cu leziunea țintă utilizând

imagistica de înaltă rezoluție.

Notă: Este important ca înainte de începerea embolizării să determinați dacă sunt prezente derivații arteriovenoase.

- Folosind tehnicile standard, poziționați cateterul de furnizare în interiorul vasului țintă și vârful cateterului cât mai aproape posibil de ținta de embolizare.
- Utilizați o seringă de injectare nu mai mare de 3 ml pentru furnizarea microsferelor HepaSphere fără medicament sau umplute cu doxorubicină/irinotecan. Se recomandă utilizarea unei seringi de injectare de 1 ml.
- Aspirați amestecul de microsfere HepaSphere într-o seringă de injectare.
- Pentru injectare pot fi utilizate două metode pentru separarea alicotelor de embolizare:
- **Opțiunea 1:** Conectați un robinet cu 3 căi la seringă care conține microsferile HepaSphere fără medicament sau umplute cu doxorubicină/irinotecan și la microcateterul de introducere și utilizați o seringă de 1 ml pentru injectarea prin portul deschis al robinetului cu 3 căi.
- **Opțiunea 2:** Alicotele succesive de microsfere HepaSphere umplute cu doxorubicină/irinotecan/fără medicament pot fi trase din seringă într-o seringă de injectare de 1 ml prin intermediul unui robinet cu 3 căi care nu este atașat la cateterul de introducere. Seringă de 1 ml care conține fiecare alicotă poate fi atașată independent la microcateterul de introducere și injectată.
- Agitați seringă înainte și înapoi pentru a menține amestecul de microsfere HepaSphere în suspensie omogenă.
- Sub ghidare fluoroscopică continuă, injectați alicota de microsfere HepaSphere într-o manieră lentă, neforțată, prin pulsații, într-o perioadă de timp de aproximativ 1 minut per ml de soluție cu microsfere. Injectați întotdeauna în condiții de curgere liberă și monitorizați refluxul.

Notă: Refluxul sferelor de embolizare poate induce ischemia imediată a țesuturilor și vaselor nețintite.

- Atunci când se produce stază în pediculul de alimentare în timpul furnizării microsferelor HepaSphere fără medicament sau umplute cu doxorubicină/irinotecan, așteptați cel puțin 5 minute, apoi efectuați o angiogramă selectivă, după scurgerea celor 5 minute, pentru a verifica încetarea fluxului anterograd.
- Dacă nu s-a produs încetarea fluxului anterograd, continuați introducerea sub ghidare fluoroscopică până la obținerea devascularizării dorite.
- După terminarea introducerii de microsfere HepaSphere, scoateți cateterul în timp ce mențineți o aspirație ușoară pentru a evita dislocarea oricăror microsfere HepaSphere reziduale care ar putea încă să existe în

- lumenul cateterului. Aruncați la deșeuri cateterul după scoatere și nu îl reutilizați.
- Aruncați la deșeuri orice flacon deschis și orice microsferă HepaSphere neutilizate.

ATENȚIE

În cazul în care cateterul se înfundă sau se întâmpină rezistență semnificativă la introducere pe durata injectării, nu încercați să spălați cateterul cu presiune excesivă deoarece se poate produce refluxul materialului de embolizare, având ca rezultat embolizarea neîntintă. Scoateți cateterul aplicând în același timp o aspirație ușoară și înlăturați-l.

PĂSTRARE/DEPOZITARE/ELIMINARE

- Microsferele HepaSphere trebuie depozitate la temperatura camerei, într-un loc uscat, întunecos în flacoanele și ambalajele lor originale.
- Data expirării este indicată pe etichetă.
- A nu se resteriliza
- Atunci când procedura de reconstituire este finalizată, păstrați soluția de microsferă HepaSphere la temperaturi de 2 până la 8 °C și utilizați-o în maximum 24 de ore, dacă nu se utilizează imediat. Nu depozitați

microsferele HepaSphere după adăugarea mediului de contrast.

Notă: S-a dovedit că microsferile HepaSphere care nu au fost umplute cu hipoclorit de doxorubicină, atunci când nu sunt amestecate cu substanță de contrast și când sunt depozitate la 2-8 °C, sunt stabile fizic și chimic timp de 15 zile.

- După utilizare, microsferile HepaSphere trebuie eliminate în circuitul spitalului pentru deșeuri contaminate.

INFORMAȚII PENTRU CONSILIEREA PACIENȚILOR

- Pacienții trebuie să înțeleagă foarte bine înainte de embolizare cine le va asigura asistența ulterioară procedurii și pe cine trebuie să contacteze în caz de urgență după embolizare.
- Pacienții supuși embolizării trebuie să înțeleagă potențialele beneficii, riscuri și evenimente adverse asociate cu embolizarea. În special, pacienții trebuie să înțeleagă că există posibilitatea ca simptomele să nu li se amelioreze în urma embolizării.

Dimensiunea produselor uscate (µm)	Cod de culoare (marginile etichetei)	Cantitatea de microsferă (mg)	Referință
20-40	Gri	25 50	V 125 HS V 150 HS
30-60	Portocaliu	25 50	V 225 HS V 250 HS
50-100	Galben	25 50	V 325 HS V 350 HS
100-150	Albastru	25 50	V 525 HS V 550 HS
150-200	Roșu	25 50	V 725 HS V 750 HS

Notă: Microsferele HepaSphere de 20-40 µm (dimensiunea produsului uscat) sunt comercializate sub două denumiri: Microsfere HepaSphere și microsferă HepaSphere Q2.

INFORMAȚII AFLATE PE AMBALAJ

	Producător
	Data fabricației: AAAA-LL-ZZ
	Data expirării: AAAA-LL-ZZ
	Număr de lot
	Număr de catalog
	A nu se resteriliza

	Dacă ambalajul este deteriorat, nu utilizați produsul și consultați instrucțiunile de utilizare
	A se feri de razele soarelui
	A se păstra într-un loc uscat
	De unică folosință
	Atenție
	Apirogen
	Sterilizat prin iradiere
	Dispozitiv medical
	Identificator unic al dispozitivului
	Sistem unic de barieră sterilă cu ambalaj de protecție în interior
	Consultați instrucțiunile de utilizare
	Identificarea pacientului
	Centru de asistență medicală sau medic
	Data
	Website cu informații pentru pacient
	Sigla mărcii CE - Identificarea organismului notificat: 0459
	Dimensiunea microsferelor în stare uscată/Dimensiunea microsferelor în stare hidratată

În Uniunea Europeană, orice incident grav care a avut loc în legătură cu dispozitivul trebuie raportat producătorului și autorității competente din statul membru respectiv.

HepaSphere™

Mikrogulôčky

NÁVOD NA POUŽITIE

ZAMÝŠĽANÉ POUŽITIE

Mikrogulôčky HepaSphere™ sú indikované na použitie pri embolizácii krvných ciev.

INDIKÁCIE NA POUŽITIE

Mikrogulôčky HepaSphere™ sú indikované na embolizáciu krvných ciev s aplikáciou doxorubicínu HCl alebo bez nej na terapeutické alebo predoperačné účely pri nasledovných zárokoch:

- embólia hepatocelulárneho karcinómu,
- embólia pečeneových metastáz.

Mikrogulôčky HepaSphere s naviazaným irinotekánom sú indikované na použitie pri:

- embólii metastatického kolorektálneho karcinómu (mCRC) do pečene.

OPIS

Mikrogulôčky HepaSphere patria do radu embolických činidiel založených na patentovaných technológiách. Mikrogulôčky HepaSphere sú biokompatibilné, hydrofilné, nevstrebateľné, zväčšujúce sa a tvarovateľné mikrogulôčky. Mikrogulôčky HepaSphere zväčšujú v kontakte s vodnými roztokmi svoj objem. Mikrogulôčky HepaSphere je možné použiť jednoduché (bez liečiva) alebo môžu obsahovať naviazaný doxorubicín HCl alebo irinotekán. Sú k dispozícii v širokom spektre veľkostí.

Suché (µm)	20 – 40	30 – 60	50 – 100	100 – 150	150 – 200
---------------	---------	---------	----------	-----------	-----------

Mikrogulôčky HepaSphere sú vyrobené zo 100 % polyvinylalkoholakrylát-ko-sódneho.

TABUĽKA MATERIÁLOV IMPLANTOVATEĽNEJ POMÔCKY

Materiál	Trvanie vystavenia	Úroveň vystavenia pacienta (na jednu liekovku)
Polyvinyl- alkoholakrylát- ko-sodný	Dlhodobé (> 30 dní)	25 mg alebo 50 mg

OBAL ZDRAVOTNÍCKEJ POMÔCKY

Mikrogulôčky HepaSphere sa dodávajú v sterilnej 10 ml liekovke so zahnutým uzáverom v utesnenom vrecku.

Obsahuje: 25 mg alebo 50 mg suchých mikrogulôčok HepaSphere na liekovku, ktoré sa musia pred použitím rekonštituovať.

KLINICKÝ VÝKON

Mikrogulôčky HepaSphere sú určené

na riadenú cieľnú embolizáciu.

Mikrogulôčky HepaSphere sú nevstrebateľné, dlhodobé implantáty, ktoré umožňujú trvalú embolizáciu. Mikrogulôčky HepaSphere sú tvarovateľné a zväčšujúce sa mikrogulôčky, ktoré prispôbia svoju morfológiu cieľovej cievy, aby umožnili úplné upchatie toku krvi. Nedostatok prívodu krvi do nádoru vedie k nekróze nádoru.

Mikrogulôčky HepaSphere môžu obsahovať naviazaný doxorubicín HCl alebo irinotekán a sú schopné liečivo nepretržite uvoľňovať lokálne v mieste embolizácie. Vzhľadom na svoju vysokú prispôsobivosť mikrogulôčky HepaSphere poskytujú optimálny kontakt medzi povrchom mikrogulôčok a stenou cievy, čím umožňujú liečivu prenikať do nádoru.

KLINICKÉ PRÍNOSY

Embolizácia mikrogulôčkami HepaSphere je minimálne invazívna liečba, ktorá je účinná pre:

- oddialenie progresie ochorenia a zlepšenie prežitia u pacientov s hepatocelulárnym karcinómom a metastázami do pečene,
- oddialenie progresie ochorenia a zlepšenie prežitia u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom do pečene.

Kópiu aktuálneho európskeho súhrnu parametrov bezpečnosti a klinického výkonu (SSCP) k tejto pomôcke nájdete v Európskej databáze zdravotníckych pomôcok (Eudamed), v ktorej je prepojená so základným UDI-DI. <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Základné UDI-DI: 088445048755E9. Prípadne si kópiu SSCP stiahnite z: <https://www.merit.com/sscp/>

ZOBRAZOVANIE MAGNETICKOU REZONANCIOU

Mikrogulôčky HepaSphere sú vyrobené z akrylického kopolyméru a sú kompatibilné so zobrazovaním magnetickou rezonanciou (MRI).

KONTRAINDIKÁCIE

- Pacienti netolerujúci zákroky s upchatím ciev
- Anatomické pomery cievneho riečiska alebo krvný tok, ktoré neumožňujú správne uloženie katétra alebo embolizačnú injekciu
- Potvrdený alebo suspektný vazospazmus
- Potvrdené alebo pravdepodobné krvácanie
- Pritomnosť závažného aterosklerotického ochorenia.
- Pritomnosť dráh kolaterálnych ciev, ktoré potenciálne ohrozujú normálne povodia počas embolizácie.
- Vysokoprietokové artériovenózne fistuly alebo fistuly s priemerom lúmenu, ktorý je väčší než zvolená veľkosť mikrogulôčok HepaSphere
- Periférny cievny odpor kladený prívodným artériám pred priechodom mikrogulôčok HepaSphere do lézie

- Nepoužívajte v pľúcnom, koronárnom cievnom riečisku ani cievnom riečisku centrálného nervového systému
- Známa citlivosť na polyvinylalkoholakrylát-ko-sodný

VAROVANIA

- Veľkosť mikrogulôčok HepaSphere je nutné zvoliť po zvážení artériovenózneho angiografického terénu. Vybraná veľkosť mikrogulôčok HepaSphere musí byť vhodná pre veľkosť cievy, ktorá zaistuje prívod krvi do cieľovej oblasti a zároveň bráni prechodu z tepny do žily.
- Niektoré mikrogulôčky HepaSphere môžu mať veľkosť, ktorá mierne vybočuje zo stanoveného rozmedzia. Lekár preto musí veľkosť mikrogulôčok HepaSphere zvoliť veľmi dôkladne podľa veľkosti cieľových ciev na požadovanej úrovni upchatia v cievnom systéme a po zvážení artériovenózneho angiografického terénu.
- Vzhľadom na značné komplikácie necielenej embolizácie je nutné pri všetkých krokoch na extrakraniálnom obeh, ktoré zahŕňajú hlavu a krk, postupovať veľmi opatrne. Lekár musí dôkladne zvážiť možné prínosy použitia embolizácie oproti rizikám a potenciálnym komplikáciám zákroku. Tieto komplikácie môžu zahŕňať slepotu, stratu sluchu, stratu čuchu, ochrnutie a smrť.
- V dôsledku dlhodobej fluoroskopie expozície, zákrokov u hypertrofičných pacientov, šikmej RTG projekcie a použitia viacerých záznamov obrazu či rádiografov môže dôjsť k závažným poškodeniam kože pacienta vplyvom žiarenia. Pozrite si klinický protokol vášho pracoviska a zaistíte použitie správnej dávky žiarenia pri vykonaní každého špecifického typu zákroku.
- Poranenie vplyvom žiarenia sa u pacienta môže rozvinúť až s určitým odstupom. Pacientom je nutné vysvetliť potenciálne účinky žiarenia – ako vyzerajú a koho majú kontaktovať, ak sa objavia príznaky.
- Mikrogulôčky HepaSphere sa NESMÚ rekonštituovať v sterilnej vode určenej na injekčnú aplikáciu. Rekonštitúcia v sterilnej vode vedie k značnému zvýšeniu objemu, pre ktorý potom môže byť injekčná aplikácia mikrogulôčok HepaSphere veľmi náročná alebo dokonca nemožná.
- Mikrogulôčky HepaSphere nerekonštituujte v lipidole/etiodule.
- Starostlivo sledujte pacienta, či sa nerozvinú známky necielenej embolizácie. Počas injekčnej aplikácie dôkladne sledujte životné funkcie pacienta vrátane hodnoty SaO₂ (napr. hypoxiu, zmeny funkcie CNS). Ak sa u pacienta rozvinú akékoľvek známky necielenej embolizácie alebo iné príznaky, odporúčame zvážiť ukončenie zákroku s následnou kontrolou prítomnosti novej

artériovenózne fistuly alebo použitím väčších mikrogulôčok.

- Ak sa počas injekčnej aplikácie mikrogulôčok rýchlo neobjavia angiografické známky embolizácie, zvážte použitie väčších mikrogulôčok.

Varovania týkajúce sa použitia malých mikrogulôčok:

- Pri použití embolizačných činidiel s priemerom, ktorý je menší než rozlišovacia schopnosť zobrazovacieho systému, je nutné postupovať veľmi opatrne. Prítomnosť artériovenózných anastomóz, cievnych vetiev vedúcich od cieľovej oblasti alebo rozvíjajúcich sa ciev, ktoré pred embolizáciou neboli viditeľné, môže viesť k necielenej embolizácii a závažným komplikáciám.
- Použitie mikrogulôčok s priemerom menším než 100 mikrometrov je spojené s vyššou pravdepodobnosťou zanesenia do distálnych tkanív. Pred embolizáciou s použitím menších mikrogulôčok je nutné zvážiť vyšší potenciál ischemického poškodenia a jeho následky. Potenciálne následky zahŕňajú opuch, nekrózu, ochrnutie, vznik abscesu a/alebo silnejší postembolizačný syndróm.
- Postembolizačný opuch môže viesť k ischemii tkaniva priliehajúceho k cieľovej oblasti. Dávajte pozor, aby nedošlo k ischemii necieľového tkaniva s nízkou toleranciou, ako napr. nervové tkanivo.

PREVENTÍVNE OPATRENIA

Mikrogulôčky HepaSphere smú používať výhradne lekári vyškolení v krokoch cievnej embolizácie. Veľkosť a množstvo mikrogulôčok je nutné dôkladne zvoliť na základe ošetrovanej lézie a potenciálnej prítomnosti fistúl. O najvhodnejšom čase na zastavenie injekčnej aplikácie mikrogulôčok HepaSphere môže rozhodnúť iba lekár.

Nepoužívajte, ak sú liekovka, uzáver alebo obal poškodené.

Určené na použitie len u jedného pacienta (Dodávaný obsah je sterilný.)

Otvorenú liekovku nikdy nepoužívajte opakovane, nerenovujte ani opätovne nesterilizujte. Pri opätovnom používaní, renovovaní alebo opätovnom sterilizovaní môže dôjsť k oslabeniu štruktúrnej integrity pomôcky a/alebo k zlyhaniu pomôcky, čo môže následne viesť k poraneniu, ochoreniu alebo smrti pacienta. Opätovné používanie, renovovanie alebo opätovné sterilizovanie môže tiež zvýšiť riziko kontaminácie pomôcky a/alebo pacientovi spôsobiť infekciu alebo krížovú infekciu, a okrem iného aj prenos infekčných chorôb z jedného pacienta na druhého. Kontaminácia tejto pomôcky môže mať za následok poranenie, ochorenie alebo smrť

pacienta. Pri všetkých zákrokoch je nutné dodržiavať schválenú aseptickú techniku.

Mikrogulôčky HepaSphere sa NESMÚ používať v ich pôvodnom suchom stave.

Pred použitím je nutné ich rekonštituovať. Mikrogulôčky HepaSphere zväčšujú vo vodnom roztoku svoj objem. Miera nárastu objemu závisí od iónovej koncentrácie roztoku. Pozrite si časť „ZVÄČOVANIE OBJEMU“. Mikrogulôčky HepaSphere sú komprimovateľné a je možné ich jednoducho podať injekčne cez mikrokateétre. Ak však mikrogulôčky HepaSphere podáte injekčne pred ich úplným zväčšením, nemusia dosiahnuť zamýšľaný cieľ embolizácie, ale môže dôjsť k embolizácii väčšej tkanivovej oblasti.

Poznámka: Maximálna odporúčaná koncentrácia doxorubicínu HCl je 5 mg/ml. Koncentrácie doxorubicínu HCl nad 5 mg/ml významne zvyšujú viskozitu roztoku a komplikujú manipuláciu s mikrogulôčkami HepaSphere. Maximálna odporúčaná koncentrácia irinotekánu je 20 mg/ml.

Pacientom so známymi alergiami na neiónové kontrastné látky môže byť pred embolizáciou nutné podať kortikosteroidy. Periprocedurálna starostlivosť o pacientov s nasledujúcimi stavmi môže vyžadovať ďalšie vyšetrenia alebo preventívne opatrenia:

- krvavé alebo hyperkoagulačné stavy,
- imunokompromitované stavy.

Poznámka: Pred naviazaním doxorubicínu HCl alebo irinotekánu na mikrogulôčky HepaSphere si pozrite príslušný návod na použitie lieku, kde nájdete kontraindikácie, varovania, preventívne opatrenia, potenciálne komplikácie, dávkovanie a pokyny na ďalšiu starostlivosť o pacienta.

POTENCIÁLNE KOMPLIKÁCIE

Cievna embolizácia je zákrok spojený s vysokým rizikom. Kedykoľvek počas zákroku alebo po ňom môže dôjsť ku komplikáciám, ktoré môžu okrem iného zahŕňať:

- postembolizačný syndróm (ako napr. nevoľnosť, zvracanie, bolesť, horúčku),
- únavu a stratu chuti do jedla,
- vysoký tlak,
- poruchy funkcie pečene alebo zlyhanie (vrátane anomálií pečeneového enzýmu a ascitu),
- komplikácie spojené s katetrizáciou (napr. hematóm v mieste vstupu, vznik zrazeniny na špičke katétra a jej následné uvoľnenie a poranenia nervov a/ciev s následným možným poškodením funkcie dolnej končatiny),
- ruptúru cievy alebo lézie a krvácanie,
- vazospazmus,
- rekanalizáciu,
- alergickú reakciu na lieky (napr. analgetiká),
- alergickú reakciu na neiónovú kontrastnú

látku alebo embolizačný materiál,

- nechcený reflux alebo prechod mikrogulôčok HepaSphere do normálnych artérií v blízkosti cieľovej lézie alebo cez léziu do iných artérií či arteriálnych lôžok, ako napr. vnútorná krčná tepna, pľúcny alebo srdcový obeh,
- pľúcna embólia v dôsledku artériovenózneho fistuly,
- pleurálny výpotok,
- ischémia v nechcenom mieste vrátane ischemickej cievnej mozgovej príhody, ischemického infarktu (vrátane infarktu myokardu) a tkanivovej nekrózy,
- upchatie kapilárneho lôžka a poškodenie tkaniva (zápal žľaz, zápal žľazových ciest, zápal pankreasu),
- ochrnutie v dôsledku necieľenej embolizácie alebo ischemického poškodenia v dôsledku opuchu príslušného tkaniva,
- slepota, strata sluchu a strata čuchu,
- reakcie na cudziu látku vyžadujúce lekárske zákroky,
- infekciu vyžadujúcu lekárske zákroky,
- úmrtie,
- ďalšie informácie nájdete v časti Varovania.

ZVÄČOVANIE OBJEMU

Mikrogulôčky HepaSphere zväčšujú svoj objem počas rozpúšťania 0,9 % vodným roztokom NaCl a neiónovou kontrastnou látkou. Po hydratácii čistým 0,9 % vodným roztokom NaCl alebo neiónovou kontrastnou látkou alebo zmesou pozostávajúcou z 50 % z neiónovej kontrastnej látky a z 50 % z 0,9 % vodného roztoku NaCl dôjde približne k 4-násobnému zväčšeniu priemeru mikrogulôčok HepaSphere z pôvodného priemeru za sucha za približne 10 minút. Napríklad mikrogulôčky HepaSphere s priemerom približne 50 – 100 mikrometrov v suchom stave zväčšia po rozpustení podľa nižšie uvedených odporúčaní svoj priemer približne na 200 – 400 mikrometrov. Vzhľadom na variabilitu zväčšenia objemu danú charakteristikami vlastného procesu môžu mať niektoré mikrogulôčky HepaSphere po rekonštitúcii veľkosť, ktorá mierne vybočuje zo stanoveného rozmedzia. Lekár preto musí dôkladne zvoliť veľkosť mikrogulôčok HepaSphere podľa veľkosti cieľových ciev na požadovanej úrovni upchatia v cievnom systéme a charakteru vodného roztoku.

Poznámka: Mikrogulôčky HepaSphere je nutné zmiešať s minimálne 10 ml roztoku doxorubicínu HCl alebo fyziologického roztoku a minimálne 5 ml irinotekánu, aby došlo k správnejmu zväčšeniu. Miera zväčšenia objemu mikrogulôčok s naviazaným doxorubicínom HCl závisí od množstva liečiva obsiahnutého v prípravku. Po naviazaní doxorubicínu HCl na mikrogulôčky HepaSphere dôjde k zmenšeniu ich veľkosti asi o 20 %, než keď sa vložila do čistého 0,9 % vodného roztoku NaCl. Po naviazaní

irintotekánu sa zmenšia asi o 30 %.

KOMPATIBILITA S KATÉTROM

Mikrogulôčky HepaSphere je možné injekčne podávať mikrokátetrami s nasledovnými špecifikáciami:

Suché (µm)	Približné rozmedzie rekonštituovanej veľkosti (µm)	Vnútrotný priemer katétra (palce)
20 – 40	80 – 160	≥ 0,020
30 – 60	120 – 240	≥ 0,021
50 – 100	200 – 400	≥ 0,021
100 – 150	400 – 600	≥ 0,024
150 – 200	600 – 800	≥ 0,027

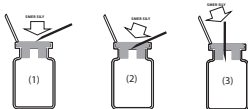
NAVOD NA POUZITIE

Pred vložením do katétra sa musia mikrogulôčky HepaSphere rekonštituovať podľa opisu, ktorý je uvedený v 1., 2. alebo 3. MOŽNOSTI.

- Dôkladne zvolte veľkosť mikrogulôčok HepaSphere podľa veľkosti cieľových ciev na požadovanej úrovni upchatia v danom cievnom systéme a charakteru vodného roztoku. Opis si pozrite v časti „ZVÄČŠENIE OBJEMU“.
- Skontrolujte kompatibilitu mikrogulôčok HepaSphere s katétrom zamýšľanej veľkosti, ktorý chcete použiť. Pozrite si vyššie uvedenú tabuľku.
- Skontrolujte obal a uistite sa, že nie je poškodený. Vonkajší povrch liekovky je sterilný.
- Aseptickou technikou otvorte odlepovaciu fóliu. Začnite pri špičke a úplne ju odlepte až po základňu. Opatrne vyklopte injekčnú striekačku do sterilného poľa. Vyhnite sa kontaktu s akýmkoľvek časťou, ktoré boli predtým utesnené.
- Mikrogulôčky HepaSphere sa môžu nachádzať mimo liekovky. Preto je nutné asepticky manipulovať s liekovkou mimo hlavného sterilného poľa.
- Injekčnú ihlu zavedte nasledujúcim spôsobom, aby ste nezatlačili gumovú zátku dovnútra

- Držte ihlu skoseným ostrým otočeným nahor a špičku nasmerujte šikmo proti miestu vpichu. Zatlačte špičku proti stredu miesta vpichu.
- Jemne v smere proti skosenému ostriu tlačte ihlu do miesta vpichu, až kým už nebudete vidieť pätku ihly. Dávajte pozor, aby ste pätkou špičky ihly nezoškrabli horný povrch gumovej zátky.
- Za neustáleho jemného tlaku na ihlu v

smere proti skosenému ostriu pomaly zavedte ihlu vertikálne cez gumový uzáver.



4. Po príprave dôkladne skontrolujte roztok a uistite sa, že sa v ňom nenachádzajú žiadne kontaminujúce kúsky gumy. Ak sa roztok zdá byť kontaminovaný, nepoužívajte ho.

Poznámka: Odporúča sa použitie odvzdušneného hrotu/tupých ihliel.

MIKROGULÔČKY HEPASPHERE JE MOŽNÉ POUŽÍVAŤ S NAVIAZANÝM DOXORUBICÍNOM HCl ČI IRINOTEKÁNOM ALEBO BEZ NICH.

1. MOŽNOSŤ: PRÍPRAVA NA EMBOLIZÁCIU BEZ LIEČIVA (JEDNODUCHÁ)

Približný čas rekonštitúcie bez použitia liečiva je 10 min.

- Naplníte striekačku 10 ml 0,9 % vodného roztoku NaCl. Pripojte striekačku k ihle s priemerom 20 G alebo väčším.
- Uchopte liekovku horizontálne medzi končeky prstov a niekoľkokrát ju prevráťte, aby ste zaistili správnu rekonštitúciu mikrogulôčok HepaSphere. Týmto preniesete suchý obsah liekovky k bočnej stene.

Poznámka: Odtiahnite len odklápací uzáver. Neodstraňujte z liekovky zvlnený krúžok ani zátku.

- Opatrne zavedte ihlu striekačky cez zátku liekovky. Stále otáčajte liekovku medzi končekmi prstov a vstreknite do nej celý objem (10 ml) rekonštitučnej látky. Potom liekovku otočte do vertikálnej polohy a opatrne vytiahnite striekačku s pripevnenou ihlou.

Poznámka: Liekovka je hermeticky uzavretá. Pokiaľ nedôjde k automatickej aspirácii zo striekačky do liekovky, opatrne nasajte vzduch z liekovky do striekačky a potom vstreknite rekonštitučnú tekutinu. Postupujte podľa techník pre správnu aspiráciu a/alebo odvzdušnenie, ktoré sú schválené vašim zdravotníckym zariadením, aby ste uľahčili vstreknutie rekonštitučnej látky do liekovky. Ak pred rekonštitúciou vykonávate aspiráciu vzduchu z liekovky, dávajte pozor, aby ste z nej neodšali mikrogulôčky.

- Zatrepte liekovkou 5- až 10-krát, aby sa tekutina dostala do kontaktu so zátkou. Zaistíte tým homogénnu rekonštitúciu mikrogulôčok HepaSphere.
- Počakajte minimálne 10 minút, aby sa mikrogulôčky HepaSphere úplne rekonštituovali a zväčšili.

- Na aspiráciu obsahu liekovky použite striekačku s objemom 30 ml a ihlu s priemerom 20 G alebo väčším. Otočte liekovku do vertikálnej polohy hore dnom. Zatláčajte ihlu do polohy, v ktorej bude ponorená do tekutiny, ale nebude ju obmedzovať zátka. Jemne nasajte celý obsah liekovky do striekačky.
- Na zabezpečenie vizualizácie pomocou fluoroskopie a rozptýlenia mikrogulôčok je potrebné do striekačky s mikrogulôčkami HepaSphere pridať 10 ml neiónovej kontrastnej látky.

Poznámka: Ak ste predtým z liekovky odsali vzduch, opätovné opatrné nasatie vzduchu do striekačky pred aspirovaním obsahu liekovky zabezpečí ľahšiu aspiráciu obsahu liekovky do striekačky. Ak neodoberiete všetok obsah, natlačte do liekovky ďalší vzduch a aspiráciu zopakujte. Do striekačky môžete pridať ďalšie množstvo neiónovej kontrastnej látky alebo 0,9 % vodného roztoku NaCl, a tým získať disperznejšie mikrogulôčky.

Poznámka: Mikrogulôčky HepaSphere rekonštituované podľa vyššie opísaného postupu je možné po hydratácii použiť v prítomnosti chemoterapeutických látok, ako sú cisplatina, epirubicín, doxorubicín HCl, fluorouracil, irinotekán a mitomycín. Mikrogulôčky HepaSphere sú však indikované na použitie len s doxorubicínom HCl (pozrite si 2. možnosť uvedenú nižšie) alebo irinotekánu (pozrite si 3. možnosť uvedenú nižšie).

2. MOŽNOSŤ: PRÍPRAVA NA EMBOLIZÁCIU NAVIAZANÝM DOXORUBICÍNOM HCl

VAROVANIE: Doxorubicín HCl v lipozomálnej forme nie je vhodný na naviazanie na mikrogulôčky HepaSphere.

Poznámka: Pred použitím tekutého doxorubicínu počkajte, kým dosiahne izbovú teplotu.

Lyofilizovaný doxorubicín HCl je potrebné rekonštituovať v 0,9 % roztoku NaCl. Naviazanie lyofilizovaného doxorubicínu HCl, ktorý je rozpustený v 0,9 % roztoku NaCl, na mikrogulôčky HepaSphere trvá všeobecne jednu hodinu. Mikrogulôčky HepaSphere sa nesmú používať skôr, než budú úplne hydratované a zväčšené. Kinetika naviazania vopred rozpusteného doxorubicínu HCl sa môže líšiť v závislosti od koncentrácie a pH roztoku.

- Zvoľte vhodnú dávku doxorubicínu HCl, ktorú chcete naviazať na mikrogulôčky HepaSphere.

Poznámka: Maximálna dávka doxorubicínu HCl, ktorú je možné naviazať na každú liekovku s 25 mg mikrogulôčok HepaSphere, je 75 mg. Požadovanú dávku lyofilizovaného doxorubicínu HCl na vstreknutie rozpustíte v 20 ml 0,9 % roztoku NaCl.

NIKDY NEPOUŽÍVAJTE ČISTÚ VODU

Poznámka: Maximálna odporúčaná koncentrácia doxorubicínu HCl je 5 mg/ml. Koncentrácie doxorubicínu HCl nad 5 mg/ml významne zvyšujú viskozitu roztoku a komplikujú manipuláciu s mikrogulôčkami HepaSphere.

- Aspirujte 20 ml roztoku doxorubicínu HCl do dvoch samostatných 30 ml striekačiek. Každá 30 ml striekačka musí obsahovať 10 ml roztoku doxorubicínu HCl.
- Pripojte jednu z 30 ml striekačiek s 10 ml roztoku doxorubicínu HCl k ihle s priemerom 20 G alebo väčším.
- Uchopte liekovku horizontálne medzi končeky prstov a niekoľkokrát ju prevráťte, aby ste zaistili správnu rekonštitúciu mikrogulôčok HepaSphere. Týmto preniesiete suchý obsah liekovky k bočnej stene.
- **Poznámka:** Odtiahnite len odklápací uzáver. Neodstraňujte z liekovky zvlhčený krúžok ani zátka.
- Opatrne zavedte ihlu jednej z 30 ml striekačiek s 10 ml roztoku doxorubicínu HCl cez zátka liekovky. Stále otáčajte liekovku medzi končkami prstov a vstreknite do nej celých celých 10 ml roztoku doxorubicínu HCl.
- Položte liekovku s mikrogulôčkami HepaSphere do vertikálnej polohy. Opatrne vytiahnite striekačku s pripojenou ihlou a nechajte liekovku stáť 10 minút, aby sa mikrogulôčky úplne hydratovali.
- Počas týchto 10 minút hydratácie liekovkou s mikrogulôčkami HepaSphere niekoľkokrát zatrepťte, aby sa tekutina dostala do kontaktu so sivou zátka. Opakujte tento proces každé 2 – 3 minúty, aby ste zaistili homogénnu rekonštitúciu mikrogulôčok HepaSphere.

Poznámka: Liekovka je hermeticky uzavretá. Pokiaľ nedôjde k automatickej aspirácii zo striekačky do liekovky, opatrne nasajte vzduch z liekovky do striekačky a potom vstreknite rekonštitučnú tekutinu. Postupujte podľa techník pre správnu aspiráciu a/alebo odvzdušnenie, ktoré sú schválené vašim zdravotníckym zariadením, aby ste uľahčili vstreknutie rekonštitučnej látky do liekovky. Ak pred rekonštitúciou vykonávate aspiráciu vzduchu z liekovky, dávajte pozor, aby ste z nej neodšali mikrogulôčky.

- Po 10 minútach hydratácie pripojte ihlu s priemerom 20 G alebo väčším k druhej 30 ml striekačke s so zvyšnými 10 ml roztoku doxorubicínu HCl a zavedte ju do liekovky s mikrogulôčkami HepaSphere. Aspirujte obsah liekovky s mikrogulôčkami HepaSphere do 30 ml striekačky so zvyšnými 10 ml roztoku doxorubicínu HCl. Otočte liekovku do vertikálnej polohy hore dnom. Zatláčajte ihlu do polohy, v ktorej bude ponorená do tekutiny, ale nebude

ju obmedzovať zátkou. Jemne nasajte celý obsah liekovky do striekačky.

Poznámka: Ak ostalo príliš veľa mikrogulôčiek prilepených k stene liekovky, opláchnite liekovku 2 alebo 3 ml fyziologického roztoku a znovu aspirujte striekačkou, ktorá obsahuje mikročastice HepaSphere.

- Než ihlu vytiahnete z liekovky s mikrogulôčkami HepaSphere, držte striekačku vo vertikálnej polohe a jemne zatlačte piest striekačky smerom nadol. Odstráňte tým všetok roztok, ktorý sa môže nachádzať v hrdle ihly.
- Vymeňte ihlu za uzáver striekačky a niekoľkokrát striekačkou zatrepajte, aby sa v nej obsah rozpustil.
- Počkajte minimálne 60 minút, aby sa mikrogulôčky HepaSphere naviazali doxorubicín HCl. Počas týchto 60 minút je potrebné striekačkou zatrepávať každých 10 – 15 minút, aby sa optimalizovalo rozdelenie liečiva do mikrogulôčok.
- Po uplynutí 60 minút nechajte striekačku voľne stáť, aby sa mikrogulôčky usadili. Odstráňte všetok supernatant a zlikvidujte ho v súlade so schválenými normami vášho pracoviska.
- Pridajte do 30 ml striekačky, ktorá obsahuje mikrogulôčky HepaSphere s naviazaným doxorubicínom HCl, minimálne 20 ml neiónovej kontrastnej látky. Väčší objem roztoku však môže poskytnúť lepšiu kontrolu počas embolizácie. Striekačkou 2-krát alebo 3-krát zatrepajte a počkajte 5 minút, kým nedôjde k homogenite roztoku.

Poznámka: Pred použitím počkajte, kým rekonstituovaný roztok mikrogulôčok s doxorubicínom dosiahne izbovú teplotu.

- Pred každým vstreknutím skontrolujte, či sú mikrogulôčky rozptýlené. Ak nie sú, zatrepajte striekačkou, aby sa v nej obsah rozptýlil.

3. MOŽNOSŤ: PRÍPRAVA NA EMBOLIZÁCIU NAVIAZANÝM IRINOTEKÁNOM

Irinotekán je možné naviazať iba na mikrogulôčky HepaSphere s veľkosťou 20 – 40 µm, 30 – 60 µm a 50 – 100 µm.

Naviazanie irinotekánu na mikrogulôčky HepaSphere trvá všeobecne 30 minút. Mikrogulôčky HepaSphere sa nesmú používať skôr, než budú úplne hydratované a zväčšené.

- Zvoľte vhodnú dávku roztoku irinotekánu, ktorú chcete naviazať na mikrogulôčky HepaSphere. Maximálna dávka irinotekánu, ktorú je možné naviazať na každú liekovku s 25 mg mikrogulôčok HepaSphere, je 100 mg. Roztok irinotekánu je bežne dostupný v koncentrácii 20 mg/ml.

Poznámka: Pred použitím irinotekánu počkajte, kým dosiahne izbovú teplotu.

- Aspirujte irinotekán do striekačky pripojenej k ihle s priemerom 20 G alebo

väčším.

- Uchopte liekovku horizontálne medzi končeky prstov a niekoľkokrát ju prevráťte, aby ste zaistili správnu rekonštitúciu mikrogulôčok HepaSphere. Týmto preniesiete suchý obsah liekovky k bočnej stene.

Poznámka: Odtiahnite len odklápací uzáver. Neodstraňujte z liekovky zvlhčený krúžok ani zátku.

- Opatrne zaveďte ihlu striekačky s roztokom irinotekánu cez zátku liekovky. Stále otáčajte liekovku medzi končekmi prstov a vstreknite do nej roztok irinotekánu.
- Položte liekovku s mikrogulôčkami HepaSphere do vertikálnej polohy. Opatrne vytiahnite striekačku s pripojenou ihlou a nechajte liekovku stáť 30 minút, aby sa mikrogulôčky úplne hydratovali.
- Počas týchto 30 minút liekovkou s mikrogulôčkami HepaSphere niekoľkokrát zatrepajte, aby sa tekutina dostala do kontaktu so sivou zátkou. Opakujte tento proces každé 2 – 3 minúty, aby ste zaistili homogénnu rekonštitúciu mikrogulôčok HepaSphere.

Poznámka: Liekovka je hermeticky uzavretá.

Pokiaľ nedôjde k automatickej aspirácii zo striekačky do liekovky, opatrne nasajte vzduch z liekovky do striekačky a potom vstreknite rekonštitučnú tekutinu. Postupujte podľa techník pre správnu aspiráciu a/alebo odvzdušnenie, ktoré sú schválené vašim zdravotníckym zariadením, aby ste uľahčili vstreknutie rekonštitučnej látky do liekovky. Ak pred rekonštitúciou vykonávate aspiráciu vzduchu z liekovky, dávajte pozor, aby ste z nej neodsali mikrogulôčky.

- Po 30 minútach hydratacie a naväzovaní pripojte ihlu s priemerom 20 G alebo väčším k striekačke s vhodnou veľkosťou a zaveďte ju do liekovky s mikrogulôčkami HepaSphere. Aspirujte obsah liekovky s mikrogulôčkami HepaSphere do striekačky. Otočte liekovku do vertikálnej polohy hore dnom. Zatlačte ihlu do polohy, v ktorej bude ponorená do tekutiny, ale nebude ju obmedzovať zátkou. Jemne nasajte celý obsah liekovky do striekačky.
- Než ihlu vytiahnete z liekovky s mikrogulôčkami HepaSphere, držte striekačku vo vertikálnej polohe a jemne zatlačte piest striekačky smerom nadol. Odstráňte tým všetok roztok, ktorý sa môže nachádzať v hrdle ihly.
- Vymeňte ihlu za uzáver striekačky a niekoľkokrát striekačkou zatrepajte, aby sa v nej obsah rozpustil.
- Krátko pred použitím pridajte do striekačky s mikrogulôčkami HepaSphere s naviazaným irinotekánom rovnaký objem neiónovej kontrastnej látky.

Poznámka: Pred použitím počkajte, kým rekonstituovaný roztok mikrogulôčok s irinotekánom dosiahne izbovú teplotu.

- Použitie väčšieho objemu neiónovej kontrastnej látky môže viesť k uvoľneniu irinotekánu do supernatantu.
- Striekačkou 2-krát alebo 3-krát zatrepťte a počkajte 5 minút, kým nedôjde k homogenite roztoku.
- Pred každým vstreknutím skontrolujte, či sú mikrogulôčky rozptýlené. Ak nie sú, niekoľkokrát zatrepťte striekačkou, aby sa v nej obsah rozptýlil.
- Supernatant neodstraňujte.

POKYNY NA PODANIE

- Na základe snímok s vysokým rozlíšením dôkladne zhodnotte cievnú sieť spojenú s cieľovou léziou.

Poznámka: Pre začatím embolizácie je potrebné zistiť, či sa v cieľovej oblasti nenachádzajú artériovenózne fistuly.

- Štandardnými technikami umiestnite aplikačný katéter v cieľovej cieve a špičku katétra umiestnite čo najbližšie k cieľu embolizácie.
- Na podávanie jednoduchých mikrogulôčok HepaSphere alebo mikrogulôčok s naviazaným doxorubicínom/irinotekánom použite injekčnú striekačku s maximálnym objemom 3 ml. Odporúčame použiť injekčnú striekačku s objemom 1 ml.
- Natiahnite zmes mikrogulôčok HepaSphere do injekčnej striekačky.
- Pre injekciu môžete použiť dve metódy alikvotného rozdelenia embolizačnej látky:
- **1. možnosť:** Pripojte 3-cestný uzatvárací kohútik k striekačke, ktorá obsahuje jednoduché mikrogulôčky HepaSphere alebo mikrogulôčky s naviazaným doxorubicínom/irinotekánom, a k infúznemu mikrokatétru. Na vstreknutie cez otvorený port 3-cestného uzatváracieho kohútika použite 1 ml striekačku.

- **2. možnosť:** Cez 3-cestný uzatvárací kohútik, ktorý nie je pripojený do infúzneho katétra, môžete postupne po striekačky odobrať alikvotné diely mikrogulôčok HepaSphere s naviazaným doxorubicínom/irinotekánom alebo jednoduché mikrogulôčky do 1 ml injekčnej striekačky. Striekačku s objemom 1 ml, ktorá obsahuje jednotlivé alikvotné diely, je možné nezávisle pripojiť k infúznemu mikrokatétru a podať jej obsah.
- Zatrepťte striekačkou, aby ste zachovali homogénne rozptýlenie zmesi s mikrogulôčkami HepaSphere.
- Pri nepretržitom fluoroskopickom navádzaní pomaly, nenásilne, plynulo vstreknite alikvotný diel mikrogulôčok HepaSphere. Rýchlosť aplikácie by mala dosahovať približne 1 ml roztoku mikrogulôčok za 1 minútu. Vstreknute len keď je zabezpečený voľný prietok a sledujte, či nedochádza k refluxu.

Poznámka: Reflux embolizačných mikrogulôčok môže viesť k okamžitej ischémii

necieľových tkanív a ciev.

- Pokiaľ dôjde pri aplikácii mikrogulôčok HepaSphere s naviazaným doxorubicínom/irinotekánom alebo jednoduchých mikrogulôčok k zastaveniu toku v aplikačnom pedikle, počkajte aspoň 5 minút a urobte selektívny angiogram, aby ste skontrolovali zastavenie antegrádneho toku.
- Ak nedošlo k zastaveniu antegrádneho toku, pokračujte v aplikácii pod fluoroskopickým navádzaním, až kým nedosiahnete požadovanú devaskularizáciu.
- Po dokončení aplikácie mikrogulôčok HepaSphere vytiahnite katéter. Zachovajte pri tom jemnú aspiráciu, aby nedošlo k uvoľneniu žiadnych zvyškových mikrogulôčok HepaSphere, ktoré sa môžu stále nachádzať v lúмене katétra. Katéter po vytiahnutí zlikvidujte. Nepoužívajte ho opakovane.
- Otvorenú liekovku alebo nepoužitú mikrogulôčku HepaSphere zlikvidujte.

UPOZORNENIE

V prípade, že sa katéter upchá alebo narazíte pri aplikácii mikrogulôčok na významný odpor, nepokúšajte sa katéter prepláchnuť pod nadmerným tlakom. Mohlo by dôjsť k refluxu embolizačného materiálu s následnou necieľenou embolizáciou. Zachovajte jemnú aspiráciu a vytiahnite katéter. Potom ho zlikvidujte.

KONZERVovanie/UCHOVÁVANIE/LIKVIDÁCIA

- Mikrogulôčky HepaSphere je nutné uchovávať pri izbovej teplote na suchom tmavom mieste v pôvodných liekovkách a obaloch.
- Nepoužívajte po dátume spotreby, ktorý je uvedený na štítiku.
- Opätovne nesterilizujte
- Po rekonštitúcii uchovávať mikrogulôčky HepaSphere v prostredí s teplotou 2 až 8 °C. Spotrebujte do 24 hodín, ak ich nepoužijete ihneď. Mikrogulôčky HepaSphere neuchovávať po pridaní kontrastnej látky.

Poznámka: Preukázalo sa, že mikrogulôčky HepaSphere s naviazaným doxorubicínom HCl, ktoré nie sú zmiešané s kontrastnou látkou a uchovávajú sa pri teplote 2 – 8 °C, sú fyzicky a chemicky stabilné po dobu 15 dní.

- Po použití sa musia mikrogulôčky HepaSphere zlikvidovať podľa postupov nemocnice pre kontaminovaný odpad.

INFORMÁCIE O PORADENSTVE PRE PACIENTA

- Pred embolizáciou je potrebné, aby pacienti jasne rozumeli tomu, kto im poskytne starostlivosť po zákroku a koho môžu po embolizácii kontaktovať v prípade

núdze.

- Je potrebné, aby embolizovaní pacienti rozumeli možným prínosom, rizikám a nežiaducim udalostiam spojeným s

embolizáciou. Predovšetkým je potrebné, aby pacienti rozumeli tomu, že existuje možnosť, že sa ich príznaky po embolizácii nezlepšia.

Veľkosť prípravkov v suchom stave (μm)	Farebný kód (okraje štítka)	Množstvo mikrogulôčok (mg)	Označenie
20 – 40	sivá	25 50	V 125 HS V 150 HS
30 – 60	oranžová	25 50	V 225 HS V 250 HS
50 – 100	žltá	25 50	V 325 HS V 350 HS
100 – 150	modrá	25 50	V 525 HS V 550 HS
150 – 200	červená	25 50	V 725 HS V 750 HS

Poznámka: Mikrogulôčky HepaSphere s veľkosťou 20 – 40 μm (veľkosť prípravku v suchom stave) sa predávajú pod dvomi názvami: Mikrogulôčky HepaSphere a Mikrogulôčky HepaSphere Q2.

INFORMÁCIE NA OBALE

	Výrobca
	Dátum výroby: RRRR-MM-DD
	Dátum spotreby: RRRR-MM-DD
	Číslo distribučnej šarže
	Katalógové číslo
	Opätovne nesterilizujte
	Nepoužívajte, ak je obal poškodený, a pozrite si návod na použitie
	Chráňte pred slnečným svetlom
	Uchovávejte v suchu
	Jednorazové použitie
	Upozornenie
	Apyrogénny
	Sterilizované žiarením
	Zdravotnícka pomôcka
	Unikátny identifikátor pomôcky
	System s jednou sterilnou bariérou s ochranným obalom vnútri

	Pozrite si návod na použitie
	Identifikácia pacienta
	Zdravotné stredisko alebo lekár
	Dátum
	Webová lokalita s informáciami pre pacientov
	Logo značky ES – identifikácia notifikovanej osoby: 0459
	Veľkosť suchých mikrogulôčok/veľkosť hydratovaných mikrogulôčok

V EÚ sa musí akákoľvek závažná nehoda v súvislosti s touto pomôckou nahlásiť výrobcovi a príslušnému orgánu v danom členskom štáte.

HepaSphere™

Mikrosfere

UPUTE ZA UPORABU

NAMJENA

Mikrosfere HepaSphere™ namijenjene su za embolizaciju krvnih sudova.

INDIKACIJE ZA UPORABU

Mikrosfere HepaSphere™ indicirane su za uporabu, sa isporukom ili bez isporuke doksorubicina HCl u terapijske ili predoperativne svrhe u sljedećim postupcima:

- embolizacija hepatocelnog karcinoma
- embolizacija metastaza u jetri.

Mikrosfere HepaSphere napunjene

irinotekanom indicirane su za uporabu u:

- embolizacija metastatskog kolorektalnog karcinoma (mCRC) u jetru.

OPIS

Mikrosfere HepaSphere dio su obitelji embolijskih sredstava temeljenih na zaštićenim tehnologijama. Mikrosfere HepaSphere su biokompatibilne, hidrofilne, neresorptivne, proširive i konformabilne mikrosfere. Mikrosfere HepaSphere bubre nakon izlaganja vodenim otopinama. Mikrosfere HepaSphere mogu se koristiti same (bez lijekova) ili se mogu puniti doksorubicinom HCl ili irinotekanom. Dostupne su u različitim veličinama.

Suhe (µm)	20 – 40	30 – 60	50 – 100	100 – 150	150 – 200
--------------	------------	------------	-------------	--------------	--------------

Mikrosfere HepaSphere izrađene su od 100 % poli(vinil alkohol-ko-natrijeva akrilata).

TABLICA MATERIJALA ZA UGRADNJU

Materijal	Trajanje izloženosti	Razina izloženosti pacijenta (za jednu bočicu)
Polivinil alkohol-ko-natrijev akrilat	Dugoročno (> 30 dana)	25 mg ili 50 mg

PAKIRANJE UREĐAJA

Mikrosfere HepaSphere nalaze se u sterilnoj bočici od 10 ml, s naboranim poklopcem, pakirane u zatvorenoj vrećici. Sadržaj: 25 mg ili 50 mg suhih HepaSphere mikrosfera po bočici koje se rekonstituiraju prije upotrebe.

KLINIČKA UČINKOVITOST

Mikrosfere HepaSphere izrađene su za kontroliranu, ciljanu embolizaciju. Mikrosfere HepaSphere su neresorptivni, dugotrajni implantati koji omogućuju trajnu

embolizaciju. Mikrosfere HepaSphere su prilagodljive i proširive mikrosfere koje svoju morfologiju prilagođavaju ciljnoj žili, omogućujući potpunu okluziju protoka krvi. Nedostatak opskrbe tumora krvlju dovodi do nekroze tumora.

Mikrosfere HepaSphere mogu se napuniti doksorubicinom HCl ili irinotekanom i mogu osigurati kontinuirano oslobađanje lijeka lokalno na mjestu embolizacije. Zbog svoje visoke prilagodljivosti, Mikrosfere HepaSphere osiguravaju optimalan kontakt između površine mikrosfere i stijenke krvnog suda, omogućujući difuziju lijeka u tumor.

KLINIČKE PREDNOSTI

Embolizacija s mikrosferama HepaSphere je minimalno invazivno liječenje koje je učinkovito:

- Odgađanje progresije bolesti i poboljšanje preživljenja u pacijenata s hepatocelnim karcinomom i metastazama u jetri
- Odgađanje progresije bolesti i poboljšanje preživljenja u pacijenata s karcinomom debelog crijeva i metastazama u jetri

Za primjerak trenutnog Europskog sažetka o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) ovog uređaja, idite u Europsku bazu podataka o medicinskim uređajima (Eudamed), gdje se nalazi poveznica na osnovni UDI-DI. <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Osnovni UDI-DI: 0884454048755E9.

Osim toga, možete preuzeti kopiju SSCP-a s: <https://www.merit.com/sscp/>

MAGNETSKA REZONANCIJA

Mikrosfere HepaSphere izrađene su od akrilnog kopolimera i kompatibilne su s magnetskom rezonancijom (MRI).

KONTRAINDIKACIJE

- Pacijenti intolerantni na vaskularne okluzije
- Vaskularna anatomija ili protok krvi onemogućuju ispravno postavljanje katetera ili ubrizgavanje sredstva za emboliju
- Prisutnost ili sumnja na vazospazam
- Prisutnost ili vjerojatna pojava vazospazma
- Prisutnost teške ateroskleroze bolesti
- Prisutnost kolateralnih žilnih putova koji potencijalno ugrožavaju normalne teritorije tijekom embolizacije
- Arterovenske skretnice visokog protoka ili s promjerom većim od odabranih mikrosfera HepaSphere
- Vaskularni otpor periferno u odnosu na hranidbene arterije onemogućuje prolaz mikrosfera HepaSphere u leziju
- Ne koristiti u plućnoj vaskulaturi, kao ni vaskulaturi koronarnog i središnjeg živčanog sustava
- Poznata osjetljivost na polivinil alkohol-ko-natrijev akrilat

UPOZORENJA

- Veličina mikrosfera HepaSphere mora se odabrati nakon razmatranja arteriovenskog angiografskog izgleda. Veličinu HepaSphere mikrosfera treba odabrati tako da bude prikladna za veličinu žile koja vodi do cilijane te da spriječi prijelaz iz arterije u venu.
- Neke od mikrosfera HepaSphere mogu biti malo izvan raspona, stoga bi liječnik trebao pažljivo odabrati veličinu mikrosfera HepaSphere prema veličini ciljnih žila na željenoj razini okluzije u vaskulaturi i nakon razmatranja arteriovenskog angiografskog izgleda.
- Zbog značajnih komplikacija necilijane embolizacije, potreban je krajnji oprez kod svih postupaka koji uključuju ekstrakranijalnu cirkulaciju koja obuhvaća glavu i vrat, a liječnik treba pažljivo odvagati potencijalne koristi od korištenja embolizacije u odnosu na rizike i moguće komplikacije postupka. Te komplikacije mogu uključivati sljepoću, gubitak sluha, gubitak njuha, paralizu i smrt.
- Pacijentu se može dogoditi ozbiljna ozljeda kože izazvana zračenjem zbog dugih razdoblja izloženosti fluoroskopiji, velikog pacijenta, kutnih rendgenskih projekcija i višestrukih snimanja slika ili radiografija. Pogledajte klinički protokol svoje ustanove kako biste osigurali primjenu odgovarajuće doze zračenja za svaku specifičnu vrstu postupka koji se izvodi.
- Početak ozljede pacijenta uzrokovane zračenjem može biti odgođen. Pacijente treba savjetovati o mogućim učincima zračenja, na što obratiti pažnju i kome se obratiti ako se pojave simptomi.
- Mikrosfere HepaSphere NE SMIJE se rekonstituirati u sterilnoj vodi za injekcije. Rekonstitucija u sterilnoj vodi dovodi do velikog bubrenja koje vrlo otežava ubrizgavanje mikrosfera HepaSphere ili može spriječiti ubrizgavanje.
- Ne rekonstituirajte Mikrosfere HepaSphere s lipiodolom/ethiodolom.
- Obratite pozornost na znakove pogrešno ciljane embolizacije. Tijekom injekcije pažljivo pratite vitalne znakove pacijenta kako biste uključili SaO₂ (npr. hipoksija, promjene CNS-a). Razmotrite prekid postupka, ispitujući moguću pogrešnu skretnicu ili povećanje veličine mikrosfera ako se pojave bilo kakvi znakovi pogrešnog ciljanja embolizacije ili se razviju simptomi pacijenta.
- Razmislite o povećanju veličine mikrosfera ako se angiografski dokazi embolizacije ne uoče brzo tijekom ubrizgavanja mikrosfera.

Upozorenja o uporabi malih mikrosfera:

- Treba pažljivo razmotriti svaki put kada se razmišlja o upotrebi emboličkih sredstava

manjeg promjera od mogućnosti rezolucije vaše opreme za snimanje. Prisutnost arteriovenskih anastomoza, grana krvnih žila koje vode dalje od ciljnog područja ili izlaznih žila koje nisu vidljive prije embolizacije može dovesti do necilijane embolizacije i ozbiljnih komplikacija.

- Vjerojatnije je da će mikrosfere manje od 100 mikrona prekinuti cirkulaciju do distalnog tkiva. Veći potencijal ishemijske ozljede proizlazi iz uporabe mikrosfera manje veličine i prije embolizacije mora se razmotriti posljedica ove ozljede. Moguće posljedice uključuju oticanje, nekrozu, paralizu, apsces i/ili jači postembolizacijski sindrom.
- Otok nakon embolizacije može dovesti do ishemije tkiva u blizini ciljanog područja. Mora se paziti da se izbjegne necilijano tkivo netolerantno na ishemiju kao što je živčano tkivo.

MJERE OPREZA

Mikrosfere HepaSphere smiju koristiti samo liječnici specijalisti obučeni za postupke vaskularne embolizacije. Veličina i količina mikrosfera moraju se pažljivo odabrati u skladu s lezijom koju treba liječiti i potencijalnom prisutnošću skretnica. Samo liječnik može odlučiti kada je najprikladnije vrijeme za prekid ubrizgavanja mikrosfera HepaSphere.

Nemojte koristiti ako bočica, poklopac ili vrećica izgledaju oštećeni.

Za upotrebu samo za jednog pacijenta - sadržaj isporučen sterilan - nikada nemojte ponovno upotrebljavati, ponovno obrađivati ili ponovno sterilizirati sadržaj bočice koja je otvorena. Ponovna uporaba, ponovna obrada ili ponovna sterilizacija mogu ugroziti strukturni integritet uređaja ili dovesti do kvara uređaja, što zauzvrat može rezultirati ozljedom, bolešću ili smrću pacijenta. Ponovna uporaba, ponovna obrada ili ponovna sterilizacija također mogu stvoriti rizik od kontaminacije uređaja i/ili uzrokovati infekciju pacijenta ili unakrsnu infekciju uključujući, ali ne ograničavajući se na, prijenos zaraznih bolesti s jednog pacijenta na drugog. Kontaminacija proizvoda može dovesti do povrede, oboljenja ili smrti pacijenta. Svi postupci moraju se izvoditi u skladu s prihvaćenom aseptičkom tehnikom.

Mikrosfere HepaSphere NE SMIJU se koristiti u izvornom suhom stanju. Moraju se rekonstituirati prije upotrebe.

Mikrosfere HepaSphere bubre u vodenim otopinama. Veličina bubrenja ovisi o ionskoj koncentraciji otopine. Pogledajte odjeljak „PONAŠANJE PRI BUBRENJU“.

Mikrosfere HepaSphere se mogu komprimirati i lako se ubrizgavaju kroz mikrokateetre. Međutim, ubrizgavanje HepaSphere mikrosfera

prije nego što se potpuno rašire može dovesti do nepostizanja željenog cilja embolizacije i moguće embolizacije većeg područja tkiva.

Napomena: Maksimalna preporučena koncentracija doksorubicina HCl je 5 mg/ml. Koncentracije doksorubicina HCl iznad 5 mg/ml značajno povećavaju viskoznost otopine i otežavaju rukovanje mikrosferama HepaSphere. Najveća preporučena koncentracija irinotekana je 20 mg/ml.

Za pacijente s poznatom alergijom na neionsko kontrastno sredstvo mogu se primijeniti kortikosteroidi prije embolizacije. Dodatne procjene ili mjere opreza mogu biti potrebne u vođenju periproceduralne skrbi za pacijente sa sljedećim stanjima:

- Krvareća diateza ili hiperkoagulativno stanje
- Imunokompromitacija

Napomena: Ako mikrosfere HepaSphere punite doksorubicinom HCl ili irinotekanom, prije upotrebe pogledajte odgovarajuće upute za uporabu lijeka radi informacija o kontraindikacijama, upozorenjima, mjerama opreza, mogućim komplikacijama, doziranju i liječenju pacijenata.

MOGUĆE KOMPLIKACIJE

Vaskularna embolizacija je postupak visokog rizika. Komplikacije se mogu pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom ili nakon postupka, a mogu uključivati, ali nisu ograničene na sljedeće

- Postembolizacijski sindrom (kao što su mučnina, povraćanje, bol, vrućica)
- Umor i gubitak apetita
- Hipertenzija
- Poremećaji ili zatajenje jetre (uključujući anomalije jetrenih enzima i ascites)
- Komplikacije povezane s kateterizacijom (npr. hematoma na mjestu ulaska, stvaranje ugruška na vrhu katetera i kasnije pomicanje, ozljede živaca i/ili cirkulacije koje mogu rezultirati ozljedom noge)
- Puknuće žile ili lezije i krvarenje
- Spazam krvnih žila
- Rekanalizacija
- Alergijska reakcija na lijekove (npr. analgetike)
- Alergijska reakcija na neionsko kontrastno sredstvo ili embolijski materijal
- Neželjeni refluks ili prolaz mikrosfera HepaSphere u normalne arterije uz ciljanu leziju ili kroz leziju u druge arterije ili arterijske slojeve, kao što je unutarnja karotidna arterija, plućna ili koronarna cirkulacija
- Plućna embolija zbog arteriovenske skretnice
- Pleuralna efuzija
- Ishemija na nepoželjnom mjestu, uključujući ishemijski moždani udar, ishemijski infarkt (uključujući infarkt miokarda) i nekrozu tkiva

- Okluzija kapilarnog korita i oštećenje tkiva (kolecistitis, kolangitis, pankreatitis)
- Paraliza koja je posljedica neciljane embolizacije ili ishemijske ozljede od edema susjednog tkiva
- Sljepoća, gubitak sluha te gubitak mirisa
- Reakcija na strano tijelo koja zahtijeva medicinsku intervenciju
- Infekcija koja zahtijeva medicinsku intervenciju (uključujući apsces jetre)
- Smrt
- Dodatne informacije nalaze se u odjeljku Upozorenja

PONAŠANJE PRI BUBRENJU

Mikrosfere HepaSphere bubre tijekom rekonstitucije s 0,9 %-tnom vodenom otopinom NaCl i neionskim kontrastnim sredstvom. Kada se hidratiziraju u 100 % NaCl 0,9 %-tnoj vodenoj otopini ili 50 % neionskom kontrastu i 50 % NaCl 0,9 % vodenoj otopini, mikrosfere HepaSphere bubre otprilike 4 puta više od izvornog suhog promjera u približno 10 minuta. Na primjer, mikrosfere HepaSphere s promjerom od približno 50 – 100 mikrona u suhom stanju će se proširiti na približno 200 – 400 mikrona tijekom rekonstitucije kao što je preporučeno u nastavku. Zbog varijabilnosti svojstvene postupku bubrenja, neke od mikrosfera HepaSphere mogu biti malo izvan raspona, stoga bi liječnik trebao pažljivo odabrati veličinu mikrosfera HepaSphere prema veličini ciljnih žila na željenoj razini okluzije u vaskulaturi i u skladu s karakteristikama vodene otopine.

Napomena: Za pravilnu ekspanziju mikrosfera HepaSphere potrebno je izložiti najmanje 10 ml otopine za doksorubicin HCl ili fiziološke otopine ili najmanje 5 ml za irinotekan. Veličina bubrenja kada je napunjen doksorubicin HCl ovisi o količini lijeka kojom je proizvod napunjen. Mikrosfere HepaSphere imaju smanjenje veličine od oko 20 % kada se pune doksorubicinom HCl u usporedbi s veličinom u čistoj 0,9 %-tnoj vodenoj otopini NaCl i oko 30 % kada se pune irinotekanom.

KOMPATIBILNOST KATETERA

Mikrosfere HepaSphere mogu se ubrizgati mikrokaterima sa sljedećim specifikacijama:

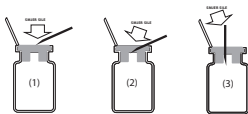
Suho (µm)	Raspon približne rekonstituirane veličine (µm)	ID veličine katetera (in.)
20 – 40	80 – 160	≥ 0,020
30 – 60	120 – 240	≥ 0,021
50 – 100	200 – 400	≥ 0,021
100 – 150	400 – 600	≥ 0,024
150 – 200	600 – 800	≥ 0,027

UPUTE ZA UPORABU

Mikrosfere HepaSphere moraju se rekonstituirati sljedeći donje opise OPCIJE 1, OPCIJE 2 ili OPCIJE 3 prije postavljanja katetera.

- Pažljivo odaberite veličinu mikrosfera HepaSphere prema veličini ciljnih žila na željenoj razini okluzije u vaskulaturi i prirodi vodene otopine. Pogledajte opis „PONAŠANJE PRI BUBRENJU“.
- Osigurajte kompatibilnost HepaSphere mikrosfera s predviđenom veličinom katetera koji ćete koristiti. Pogledajte tablicu iznad.
- Pregledajte pakiranje kako biste potvrdili da je netaknuta. Vanjska površina štrcaljke je sterilna.
- U skladu s aseptičnom tehnikom, otvorite foliju za skidanje počevši od vrha i odlijepite foliju do kraja. Nježno nagnite sterilnu bočicu na sterilno polje, izbjegavajući kontakt s dijelovima koji su prethodno zatvoreni.
- Mikrosfere HepaSphere mogu biti prisutne izvan bočice. Stoga se bočicom mora aseptično rukovati dalje od glavnog sterilnog polja.
- Kako biste spriječili stvrdnjavanje na gumenom čepu, umetnite iglu za injekciju na sljedeći način

- Držite iglu tako da iverica bude okrenuta prema gore i postavite vrh dijagonalno u odnosu na mjesto umetanja. Pritisnite vrh na središte mjesta umetanja.
- Primijenite blagu silu na iglu u smjeru suprotnom od kosine kako biste lakše uvukli iglu u mjesto umetanja sve dok donji dio igle više ne bude vidljiv. Pazite da vrhom igle ne sastružete gornju površinu gumenog čepa.
- Nastavljajući primjenjivati blagu silu na iglu u suprotnom smjeru od kosine, polako umetnite iglu okomito kroz gumeni čep.



- Nakon pripreme, pažljivo ispitajte otopinu kako biste utvrdili ima li prisutnih nečistoća od gume. Ako se otopina čini kontaminiranom, nemojte je koristiti.

Napomena: Preporučuje se uporaba šiljaka s ventilom/tupih igala.

MIKROSFERE HEPASPHERE MOGU SE UPOTREBLJAVATI S PUNJENJEM DOKSORUBICINOM HCl ILI IRINOTEKANOM ILI BEZ NJEGA.

OPCIJA 1: PRIPREMA ZA EMBOLIZACIJU BEZ LIJEKA (BLAND)

Približno vrijeme rekonstitucije kada se koristi bez dodavanja lijeka je 10 minuta.

- Napunite štrcaljku s 10 ml 0,9 %-tnom vodenom otopinom NaCl. Spojite štrcaljku na iglu promjera 20 ili veću.
- Kako biste osigurali ispravnu rekonstituciju HepaSphere mikrosfera, uhvatite bočicu vodoravno vršcima prstiju i okrenite je nekoliko puta. Ovo će prenijeti suhi sadržaj bočice na bočnu stijenku.

Napomena: Povucite natrag samo preklapnu kapu; nemojte skidati prsten za stezanje ili čep s bočice.

- Pažljivo umetnite iglu iz štrcaljke kroz čep bočice. Nastavite okretati bočicu vrhovima prstiju i ubrizgajte punu količinu (10 ml) medija za rekonstituciju u bočicu, zatim postavite bočicu okomito i pažljivo uklonite štrcaljku s pričvršćenom iglom.

Napomena: Bočica je hermetički zatvorena. Ako se aspiracija iz štrcaljke u bočicu ne dogodi automatski, tada, uz oprez, ručno aspirirajte zrak iz bočice u štrcaljku prije ubrizgavanja tekućine za rekonstituciju. Za lakše ubrizgavanje medija za rekonstituciju u bočicu mogu se upotrebljavati odgovarajuće tehnike aspiracije i/ili ventilacije, koje je odobrila zdravstvena ustanova. Ako se prije rekonstitucije izvrši aspiracija zraka iz bočice, pripazite da ne izvadište kuglice iz bočice.

- Kako biste osigurali homogenu rekonstituciju mikrosfera HepaSphere, protresite bočicu naprijed-natrag tako da tekućina dođe u dodir s čepom 5-10 puta.
- Pričekajte najmanje 10 minuta kako bi se Mikrosfere HepaSphere rekonstituirale i potpuno proširile.
- Upotrijebite štrcaljku od 30 ml i iglu od 20 ili veću za aspiraciju sadržaja bočice. Okrenite bočicu u okomiti položaj s dnom bočice okrenutim prema gore. Povucite iglu unatrag tako da bude uronjena u tekućinu, ali da ne bude začepljena čepom. Aspirirajte cijeli sadržaj bočice u štrcaljku.
- 10 ml neionskog kontrastnog sredstva mora se dodati u štrcaljku koja sadrži mikrosfere HepaSphere za vizualizaciju pod fluoroskopijom i suspenzijom mikrosfera.

Napomena: Ako je zrak prethodno aspiriran iz bočice, nježno ubrizgavanje zraka s pomoću štrcaljke prije aspiracije sadržaja bočice osigurat će lakšu aspiraciju sadržaja bočice u štrcaljku. Ako se sav sadržaj ne povuče, unesite dodatnu količinu zraka i ponovite postupak aspiracije. U štrcaljku je moguće dodati dodatnu količinu neionskog kontrasta ili 0,9 %-tne vodene otopine NaCl kako bi se dobila veća disperzija mikrosfera.

Napomena: Mikrosfere HepaSphere rekonstituirane kako je gore opisano mogu se koristiti u prisutnosti kemoterapijskih sredstava kao što su cisplatin, epirubicin, doksorubicin HCl, fluorouracil, irinotekan i mitomicin nakon

hidracije.

Međutim, za primjenu lijeka, mikrosfere HepaSphere su indicirane samo za upotrebu s doksorubicinom HCl (pogledajte donju opciju 2) ili irinotekanom (pogledajte donju opciju 3).

OPCIJA 2: PRIPREMA ZA EMBOLIZACIJU S PUNJENJEM DOKSORUBICINOM HCl

UPOZORENJE: Liposomske formulacije doksorubicina HCl nisu prikladne za punjenje mikrosfera HepaSphere.

Napomena: Ostavite tekući doksorubicin na sobnoj temperaturi prije upotrebe.

Liofilizirani doksorubicin HCl mora se rekonstituirati u 0,9 % otopini NaCl. Kao opća smjernica, punjenje liofiliziranog doksorubicina HCl otopljenog u 0,9 %-tnoj otopini NaCl u mikrosfere HepaSphere trajat će jedan sat. Mikrosfere HepaSphere ne smiju se upotrebljavati prije nego što su potpuno hidratizirane i ekspandirane. Kinetika punjenja prethodno otopljenog doksorubicina HCl može varirati, ovisno o koncentraciji i pH otopine.

- Odaberite odgovarajuću dozu doksorubicina HCl za unošenje u mikrosfere HepaSphere.

Napomena: Maksimalna doza doksorubicina HCl od 75 mg može se napuniti u Mikrosfere HepaSphere od 25 mg. Otopite željenu dozu liofiliziranog doksorubicina HCl u 20 ml 0,9 % otopine NaCl za injekciju.

NIKADA NE UPOTREBLJAVAJTE ČISTU VODU

Napomena: Maksimalna preporučena koncentracija doksorubicina HCl je 5 mg/ml. Koncentracije doksorubicina HCl iznad 5 mg/ml značajno povećavaju viskoznost otopine i otežavaju rukovanje mikrosferama HepaSphere.

- Aspirirajte 20 ml otopine doksorubicina HCl u dvije odvojene štrcaljke od 30 ml. Svaka štrcaljka od 30 ml treba sadržavati 10 ml otopine doksorubicina HCl.
- Spojite jednu od štrcaljki od 30 ml koja sadrži 10 ml otopine doksorubicina HCl na iglu promjera 20 ili većeg.
- Kako biste osigurali ispravnu rekonstituciju HepaSphere mikrosfera, uhvatite bočicu HepaSphere mikrosfera vodoravno vršcima prstiju i okrenite bočicu nekoliko puta. Ovo će prenijeti suhi sadržaj bočice na bočnu stijenku.
- Napomena: Povucite natrag samo preklopnu kapu; nemojte skidati prsten za stezanje ili čep s bočice.
- Pažljivo umetnite iglu jedne od štrcaljki od 30 ml koja sadrži 10 ml otopine doksorubicina HCl kroz čep bočice. Nastavite vrtiti bočicu u vrhovima prstiju i ubrizgajte punih 10 ml otopine doksorubicina HCl u bočicu.
- Postavite bočicu mikrosfera HepaSphere

okomito. Pažljivo uklonite štrcaljku s pričvršćenom iglom i ostavite bočicu da odstoji 10 minuta kako bi se kuglice potpuno hidratizirale.

- Tijekom razdoblja hidracije od 10 minuta, protresite bočicu mikrosfera HepaSphere nekoliko puta naprijed-natrag tako da tekućina dođe u dodir sa sivim čepom. Ponovite ovaj postupak svake 2-3 minute kako biste osigurali homogenu rekonstituciju HepaSphere mikrosfera.

Napomena: Bočica je hermetički zatvorena. Ako se aspiracija iz štrcaljke u bočicu ne dogodi automatski, tada, uz oprez, ručno aspirirajte zrak iz bočice u štrcaljku prije ubrizgavanja tekućine za rekonstituciju. Za lakše ubrizgavanje medija za rekonstituciju u bočicu mogu se upotrebljavati odgovarajuće tehnike aspiracije i/ili ventilacije, koje je odobrila zdravstvena ustanova. Ako se prije rekonstitucije izvrši aspiracija zraka iz bočice, pripazite da ne izvadite kuglice iz bočice.

- Nakon razdoblja hidracije od 10 minuta, pričvrstite iglu kalibra 20 ili veću na drugu štrcaljku od 30 ml koja sadrži preostalih 10 ml otopine doksorubicina HCl i umetnite je u bočicu mikrosfera HepaSphere. Aspirirajte sadržaj bočice mikrosfera HepaSphere u štrcaljku od 30 ml koja sadrži preostalih 10 ml otopine doksorubicina HCl. Okrenite bočicu u okomiti položaj s dnom bočice okrenutim prema gore. Povucite iglu unatrag tako da bude uronjena u tekućinu, ali da ne bude začepljena čepom. Aspirirajte cijeli sadržaj bočice u štrcaljku.

Napomena: Ako je previše kuglica još uvijek zaglavljeno na stijenci bočice, isperite bočicu s 2 ili 3 ml fiziološke otopine i ponovno aspirirajte štrcaljkom koja sadrži Mikrosfere HepaSphere.

- Prije vađenja igle iz bočice mikrosfera HepaSphere dok držite štrcaljku okomito, lagano povucite klip štrcaljke prema dolje, uklanjajući svu otopinu koja bi se mogla nalaziti u središtu igle.
- Zamijenite iglu poklopcem štrcaljke i protresite štrcaljku naprijed-natrag kako biste raspršili sadržaj unutar štrcaljke.
- Pričekajte najmanje 60 minuta kako biste omogućili mikrosferama HepaSphere da unesu doksorubicin HCl. Tijekom 60 minuta štrcaljku treba protresti svakih 10 – 15 minuta kako bi se optimizirala distribucija lijeka u sfere.
- Nakon 60 minuta ostavite štrcaljku da odstoji kako bi se kuglice slegle i očistite sav supernatant te ga odložite u otpad prema standardima odobrenim u ustanovi.
- Dodajte najmanje 20 ml neionskog kontrastnog sredstva u štrcaljku od 30 ml koja sadrži mikrosfere HepaSphere napunjene doksorubicinom HCl, no veći volumen otopine može pružiti bolju kontrolu tijekom embolizacije. Protresite

štrcaljku 2 ili 3 puta i pričekajte 5 minuta dok otopina ne postane homogena.

Napomena: Ostavite rekonstituiranu otopinu sfera s doksorubicinom da dosegne sobnu temperaturu prije upotrebe.

- Prije bilo kakvog ubrizgavanja provjerite jesu li kuglice u suspenziji, ako nisu, protresite štrcaljku naprijed-natrag kako biste raspršili sadržaj unutar štrcaljke.

OPCIJA 3: PRIPREMA ZA EMBOLIZACIJU NAPUNJENO IRINOTEKANOM

Mikrosfere HepaSphere napunjene irinotekanom primjenjive su samo na veličine 20 - 40 µm, 30 - 60 µm i 50 - 100 µm.

Općenito, punjenje irinotekana u Mikrosfere HepaSphere trajat će 30 minuta. Mikrosfere HepaSphere ne smiju se upotrebljavati prije nego što su potpuno hidratizirane i ekspanzirane.

- Odaberite odgovarajuću dozu doksorubicina HCl za unošenje u mikrosfere HepaSphere. Maksimalna doza od 100 mg irinotekana može se napuniti u mikrosfere HepaSphere od 25 mg. Otopina irinotekana obično je dostupna u koncentraciji od 20 mg/ml.

Napomena: Pustite irinotekan da se zagrije na sobnu temperaturu prije upotrebe.

- Usisajte irinotekan u štrcaljku spojenu na iglu promjera 20 ili veću.
- Kako biste osigurali ispravnu rekonstituciju HepaSphere mikrosfera, uhvatite bočicu HepaSphere mikrosfera vodoravno vršcima prstiju i okrenite bočicu nekoliko puta. Ovo će prenijeti suhi sadržaj bočice na bočnu stijenku.

Napomena: Povucite natrag samo preklapnu kapu; nemojte skidati prsten za stezanje ili čep s bočice.

- Pažljivo umetnite iglu štrcaljke koja sadrži otopinu irinotekana kroz čep bočice. Nastavite okretati bočicu u vrhovima prstiju i ubrizgajte otopinu irinotekana u bočicu.
- Postavite bočicu mikrosfera HepaSphere okomito. Pažljivo uklonite štrcaljku s pričvršćenom iglom i ostavite bočicu da odstoji 30 minuta kako bi se kuglice potpuno hidrirale.
- Tijekom razdoblja hidracije od 30 minuta, protresite bočicu mikrosfera HepaSphere nekoliko puta naprijed-natrag tako da tekućina dođe u dodir sa sivim čepom. Ponovite ovaj postupak svake 2-3 minute kako biste osigurali homogenu rekonstituciju HepaSphere mikrosfera.

Napomena: Bočica je hermetički zatvorena. Ako se aspiracija iz štrcaljke u bočicu ne dogodi automatski, tada, uz oprez, ručno aspirirajte zrak iz bočice u štrcaljku prije ubrizgavanja tekućine za rekonstituciju. Za lakše ubrizgavanje medija za rekonstituciju u bočicu mogu se upotrebljavati odgovarajuće

tehnike aspiracije i/ili ventilacije, koje je odobrila zdravstvena ustanova. Ako se prije rekonstitucije izvrši aspiracija zraka iz bočice, pripazite da ne izvadite kuglice iz bočice.

- Nakon 30 minuta hidracije i razdoblja punjenja, pričvrstite iglu kalibra 20 ili veću na štrcaljku odgovarajuće veličine i umetnite je u bočicu mikrosfera HepaSphere. Usisajte sadržaj bočice mikrosfera HepaSphere u štrcaljku. Okrenite bočicu u okomiti položaj s dnom bočice okrenutim prema gore. Povucite iglu unatrag tako da bude uronjena u tekućinu, ali da ne bude začepljena čepom. Aspirirajte cijeli sadržaj bočice u štrcaljku.
- Prije vađenja igle iz bočice mikrosfera HepaSphere dok držite štrcaljku okomito, lagano povucite klip štrcaljke prema dolje, uklanjajući svu otopinu koja bi se mogla nalaziti u središtu igle.
- Zamijenite iglu poklopcem štrcaljke i protresite štrcaljku naprijed-natrag kako biste raspršili sadržaj unutar štrcaljke.
- Dodajte jednaku količinu neionskog kontrastnog sredstva u štrcaljku koja sadrži Mikrosfere HepaSphere napunjene irinotekanom neposredno prije upotrebe.

Napomena: Ostavite rekonstituiranu otopinu kuglica s irinotekanom da dosegne sobnu temperaturu prije upotrebe.

- Veći volumen neionskog kontrastnog sredstva može dovesti do oslobađanja irinotekana u supernatant.
- Protresite štrcaljku 2 ili 3 puta i pričekajte 5 minuta dok otopina ne postane homogena.
- Prije bilo kakvog ubrizgavanja provjerite jesu li mikrosfere u suspenziji. Ako nisu, protresite štrcaljku naprijed-natrag kako biste raspršili sadržaj unutar štrcaljke.
- Nemojte uklanjati supernatant.

UPUTE ZA PRIMJENU

- Pažljivo procijenite vaskularnu mrežu povezanu s ciljnom lezijom s pomoću snimanja visokom rezolucijom.

Napomena: Prije početka embolizacije važno je utvrditi jesu li arteriovenske skretnice prisutne.

- Upotrebom standardnih tehnika, postavite kateter za isporuku unutar ciljne žile, a vrh katetera što je moguće bliže cilju embolizacije.
- Upotrijebite štrcaljku za injekciju ne veću od 3 ml za isporuku blagih HepaSphere mikrosfera ili mikrosfera napunjenih doksorubicinom/irinotekanom. Preporučuje se uporaba injekcijske štrcaljke od 1 ml.
- Aspirirajte smjesu mikrosfera HepaSphere u štrcaljku za injekciju.
- Za izdvajanje alikvota embolije za injekciju mogu se upotrijebiti dvije metode:
- **Opcija 1:** Spojite trosmjernu štrcaljku na štrcaljku koja sadrži same mikrosfere ili mikrosfere HepaSphere napunjene

doksorubicinom/irinotekanom te na mikrokater za infuziju i upotrijebite štrcaljku od 1 ml za ubrizgavanje kroz otvoreni priključak tromjernje skretnice.

Opcija 2: Serijski alikvoti doksorubicina/irinotekana/blago napunjenih mikrosfera HepaSphere mogu se izvući iz štrcaljke u injekcijsku štrcaljku od 1 ml kroz tromjernu štrcaljku koja nije pričvršćena na infuzijski kateter. Štrcaljka od 1 ml koja sadrži svaki alikvot može se neovisno spojiti na mikrokater za infuziju i ubrizgati.

- Protresite štrcaljku naprijed-natrag kako biste održali homogenu suspenziju smjese mikrosfera HepaSphere.
- Pod stalnim fluoroskopskim vodstvom, ubrizgajte alikvot HepaSphere mikrosfera na polagani, nenasilan, pulsirajući način tijekom vremenskog razdoblja od približno 1 minute po ml otopine mikrosfera. Uvijek ubrizgajte u uvjetima slobodnog protoka i pratite refluks.

Napomena: Refluks emboličkih sfera može izazvati neposrednu ishemiju neciljanih tkiva i žila.

- Kada dođe do zastoja u pedikulu za punjenje tijekom isporuke samih mikrosfera ili mikrosfera HepaSphere napunjenih doksorubicinom/irinotekanom, pričekajte najmanje 5 minuta, a zatim izvedite selektivni angiogram nakon punih 5 minuta čekanja kako biste potvrdili prestanak antegradnog protoka.
- Ako nije došlo do prekida antegradnog protoka, nastavite s infuzijom pod fluoroskopskim vodstvom dok se ne postigne željena devaskularizacija.
- Nakon dovršetka infuzije HepaSphere Microsphere, uklonite kateter uz blagu aspiraciju kako biste izbjegli izbacivanje zaostalih HepaSphere Microsphere mikrosfera koje još uvijek mogu biti u lumenu katetera. Bacite kateter nakon uklanjanja i nemojte ga ponovno koristiti.
- Odbacite sve otvorene bočice ili neiskorištene Mikrosfere HepaSphere.

OPREZ

U slučaju da se kateter začepi ili dođe do značajnog otpora infuzije tijekom ubrizgavanja, nemojte pokušavati ispirati kateter pretjeranim pritiskom jer može doći do refluksa embolijskog materijala što rezultira neciljanom embolizacijom. Uklonite kateter uz laganu aspiraciju i bacite ga.

KONZERVIRANJE / SKLADIŠTENJE / ODLAGANJE

- Mikrosfere HepaSphere moraju se čuvati na hladnom, suhom i tamnom mjestu u njihovoj originalnoj štrcaljki i pakiranju.
- Upotrijebiti do datuma navedenog na naljepnici štrcaljke.
- Nemojte ponovno sterilizirati
- Kada je postupak rekonstitucije dovršen, pohranite otopinu mikrosfera HepaSphere u uvjetima od 2 do 8 °C i upotrijebite unutar 24 sata, ako se ne upotrijebi odmah. Nemojte pohranjivati mikrosfere HepaSphere nakon dodavanja kontrastnog sredstva.

Napomena: Pokazalo se da su mikrosfere HepaSphere koje su napunjene doksorubicinom HCl, kada nisu pomiješane s kontrastnim sredstvom i pohranjene na 2-8 °C, fizički i kemijski stabilne tijekom 15 dana.

- Nakon upotrebe mikrosfere HepaSphere moraju se odložiti u kontaminirani otpad u skladu s pravilima bolnice.

INFORMACIJE ZA SAVJETOVANJE PACIJENATA

- Pacijenti bi prije embolizacije trebali jasno razumjeti tko će im pružiti njegu nakon zahvata i koga mogu kontaktirati u hitnom slučaju nakon embolizacije.
- Pacijenti koji su podvrgnuti embolizaciji trebali bi razumjeti potencijalne koristi, rizike i štetne događaje povezane s embolizacijom. Konkretno, pacijenti bi trebali razumjeti da postoji mogućnost da se njihovim simptomima neće poboljšati nakon embolizacije.

Veličina suhih proizvoda (µm)	Šifra boje (obrubiti naljepnice)	Količina mikrosfera (mg)	Referenca
20 – 40	Siva boja	25 50	V 125 HS V 150 HS
30 – 60	Narančasta boja	25 50	V 225 HS V 250 HS
50 – 100	Žuta boja	25 50	V 325 HS V 350 HS
100 – 150	Plava boja	25 50	V 525 HS V 550 HS
150 – 200	Crvena boja	25 50	V 725 HS V 750 HS

Napomena: Mikrosfere HepaSphere 20 – 40 µm (veličina suhog proizvoda) prodaju se pod dva naziva: Mikrosfere HepaSphere i mikrosfere HepaSphere Q2.

PODACI NA PAKIRANJU

	Proizvođač
	Datum proizvodnje: GGGG-MM-DD
	Upotrijebite do datuma: GGGG-MM-DD
	Oznaka serije
	Kataloški broj
	Nemojte ponovno sterilizirati
	Nemojte upotrebljavati ako je pakiranje oštećeno i pročitajte upute za uporabu
	Držati podalje od sunčeve svjetlosti
	Čuvati na suhom
	Za jednokratnu uporabu
	Oprez
	Nije pirogeno
	Sterilizirano zračenjem
	Medicinski proizvod
	Jedinstvena identifikacija proizvoda
	Sustav jednostruke sterilne barijere sa zaštitnim pakiranjem iznutra
	Pročitajte upute za uporabu
	Identifikacija pacijenta
	Dom zdravlja ili liječnik
	Datum
	Web-mjesto s informacijama za pacijenta
	CE oznaka - Identifikacija prijavljenog tijela: 0459
	Veličina suhih mikrosfera / Veličina hidratiziranih mikrosfera

U Europskoj uniji svaki ozbiljan incident koji se dogodi u vezi s uređajem treba prijaviti proizvođaču i nadležnom tijelu odgovarajuće države članice.

HepaSphere™

Mikrosfäärid

KASUTUSJUHE

SIHTOTSTARVE

Mikrosfäärid HepaSphere™ on ette nähtud kasutamiseks veresoonte emboliseerimisel.

KASUTUSNÄIDUSTUSED

Mikrosfäärid HepaSphere™ on näidustatud kasutamiseks koos või ilma doksorubitsiin-HCl manustamiseta terapeutilistel või preoperatiivsetel eesmärkidel järgmistel protseduuridel:

- hepatotsellulaarse kartsinoomi emboliseerimine;
- maksametastaaside emboliseerimine.

Irinotekaaniga laetud mikrosfäärid HepaSphere on näidustatud kasutamiseks:

- metastaatilise kolorektaalvähi (mCRC) maksametastaaside emboliseerimisel.

KIRJELDUS

Mikrosfäärid HepaSphere kuuluvad patentitud tehnoloogial põhinevate emboliseerivate ainete perekonda. Mikrosfäärid HepaSphere on bioühilduvad hüdrofiilsed mitteresorbeeruvad paisutatavad ja kohaneva kujuga mikrosfäärid. Kokkupuutel vesilahustega mikrosfäärid HepaSphere paisuvad. Mikrosfääre HepaSphere saab kasutada puhtalt (laadimata) või laadida doksorubitsiin-HCl või irinotekaaniga. Need on saadaval mitmes suurus.

Kuivana (µm)	20–40	30–60	50–100	100–150	150–200
-----------------	-------	-------	--------	---------	---------

Mikrosfäärid HepaSphere on valmistatud 100% polü(vinüülalkohol-ko-naatriumakrülaadist).

SIIRATAVA MEDITSIINISEADME MATERJALIDE TABEL

Materjal	Kokkupuute kestus	Patsiendi ekspositsiooni tase (ühe viaali kohta)
Polüvinüülalkohol-ko-naatriumakrülaad	Pikaajaline (> 30 päeva)	25 mg või 50 mg

SEADME PAKEND

Mikrosfäärid HepaSphere on presskorgiga steriilses 10 ml viaalis, mis on pakitud suletud kotti.

Sisu: 25 mg või 50 mg kuivas olekus mikrosfääre HepaSphere viaali kohta, mille vedelikusisaldus tuleb enne kasutamist taastada.

KLIINILINE TOIMIVUS

Mikrosfäärid HepaSphere on kavandatud juhitud sihipäraseks emboliseerimiseks. Mikrosfäärid HepaSphere on mitteresorbeeruv pikaajaline implantaat, mis tagab püsiva embolisatsioon. Mikrosfäärid HepaSphere on kohaneva kujuga paisutatavad mikrosfäärid, mille morfoloogia kohaneb sihtveresoonega, võimaldades täielikku verevoolu oklusiooni. Kasvaja verevarustuse pärssimine toob kaasa kasvaja nekroosi.

Mikrosfääre HepaSphere saab laadida doksorubitsiin-HCl või irinotekaaniga ja need tagavad ravimi kestva vabanemise lokaalselt emboliseerimiskohas. Mikrosfääride HepaSphere kuju suurest kohanemisvõimest tulenevalt tagavad need optimaalse kontakti mikrosfääri pinna ja veresoone seina vahel, võimaldades ravimi difusiooni kasvajas.

KLIINILINE KASU

Mikrosfääridega HepaSphere emboliseerimine on minimaalselt invasiivne ravi, mis on efektiivne:

- haiguse progressiooni edasilükkamiseks ja elulemuse parandamiseks hepatotsellulaarse kartsinoomi ja maksametastaasidega patsientidel;
- haiguse progressiooni edasilükkamiseks ja elulemuse parandamiseks kolorektaalvähi maksametastaasidega patsientidel.

Seadme kehtiva Euroopa ohutuse ja kliinilise toimivuse kokkuvõtte (SSCP) koopia leiata Euroopa meditsiiniseadmete andmebaasist (Eudamed), kus see on lingitud seadme kordumatu põhi-UDI-DI-ga. <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Seadme kordumatu põhi-UDI-DI: 088445048755E9. Teise võimalusena laadige SSCP koopia alla aadressilt: <https://www.merit.com/sscp/>

MAGNETRESONANTSTOMOGRAAFIA

Mikrosfäärid HepaSphere on valmistatud akrüülkopolümeerist ja ühilduvad magnetresonantstomograafiaga (MRT-ga).

VASTUNÄIDUSTUSED

- Veresoonte okludeerimisprotseduure mittetaluvad patsiendid
- Veresoonte anatoomia või verevool, mis välistab kateetri nõuetekohase paigaldamise või emboliseerivate ainete süstimise
- Vasospasmi esinemine või kahtlustamine
- Hemorraagia esinemine või tõenäoline teke
- Raske ateroskleroosi esinemine
- Kollateraalaresoonte esinemine, mis võib emboliseerimise ajal potentsiaalselt ohustada normaalseid alasid
- Kiire vooluga arteriovenoosides šundid või fistlid, mille valendiku diameeter on suurem kui valitud mikrosfääride HepaSphere suurus
- Vaskulaarne resistentsus toitearteritest perifeersemlt, mis välistab mikrosfääride

HepaSphere jõudmise koldeni

- Mitte kasutada pulmonaalsetes, koronaarsetes ja kesknärvisüsteemi veresoontes
- Teadaolev tundlikkus polüvinüülalkohol-konaatriumakrülaadi suhtes

HOIATUSED

- Mikrosfääride HepaSphere suuruse valimine peab toimuma pärast arteriovenoosse angiograafilise pildi hindamist. Mikrosfääride HepaSphere suurus tuleb valida vastavalt nii sihtmärki toitva veresoone suurusele kui ka kaalutlusele, et see ei satuks arterist veeni.
- Mõned mikrosfäärid HepaSphere võivad olla suurusvahemikust veidi väljas, nii et arst peab hoolikalt valima mikrosfääride HepaSphere suuruse vastavalt soovitud oklusioonikoha sihtmärkveresoonte suurusele ja tegema seda pärast arteriovenoosse angiograafilise pildi hindamist.
- Mittesihipärase emboliseerimise raskete tüsistuste tõttu tuleb olla eriti ettevaatlik igal protseduuril, mis hõlmab pead ja kaela läbivat ekstrakraniaalset vereringet, ning arst peab hoolikalt arvestama emboliseerimise potentsiaalse kasu ja riskidega ning protseduuri potentsiaalsete tüsistustega. Tüsistuseks võivad olla nägemis-, kuulmis- ja haistmiskadu, halvatus ja surm.
- Pikaajaline fluoroskoopia, tusedad patsiendid, nurga all tehtavad röntgenprojektsioonid ja mitmete piltide/uuringute tegemine võivad patsiendile tekitada kiirgusindutseeritud nahakahjustusi. Järgige oma asutuse kliinilist protokollit, et tagada igal teostataval protseduuritüübil sobiva kiirgusdoosi rakendamine.
- Patsiendi kiirguskahjustus võib tekkida viivitusega. Patsiente tuleb võimalike kiirgustõimete suhtes nõustada, selgitada, mida jälgida ja kelle poole sümptomite ilmnemisel pöörduda.
- Mikrosfääre HepaSphere EI VÕI manustamiskõlblikuks muuta steriilses vees. Steriilse veega manustamiskõlblikuks muutmine põhjustab ulatuslikku paisumist, mis muudab mikrosfääride HepaSphere süstimise väga keeruliseks või takistab seda.
- Ärge muutke mikrosfääre HepaSphere manustamiskõlblikuks Lipiodoli/Ethiodoli.
- Jälgige hoolikalt mittesihipärasele emboliseerimisele viitavaid märke. Monitoorige süstimise ajal hoolikalt patsiendi elulisi näitajaid, sh SaO₂ (nt hüpoksia, KNS-i muutused). Kaaluge protseduuri katkestamist, võimaliku šundi esinemise uurimist või suuremate mikrosfääride valimist, kui

esinevad mistahes mittesihipärasele emboliseerimisele viitavad märgid või patsiendil tekivad sümptomid.

- Kaaluge suuremate mikrosfääride valimist, kui emboliseerimise angiograafilised tõendid ei avaldu mikrosfääride süstimisel kiiresti.

Väikeste mikrosfääride kasutamise hoiatused

- Kaaluge alati hoolikalt enne, kui kavatsete kasutada oma piltidiagnostika seadmete eristusvõimest väiksema diameetriga emboliseerivaid aineid. Arteriovenoossete anastomooside, sihtpiirkonnast eemale kulgevate harusoonte või lähtuvate veresoonte, mis polnud enne emboliseerimist nähtavad, esinemine võib viia mittesihipärase emboliseerimise ja raskete tüsistusteni.
- Väiksemad kui 100 mikroni suurused mikrosfäärid katkestavad tõenäolisemalt distaalse koe vereringe. Väiksemate mikrosfääride kasutamisega kaasneb suurem risk isheemilise kahjustuse tekkeks ja enne emboliseerimist tuleb hoolikalt selle kahjustuse tagajärgi kaaluda. Võimalikud tagajärjed on muu hulgas turse, nekroos, halvatus, abstsess ja/või raskem emboliseerimisjärgne sündroom.
- Emboliseerimisjärgne turse võib olla põhjustatud sihtmärkala lähedal asuva koe isheemiast. Tuleb olla ettevaatlik, et vältida isheemiat mittetaluvaid mittesihipäraseid kudesid nagu närvikude.

ETTEVAATUSABINÕUD

Mikrosfääre HepaSphere võivad kasutada vaid veresoonte emboliseerimise protseduuride tegemises väljaõppe saanud eriarstid. Mikrosfääride suurus ja hulk tuleb valida hoolikalt vastavalt ravitavale koldele ja šuntide võimalikule esinemisele. Ainult arst võib otsustada, mis on kõige sobilikum aeg mikrosfääride HepaSphere süstimise lõpetamiseks.

Mitte kasutada, kui viaal, kork või kott näivad kahjustunud.

Ette nähtud kasutamiseks vaid ühele patsiendile – Sisu tarnitakse steriilsena – Ärge kunagi korduskasutage, taastöödelge või resteriliseerige avatud viaali sisu. Korduskasutamine, taastöötlemine või resteriliseerimine võivad rikkuda seadme struktuurse terviklikkuse ja/või põhjustada seadme rikke, mille tagajärjeks võib olla patsiendi vigastamine, haigestumine või surm. Korduskasutamine, taastöötlemine või resteriliseerimine võivad samuti põhjustada seadme saastumise ja/või patsiendi nakatamise või ristnakatamise, sh mittepiiravalt nakkushaigus(t)e ülekandumise ühelt patsiendilt teisele. Seadme saastumine

võib põhjustada patsiendi vigastuse, haiguse või surma. Kõiki protseduure tuleb teostada vastavalt heakskiidetud aseptikanõuetele.

Mikrosfääre HepaSphere EI VÕI kasutada originaalkujul kuivas olekus. Need tuleb enne kasutamist manustamiskõlblikuks muuta. Mikrosfäärid HepaSphere paisuvad vesilahuses. Paisumise ulatus sõltub lahuse ioonide kontsentratsioonist. Vt jaotist „PAISUMISE VIIS“. Mikrosfäärid HepaSphere on kokkusurutavad ja neid saab hõlpsalt süstida läbi mikrokateetrite. Mikrosfääride HepaSphere süstimine enne, kui need on täielikult paisunud, võib siiski põhjustada nende mittejäädumist ettenähtud emboliseerimise sihtmärki ja võimalikku suurema koeala emboliseerimist.

Märkus. Doksorubitsiin-HCl maksimaalne soovituslik kontsentratsioon on 5 mg/ml. Doksorubitsiin-HCl kontsentratsioon üle 5 mg/ml suurendab oluliselt lahuse viskoossust ja muudab mikrosfääride HepaSphere käsitlemise keeruliseks. Irinotekaani maksimaalne soovituslik kontsentratsioon on 20 mg/ml.

Patsiendid, kellel on allergia mitteioonsele kontrastainele, võivad enne emboliseerimist vajada kortikosteroide. Vajalikud võivad olla täiendavad hindamised või ettevaatusabinõud periprotseduurilise ravi korraldamiseks patsientidel, kellel esineb järgmine seisund:

- hemorraagiline diatees või hüperkoagulatsioon;
- immuunpuudulikkus.

Märkus. Mikrosfääride HepaSphere laadimisel doksorubitsiin-HCl või irinotekaaniga vaadake asjakohase ravimi näidustusi, et saada teavet vastunäidustuste, hoiatuste, ettevaatusabinõude, võimalike tüsistuste, annustamise ja patsiendi kasutamiseelse käsitlemise kohta.

VÕIMALIKUD TÛSISTUSED

Veresoonte emboliseerimine on kõrge riskiga protseduur. Tüsistused võivad tekkida mistahes hetkel protseduuri ajal või järel ja need võivad olla muu hulgas, kuid mitte ainult järgmised:

- emboliseerimisjärgne sündroom (nt iiveldus, oksendamine, valu, palavik);
- väsimus ja isutus;
- hüpertensioon;
- maksatüsistused või -puudulikkus (sh maksaensüümide kõrvalekaldeid ja astsiiti);
- kateteriseerimisega seotud tüsistused (nt sisestuskoha hematoom, trombi moodustumine kateetri otsal ja sellele järgnev nihkumine ning närvi- ja/või vereringe kahjustused, mis võivad kaasa tuua alajäseme vigastuse);
- veresoone või kolde ruptuur ja verejooks;
- vasospasm;
- rekanaliseerumine;
- allergiline reaktsioon ravimitele (nt analgeetikumidele);

- allergiline reaktsioon mitteioonsele kontrastainele või emboliseerivale materjalile;
- mikrosfääride HepaSphere soovimatu tagasivool või kandumine sihtmärk-kolde lähedastesse normaalsetesse arteritesse või läbi kolde teistesse arteritesse või arteriaalsetesse süsteemidesse, nagu sisemine unearter, kopsu- või koronaarvereringe;
- kopsuarterite emboolia arteriovenoosse šuntimise tõttu;
- pleuraefusioon;
- soovimatu koha isheemia, sh isheemiline insult, isheemiline infarkt (sh müokardiinfarkt) ja koenekroos;
- kapillaarvõrgustiku oklusioon ja koekahjustus (koletsüstiit, kolangiit, pankreatiit);
- mittesihhipärasest emboliseerimisest või lähedal asuva koe tursest põhjustatud isheemilisest kahjustusest tingitud halvatus;
- nägemis-, kuulmis- ja haistmiskadu;
- meditsiinilist sekkumist vajav reaktsioon võõrkehale;
- meditsiinilist sekkumist vajav infektsioon (sh maksaabstsess);
- surm;
- lisateave on leitav jaotisest Hoiatused.

PAISUMISE VIIS

Mikrosfäärid HepaSphere paisuvad manustamiskõlblikuks muutmisel NaCl 0,9% vesilahusega ja mitteioonsele kontrastainega. Mikrosfäärid HepaSphere paisuvad 10 minutiga kuni 4 korda võrreldes nende kuiva oleku diameetriga, kui neid hüdreeritakse 100% NaCl 0,9% vesilahuses või 50% mitteioonsele kontrastaines ja 50% NaCl 0,9% vesilahuses. Näiteks ligikaudu 50–100 mikroni suuruse kuiva oleku diameetriga mikrosfäärid HepaSphere paisuvad kuni ligikaudu 200–400 mikronini manustamiskõlblikuks muutmisel allpool toodud soovituste järgi. Mõned mikrosfäärid HepaSphere võivad pärast manustamiskõlblikuks muutmist paisumisprotsessile omase muutlikkuse tõttu olla veidi suurusvahemikust väljas, nii et arst peab hoolikalt valima mikrosfääri HepaSphere suuruse vastavalt soovitud oklusioonikoha sihtmärkveresoonte suurusele ja vesilahuse omadustele.

Märkus. Nõuetekohaseks paisumiseks peavad mikrosfäärid HepaSphere kokku puutuma minimaalselt 10 ml doksorubitsiin-HCl või füsioloogilise lahusega ja minimaalselt 5 ml irinotekaaniga. Paisumise ulatus doksorubitsiin-HCl-ga laetult sõltub ravimi hulgast, millega toodet laaditakse. Doksorubitsiin-HCl-ga laetult väheneb mikrosfääride HepaSphere suurus umbes 20% võrreldes mikrosfääride suurusega puhtas NaCl 0,9% vesilahuses ja 30% irinotekaaniga laetult.

KOKKUSOBIVUS KATEETRITEGA

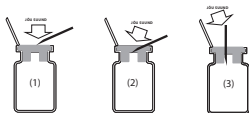
Mikrosfääre HepaSphere saab süstida järgmiste näitajatega mikrokateetritega.

Kuiv (µm)	Ligikaudne suurusvahemik manustamiskõlblikuks muudetuna (µm)	Kateetri sisediameter (tollid)
20–40	80–160	≥ 0,020
30–60	120–240	≥ 0,021
50–100	200–400	≥ 0,021
100–150	400–600	≥ 0,024
150–200	600–800	≥ 0,027

KASUTUSJUHEND

Mikrosfäärid HepaSphere tuleb enne kateetri paigutamist muuta manustamiskõlblikuks järgmiste

1. VÕIMALUSE, 2. VÕIMALUSE või
 3. VÕIMALUSE kirjelduste kohaselt.
 - Valige mikrosfääride HepaSphere suurus hoolikalt vastavalt sihtmärkveresoone suurusele veresoonestiku soovitud oklusioonikohal ja vastavalt vesilahuse omadustele. Vt kirjeldust jaotises „PAISUMISE VIIS“.
 - Tagage, et mikrosfääride HepaSphere suurus sobiks kokku kateetri suurusega, mida kavatakse kasutada. Vt ülaltoodud tabelit.
 - Kontrollige pakendit ja veenduge, et see oleks terve. Viaali välispind on steriilne.
 - Tõmmake aseptilise tehnika abil kile maha, alustades ülaosast, ja tõmmake kile täielikult põhja suunas alla. Kallutage steriilset viaali õrnalt steriilsel väljal, vältides kokkupuudet eelnevalt kaetud osadega.
 - Mikrosfääre HepaSphere võib leiduda viaalist väljaspool. Seetõttu tuleb viaali aseptiliselt töödelda peamisest steriilses alast eemal.
 - Kummikorgi osa väljalõikamise vältimiseks sisestage süstenõel järgmiselt
1. Hoidke nõela nii, et kaldserv oleks suunatud üles, ja asetage ots diagonaalselt sisestamiskohale. Suruge ots vastu sisestamiskoha keskosa.
 2. Rakendage nõela kaldserva vastassuunas vähest jõudu, et nõela sisenemist lihtsustada, kuni nõela kannaosaga pole enam nähtav. Olge ettevaatlik, et te ei kraabiks nõelaotsa kannaosaga kummikorgi ülapinda.
 3. Jätkake nõela kaldpinna vastassuunas vähese jõu rakendamist, sisestades nõela aeglaselt ja vertikaalselt läbi kummikorgi.



4. Pärast ettevalmistamist uurige hoolikalt lahust, et seal ei oleks kummijääke. Kui lahust näib saastunud, ärge kasutage seda.

Märkus. Soovitatav on kasutada ventilatsiooniavadega teravikke / tõmpe nõelu.

MIKROSFÄÄRE HEPASPHERE SAAB KASUTADA ILMA VÕI KOOS DOKSORUBITSIIIN-HCL VÕI IRINOTEKAANIGA.

1. VÕIMALUSE. ETTEVALMISTUS EMBOLISEERIMISEKS ILMA RAVIMITA (LAADIMATA)

Ligikaudne manustamiskõlblikuks muutmise aeg kasutamisel ravimit laadimata on 10 min.

- Täitke süstal 10 ml NaCl 0,9% vesilahusega. Ühendage süstal 20 G või suurema nõelaga.
- Mikrosfääride HepaSphere nõutekohaselt manustamiskõlblikuks muutmise tagamiseks hoidke viaali sõrmeotstega horisontaalselt ja rullige seda korduvalt. Nii liiguvad viaali kuivad sisaldised külgselnele.

Märkus. Tõmmake tagasi ainult painutatav kateetork, ärge eemaldage viaalilt pressrõngast ega kummikorki.

- Sisestage süstlanõel ettevaatlikult läbi viaali kummikorgi. Jätkake viaali rullimist sõrmede vahel ja süstige lahuse täiskogus (10 ml) viaali, seejärel asetage viaal vertikaalselt ja eemaldage ettevaatlikult nõelaga süstal.

Märkus. Viaal on hermeetiliselt suletud. Kui aspireerimine süstlast viaali ei toimu iseenesest, siis enne manustamiskõlblikuks muutmise lahuse süstimist aspireerige ettevaatlikult käsitsi õhku viaalist süstlasse. Manustamiskõlblikuks muutuva lahuse lihtsamaks süstimiseks viaali võib kasutada tervishoiuasutuses heakskiidetud nõutekohast aspireerimis- ja/või ventileerimistehnikat. Kui enne manustamiskõlblikuks muutmist teostatakse õhu aspireerimine viaalist, tehke seda ettevaatlikult, et sfääre viaalist mitte eemaldada.

- Pöörake viaali edasi-tagasi nii, et vedelik puutuks kummikorgiga 5–10 korda kokku, et tagada mikrosfääride HepaSphere homogeenne manustamiskõlblikuks muutmise.
- Oodake vähemalt 10 minutit, et mikrosfäärid HepaSphere manustamiskõlblikuks muutuksid ja täielikult paisuksid.
- Viaali sisu aspireerimiseks kasutage 30 ml süstalt ja 20 G või suuremat nõela. Pöörake

viaal vertikaalasendisse nii, et viaali põhi on suunatud üles. Tõmmake nõela tagasi nii, et see oleks vedelikus, kuid mitte kummikorgiga suletud. Aspireerige kogu viaali sisu süstlasse.

- Mikrosfääre HepaSphere ja mikrosfääride suspensiooni sisaldavasse süstlasse tuleb fluoroskoopiliseks visualiseerimiseks lisada 10 ml mitteioonset kontrastainet.

Märkus. Kui viaalist aspireeriti eelnevalt õhk välja, siis väikese koguse õhu süstimine süstlaga enne viaali sisu aspireerimist tagab viaali sisu hõlpsama aspireerimise süstlasse. Kui kogu sisu ei õnnestu välja tõmmata, viige viaali veel õhku ja korrake aspireerimist. Süstlasse võib viia lisakoguse mitteioonset kontrastainet või NaCl 0,9% vesilahust, et saada mikrosfääride suurem hajusus.

Märkus. Eespool kirjeldatud viisil manustamiskõlblikuks muudetud mikrosfääre HepaSphere võib pärast hüdreerimist kasutada ka kemoterapeutikumide, nagu tsisplatiin, epirubitsiin, doksorubitsiin-HCl, fluorouratsiil, irinotekaan ja mitomütsiin, juuresolekul. Kuid ravimi manustamiseks on mikrosfäärid HepaSphere näidustatud kasutamiseks vaid doksorubitsiin-HCl (vt allpool 2. võimalus) või irinotekaaniga (vt allpool 3. võimalus).

2. VÕIMALUS. ETTEVALMISTUS EMBOLISEERIMISEKS DOKSORUBITSIIIN- HCL-GA LAETULT

HOIATUS! Mikrosfääridesse HepaSphere laadimiseks ei sobi doksorubitsiin-HCl liposoomsed preparaadid.

Märkus. Laske vedelal doksorubitsiiniil enne kasutamist saavutada toatemperatuur.

Lüofiliseeritud doksorubitsiin-HCl tuleb manustamiskõlblikuks muuta NaCl 0,9% lahuses. Üldise suunisenähtuse korral kuulub mikrosfääridesse HepaSphere laadimiseks NaCl 0,9% lahuses lahustatud lüofiliseeritud doksorubitsiin-HCl-ga 1 tund. Mikrosfääre HepaSphere ei tohi kasutada enne, kui mikrosfäärid on täielikult hüdreeritud ja paisunud. Eellahustatud doksorubitsiin-HCl laadimise kineetika võib varieeruda olenevalt lahuse kontsentratsioonist ja pH-st.

- Valige mikrosfääridesse HepaSphere laadimiseks sobiv doksorubitsiin-HCl lahuse annus.

Märkus. Doksorubitsiin-HCl maksimaalne annus 75 mg võib laadida 25 mg mikrosfääridesse HepaSphere. Lahustage soovitud lüofiliseeritud doksorubitsiin-HCl annus 20 ml NaCl 0,9% süstelahuses.

ÄRGE KASUTAGE KUNAGI PUHAST VETT

Märkus. Doksorubitsiin-HCl maksimaalne soovituslik kontsentratsioon on 5 mg/ml. Doksorubitsiin-HCl kontsentratsioon üle 5 mg/ml suurendab oluliselt lahuse viskoossust ja muudab mikrosfääride HepaSphere

käsitsemise keeruliseks.

- Aspireerige 20 ml doksorubitsiin-HCl lahust kahte eraldi 30 ml süstlasse. Iga 30 ml süstla peab sisaldama 10 ml doksorubitsiin-HCl lahust.
- Ühendage üks 10 ml doksorubitsiin-HCl sisaldav 30 ml süstla 20 G või suurema nõelaga.
- Mikrosfääride HepaSphere nõutekohase manustamiskõlblikuks muutmise tagamiseks hoidke mikrosfääride HepaSphere viaali sõrmeotstega horisontaalselt ja rullige seda korduvalt. Nii liiguvad viaali kuivad sisaldised külge seinale.
- Märkus. Tõmmake tagasi ainult painutatav kattekork, ärge eemaldage viaalilt pressrõngast ega kummikorki.
- Sisestage ühe 10 ml doksorubitsiin-HCl lahust sisaldava 30 ml süstla nõel ettevaatlikult läbi viaali kummikorgi. Jätkake viaali rullimist sõrmede vahel ja süstige kogu 10 ml doksorubitsiin-HCl lahust viaali.
- Asetage mikrosfääride HepaSphere viaal vertikaalselt. Eemaldage ettevaatlikult nõel süstla ja laske viaalil 10 minutit seista, et sfäärid täielikult hüdreeruksid.
- 10-minutilise hüdreerimisaja jooksul loksutage mikrosfääride HepaSphere viaale korduvalt edasi-tagasi nii, et vedelik puutuks halli kummikorgiga kokku. Korrake protsessi iga 2–3 minuti tagant, et tagada mikrosfääride HepaSphere homogeenne manustamiskõlblikkuse muutumine.

Märkus. Viaal on hermeetiliselt suletud.

Kui aspireerimine süstlast viaali ei toimu iseenesest, siis enne manustamiskõlblikkuse muutva lahuse süstimist aspireerige ettevaatlikult käsitsi õhku viaalist süstlasse. Manustamiskõlblikuks muutva lahuse hõlpsamaks süstimiseks viaali võib kasutada tervishoiuasutuses heakskiidetud nõuetekohast aspireerimis- ja/või ventileerimistehnikat. Kui enne manustamiskõlblikkuse muutmist teostatakse õhu aspireerimine viaalist, tehke seda ettevaatlikult, et sfääre viaalist mitte eemaldada.

- Pärast 10-minutist hüdreerimisega kinnitage teise 30 ml süstla külge, mis sisaldab 10 ml doksorubitsiin-HCl lahust, 20 G või suurem nõel ja süstige see mikrosfääride HepaSphere viaali. Aspireerige mikrosfääride HepaSphere viaali sisu 30 ml süstlasse, mis sisaldab ülejäänud 10 ml doksorubitsiin-HCl lahust. Pöörake viaal vertikaalasendisse nii, et viaali põhi on suunatud üles. Tõmmake nõela tagasi nii, et see oleks vedelikus, kuid mitte kummikorgiga suletud. Aspireerige kogu viaali sisu süstlasse.

Märkus. Kui viaali sein küljes on ikka liiga palju sfääre, loputage viaali 2 või 3 ml füsioloogilise lahusega ja aspireerige uuesti mikrosfääre HepaSphere sisaldava süstlaga.

- Enne nõela eemaldamist mikrosfääride HepaSphere viaalist, hoides süstalt vertikaalselt, tõmmake süstla kolb õrnalt alla, eemaldades lahuse jäägid, mis võivad olla nõela kinnituskohas.
- Vahetage nõel süstlakorgi vastu ja raputage süstalt edasi-tagasi, et süstla sisu segunek.
- Oodake vähemalt 60 minutit, et mikrosfäärid HepaSphere doksorubitsiin-HCl-ga laaduks. 60 minuti vältel tuleb süstalt iga 10–15 minuti tagant raputada, et optimeerida ravimi jaotumist sfääridesse.
- Pärast 60 minutit laske süstlal seista, et sfäärid sadeneksid, eemaldage kogu supernatant ja kõrvaldage see vastavalt asutuse heakskiidetud standarditele.
- Lisage doksorubitsiin-HCl-ga laetud mikrosfääre HepaSphere sisaldavasse 30 ml süstlasse vähemalt 20 ml mitteioonset kontrastainet; siiski võivad suuremad lahuse kogused tagada parema käsitsemise emboliseerimise ajal. Raputage süstalt ettevaatlikult 2 või 3 korda ja oodake 5 minutit, kuni lahus on muutunud homogeenseks.

Märkus. Enne kasutamist laske manustamiskõlblikuks muudetud sfääride lahusel doksorubitsiiniiga saavutada toatemperatuur.

- Enne mistahes süstimist kontrollige, et sfäärid oleksid suspensioonis; kui ei ole, raputage süstalt edasi-tagasi, et süstla sisu disperseeruks.

3. VÕIMALUS. ETTEVALMISTUS EMBOLISEERIMISEKS IRINOTEKAANIGA LAETULT

Mikrosfääride HepaSphere irinotekaaniga laadimine kohaldub vaid suurustele 20–40 µm, 30–60 µm ja 50–100 µm.

Üldise suunisena kulub irinotekaani laadimiseks mikrosfääridesse HepaSphere 30 minutit. Mikrosfääre HepaSphere ei tohi kasutada enne, kui mikrosfäärid on täielikult hüdreeritud ja paisunud.

- Valige mikrosfääridesse HepaSphere laadimiseks sobiv irinotekaani lahuse annus. Irinotekaani maksimaalse annuse 100 mg võib laadida 25 mg mikrosfääridesse HepaSphere. Irinotekaani lahus on tavaliselt saadaval 20 mg/ml kontsentratsioonis.

Märkus. Enne kasutamist laske irinotekaanil saavutada toatemperatuur.

- Aspireerige irinotekaan 20 G või suurema nõelaga ühendatud süstlasse.
- Mikrosfääride HepaSphere nõutekohase manustamiskõlblikuks muutmise tagamiseks hoidke mikrosfääride HepaSphere viaali sõrmeotstega horisontaalselt ja rullige seda korduvalt. Nii liiguvad viaali kuivad sisaldised külgseinala.

Märkus. Tõmmake tagasi ainult painutatav

kattekork, ärge eemaldage viaalilt pressrõngast ega kummikorki.

- Sisestage irinotekaani lahust sisaldava süstla nõel läbi viaali kummikorgi. Jätake viaali rullimist sõrmede vahel ja süstige irinotekaani lahus viaali.
- Asetage mikrosfääride HepaSphere viaal vertikaalselt. Eemaldage ettevaatlikult nõelaga süstla ja laske viaalil 30 minutit seista, et sfäärid täielikult hüdreeruksid.
- 30-minutilise hüdreerimisaja jooksul loksutage mikrosfääride HepaSphere viaali korduvalt edasi-tagasi nii, et vedelik puutuks kokku halli kummikorgiga. Korra protsessi iga 2–3 minuti tagant, et tagada mikrosfääride HepaSphere homogeenne manustamiskõlblikuks muutumine.

Märkus. Viaal on hermeetiliselt suletud.

Kui aspireerimine süstlast viaali ei toimu iseenesest, siis enne manustamiskõlblikuks muutva lahuse süstimist aspireerige ettevaatlikult käsitsi õhku viaalist süstlasse. Manustamiskõlblikuks muutva lahuse hõlpsamaks süstimiseks viaali võib kasutada tervishoiuasutuses heakskiidetud nõuetekohast aspireerimis- ja/või ventileerimistehnikat. Kui enne manustamiskõlblikuks muutmist teostatakse õhu aspireerimine viaalist, tehke seda ettevaatlikult, et sfääre viaalist mitte eemaldada.

- Pärast 30-minutilist hüdreerimis- ja laadimisega ühendage nõutekohase suurusega süstla külge 20 G või suurem nõel ja süstige mikrosfääride HepaSphere viaali. Aspireerige mikrosfääride HepaSphere viaali sisu süstlasse. Pöörake viaal vertikaalasendisse nii, et viaali põhi on suunatud üles. Tõmmake nõela tagasi nii, et see oleks vedelikus, kuid mitte kummikorgiga suletud. Aspireerige kogu viaali sisu süstlasse.
- Enne nõela eemaldamist mikrosfääride HepaSphere viaalist, hoides süstalt vertikaalselt, tõmmake süstla kolb õrnalt alla, eemaldades lahuse jäägid, mis võivad olla nõela kinnituskohas.
- Vahetage nõel süstlakorgi vastu ja raputage süstalt edasi-tagasi, et süstla sisu segunek.
- Vahetult enne kasutamist lisage irinotekaaniga laetud mikrosfääre HepaSphere sisaldavasse süstlasse võrdne maht mitteioonset kontrastainet.

Märkus. Enne kasutamist laske manustamiskõlblikuks muudetud sfääride lahusel irinotekaaniga saavutada toatemperatuur.

- Suuremad mitteioonse kontrastaine kogused võivad põhjustada irinotekaani vabanemist supernatanti.
- Raputage süstalt ettevaatlikult 2 või 3 korda ja oodake 5 minutit, kuni lahus on muutunud homogeenseks.
- Kontrollige enne igat süstet, et mikrosfäärid oleksid suspensioonis. Vastasel juhul

raputage süstalt edasi-tagasi, et süstla sisu dispergeeruks.

- Ärge eemaldage supernatanti.

MANUSTAMISJUHISED

- Hinnake hoolikalt sihtmärkoldega seotud veresoonestikku, kasutades hea lahutusega pildidiagnostikat.

Märkus. Enne emboliseerimise alustamist on oluline välja selgitada, kas leidub arteriovenoosseid šunte.

- Kasutades standardtehnikat, viige manustamiskateeter sihtmärkveresoonde ja kateetri ots emboliseeritavale koldele võimalikult lähedale.
- Laadimata või doksorubitsiini/irinotekaaniga laetud mikrosfääride HepaSphere manustamiseks kasutage kuni 3 ml manustamissüstalt. Soovitav on kasutada 1 ml manustamissüstalt.
- Aspireerige mikrosfääride HepaSphere segu manustamissüstlasse.
- Süstimisel võib kasutada kahte emboliseeriva alikvoodi sekvesteerimise meetodit.
- **1. võimalus.** Ühendage laadimata või doksorubitsiini/irinotekaaniga laetud mikrosfääre HepaSphere sisaldav süstal ja infusiooni mikrokateeter 3-suunalise sulgurkraaniga ja kasutage 1 ml süstalt, et süstida läbi 3-suunalise sulgurkraani avatud pordi.
- **2. võimalus.** Süstlast võib võtta doksorubitsiini/irinotekaaniga laetud / laadimata mikrosfääride HepaSphere järjestikkusi alikvoote 1 ml manustamissüstlasse läbi 3-suunalise sulgurkraani, mis pole infusioonikateetriga ühendatud. Igat alikvooti sisaldava 1 ml süstla võib eraldi ühendada infusiooni mikrokateetri külge ja süstida.
- Raputage süstalt edasi-tagasi, et püsiks mikrosfääride HepaSphere segu homogeenne suspensioon.
- Süstige mikrosfääride HepaSphere alikvoote aeglaselt, rakendama liigset jõudu, pulseerival viisil pideva fluoroskoopilise jälgimise all kiirusel ligikaudu 1 minut mikrosfääride lahuse milliliitri kohta. Süstige alati vaba voolu tingimustes ja jälgige tagasivoolu tekkimist.

Märkus. Emboliseerivate sfääride tagasivool võib põhjustada mittesihipäraste kudede ja soonte kohest isheemiat.

- Kui laadimata või doksorubitsiini/irinotekaaniga laetud mikrosfääride HepaSphere manustamise ajal tekib staas toitesoones, oodake vähemalt 5 minutit, selle järel tehke selektiivne angiogramm pärast 5-minutist ootamist, et veenduda antegraadse voolu lakkamises.
- Kui antegraadne vool pole lakanud, jätkake infusiooni fluoroskoopilise juhtimise all, kuni on saavutatud soovitud devaskularisatsioon.

- Kui mikrosfääride HepaSphere infusioon on lõpetatud, eemaldage kateeter samal ajal ettevaatlikult aspireerides, et vältida võimalike kateetri valendikus olevate mikrosfääride HepaSphere jääkide väljumist kateetrist. Visake kateeter pärast eemaldamist ära ja ärge korduskasutage seda.
- Visake ära lahtised viaalid või kasutamata jäänud mikrosfäärid HepaSphere.

ETTEVAATUST!

Kui kateeter ummistub või süstimise ajal ilmneb oluline infusioonitakistus, ärge proovige kateetrit suure rõhuga loputada, kuna nii võib tekkida emboliseeriva aine tagasivool, mis võib põhjustada soovimatut emboliseerimist. Eemaldage ettevaatlikult aspireerides kateeter ja visake see ära.

SÄILITAMINE/HOIUSTAMINE/ KÕRVALDAMINE

- Mikrosfääre HepaSphere tuleb hoida originaalviaalides ja -pakendis toatemperatuuril kuivas pimedas kohas.
- Kasutada etiketil märgitud kuupäevaks.
- Mitte resteriliseerida
- Kui manustamiskõlblikuks muutmise protseduur on lõpetatud, säilitage mikrosfääre HepaSphere temperatuuril 2 kuni 8 °C ja kasutage 24 tunni jooksul, kui neid ei kasutata kohe. Ärge säilitage mikrosfääre HepaSphere pärast kontrastaine lisamist.

Märkus. On leitud, et kui doksorubitsiini-HCl-ga laetud mikrosfääre HepaSphere ei ole segatud kontrastainega ja on säilitatud temperatuuril 2–8 °C, on need füüsikaliselt ja keemiliselt stabiilsed 15 päeva jooksul.

- Pärast kasutamist tuleb mikrosfäärid HepaSphere kõrvaldada haigla saastunud jäätmete ringluse kohaselt.

PATSIENDI NÕUSTAMISTEAVE

- Patsientidel peab enne emboliseerimist olema selge arusaam sellest, kes osutab nende protseduurijärgset hooldust ja kelle poole pöörduda emboliseerimisjärgse hädaolukorra korral.
- Emboliseerimispatsiendid peavad mõistma emboliseerimisega seotud võimalikke eeliseid, riske ja kõrvalnähte. Eelkõige peavad patsiendid mõistma, et esineb võimalus, et nende sümptomid pärast emboliseerimist ei parane.

Kuivade toodete suurus (µm)	Värvikood (märgistuse servad)	Mikrosfääride kogus (mg)	Viide
20–40	Hall	25 50	V 125 HS V 150 HS
30–60	Oranž	25 50	V 225 HS V 250 HS
50–100	Kollane	25 50	V 325 HS V 350 HS
100–150	Sinine	25 50	V 525 HS V 550 HS
150–200	Punane	25 50	V 725 HS V 750 HS

Märkus. Mikrosfäär HepaSphere 20–40 µm (kuiva toote suurus) turustatakse kahe nime all: mikrosfäärid HepaSphere ja mikrosfäärid HepaSphere Q2.

PAKENDIL ESITATAV TEAVE

	Tootja
	Tootmiskuupäev: AAAA-KK-PP
	Aegumiskuupäev: AAAA-KK-PP
	Partii number
	Katalooginumber
	Mitte resteriliseerida
	Ärge kasutage, kui pakend on kahjustatud, lugege kasutusjuhendit
	Hoida päikesevalguse eest
	Hoida kuivas
	Ühekordseks kasutamiseks
	Ettevaatust
	Mittepürogeenne
	Steriliseeritud, kasutades kiiritust
	Meditisiiniseade
	Seadme kordumatu identifitseerimistunnus
	Seesmise kaitsepakendiga ühekordne steriilne barjäärisüsteem
	Vt kasutusjuhendit
	Patsiendi identifikaator
	Tervishoiuasutus või arst

	Kuupäev
	Patsienditeabe veebisait
	EÜ logo – teavitatud asutuse tunnuscode 0459
	Kuivade mikrosfääride suurus / hüdreeritud mikrosfääride suurus

Euroopa Liidus tuleb igast seadmega seotud ohu juhtumist teatada tootjale ja asjakohase liikmesriigi pädevale asutustele.

HepaSphere™

Mikrosfere

NAVODILA ZA UPORABO

NAMEN UPORABE

Mikrosfere HepaSphere™ so predvidene za uporabo pri embolizaciji krvnih žil.

INDIKACIJE ZA UPORABO

Mikrosfere HepaSphere™ so predvidene za uporabo z ali brez dovajanja doksorubicinijevega hidroklorida, v terapevtske ali predoperativne namene pri naslednjih posegih:

- embolizacija hepatocelularnega karcinoma;
- embolizacija metastaz na jetrih.

Mikrosfere HepaSphere, napolnjene z irinotekanom, so indicirane za uporabo pri:

- embolizaciji metastatskega kolorektalnega raka (mCRC) na jetrih.

OPIS

Mikrosfere HepaSphere so del družine sredstev za embolizacijo na osnovi lastniških tehnologij. Mikrosfere HepaSphere so biozdržljive, hidrofilne, nevpojne, razširljive in prilagodljive mikrosfere. Mikrosfere HepaSphere ob izpostavljenosti vodnim raztopinam nabreknejo. Mikrosfere HepaSphere se lahko uporabijo samostojno (brez zdravil), ali pa se napolnijo z doksorubicinijevim hidrokloridom ali irinotekanom. Na voljo so v različnih velikostih.

V suhem stanju (µm)	20–40	30–60	50–100	100–150	150–200
---------------------	-------	-------	--------	---------	---------

Mikrosfere HepaSphere so 100-odstotno izdelane iz poli(vinil alkohol-ko-natrijevega akrilata).

TABELA MATERIALOV PRIPOMOČKA ZA VSADITEV

Material	Trajanje izpostavljenosti	Stopnja izpostavljenosti pacienta (za eno vialo)
Polivinil alkohol-ko-natrijev akrilat	Dolgoročno (> 30 dni)	25 mg ali 50 mg

EMBALAŽA PRIPOMOČKA

Mikrosfere HepaSphere so v sterilni 10-mililitrski viali, z nagubanim pokrovčkom, zapakirane v zatesnjeni vrečki.

Vsebina: 25 mg ali 50 mg suhih mikrosfer HepaSphere na vialo za rekonstitucijo pred uporabo.

KLINIČNA UČINKOVITOST

Mikrosfere HepaSphere so zasnovane za nadzorovano, ciljno embolizacijo.

Mikrosfere HepaSphere so nevpojni, dolgoročni vsadek, ki zagotavlja trajno embolizacijo. Mikrosfere HepaSphere so prilagodljive in razširljive mikrosfere, ki svojo morfologijo prilagodijo ciljni žili, kar omogoča popolno zamašitev pretoka krvi. Odtegnitev oskrbe tumorja s krvjo povzroči nekrozo tumorja.

Mikrosfere HepaSphere se lahko napolnijo z doksorubicinijevim hidrokloridom ali irinotekanom in lahko zagotavljajo kontrolirano sproščanje zdravila lokalno na mestu embolizacije. Zaradi velike prilagodljivosti mikrosfere HepaSphere zagotavljajo optimalen stik med površino mikrosfer in žilno steno, kar omogoča razpršitev zdravila v tumor.

KLINIČNE KORISTI

Embolizacija z mikrosferami HepaSphere je minimalno invazivno zdravljenje, ki je učinkovito za:

- upočasnitev napredovanja bolezni in izboljšanje možnosti preživetja pri pacientih s hepatocelularnim karcinomom in metastazami na jetrih;
- upočasnitev napredovanja bolezni in izboljšanje možnosti preživetja pri pacientih z metastatskim kolorektalnim rakom na jetrih.

Za izvod trenutnega evropskega povzetka o varnosti in klinični učinkovitosti (SSCP) za ta pripomoček obiščite evropsko podatkovno zbirko za medicinske pripomočke (Eudamed), kjer je povezava do osnovne edinstvene oznake pripomočka (UDI-DI). <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Osnovni UDI-DI: 088445048755E9. Lahko pa prenesete izvod SSCP s spletne strani: <https://www.merit.com/sscp/>

SLIKANJE Z MAGNETNO REZONANCO

Mikrosfere HepaSphere so izdelane iz akrilnega kopolimera in so združljive s slikanjem z magnetno resonanco (MRI).

KONTRAINDIKACIJE

- Pacienti, ki ne prenesajo posegov vaskularne zamašitve.
- Vaskularna anatomija ali pretok krvi onemogočata pravilno namestitve katetra ali embolično injiciranje.
- Prisotnost ali sum vazospazma.
- Prisotnost ali verjeten pojav krvavitve.
- Prisotnost resne ateromatozne bolezni.
- Prisotnost kolateralnih žilnih poti, ki lahko med embolizacijo ogrožajo normalna območja.
- Visokopretočni arteriovenski spoji ali fistule z luminalnim premerom, večjim od izbrane velikosti mikrosfer HepaSphere.

- Vaskularni upor periferno od dovodnih arterij, ki onemogoča prehajanje mikrosfer HepaSphere v lezijo.
- Ne uporabite v pljučnem ožilju, koronarnem ožilju in ožilju centralnega živčnega sistema.
- Znana občutljivost na polivinil alkohol-konatrijev akrilat.

OPOZORILA

- Velikost mikrosfer HepaSphere je treba izbrati ob upoštevanju arteriovenskega angiografskega videza. Velikost mikrosfer HepaSphere je treba izbrati tako, da je primerna za velikost dovodne žile za ciljno mesto in da preprečuje prehod od arterije do vene.
- Nekateri mikrosfere HepaSphere so lahko rahlo izven razpona, zato mora zdravnik skrbno izbrati velikost mikrosfer HepaSphere glede na velikost ciljnih žil pri zeleni stopnji zamašitve v ožilju in ob upoštevanju arteriovenskega angiografskega videza.
- Zaradi znatnih zapletov neciljne embolizacije je potrebna izredna previdnost pri kakršnih koli posegih, ki vključujejo ekstrakranialno cirkulacijo, ki zajema glavo in vrat, zdravnik pa mora skrbno pretehtati morebitne koristi uporabe embolizacije v primerjavi s tveganji in možnimi zapleti posega. Ti zapleti lahko vključujejo slepoto, izgubo sluha, izgubo voha, paralizo in smrt.
- Pri pacientu lahko pride do resne poškodbe kože zaradi sevanja zaradi dolgih obdobj izpostavljenosti fluoroskopiji, prekomerne teže pacienta, poševnih rentgenskih projekcij in več izvedb posnetkov ali radiografij. Upoštevajte klinični protokol vaše ustanove, da zagotovite, da se za vsako posamezno vrsto izvedenega posega uporabi ustrezen odmerek sevanja.
- Poškodbe pacienta zaradi sevanja lahko nastopijo z zamikom. Pacientom je treba svetovati glede morebitnih učinkov sevanja, ob pojavu simptomov pa glede tega, na kaj naj bodo pozorni in na koga naj se obrnejo.
- Mikrosfere HepaSphere se NE SMEJO rekonstituirati v sterilni vodi za injiciranje. Rekonstitucija v sterilni vodi povzroči obsežno nabrekanje, kar zelo oteži injiciranje mikrosfer HepaSphere oziroma lahko prepreči injiciranje.
- Ne izvedite rekonstitucije mikrosfer HepaSphere z lipiodolom/etiodolom.
- Bodite posebej pozorni na znake neciljne embolizacije. Med injiciranjem skrbno opazujte pacientove vitalne znake, vključno s SaO₂ (npr. hipoksijo, spremembe ČZS). Razmislite o prekinitvi posega, preiskavi zaradi morebitnega prehoda ali povečanju velikosti mikrosfer, če se pojavijo kakršni koli znaki neciljne embolizacije ali se pri

pacientu razvijejo simptomi.

- Razmislite o povečanju velikosti mikrosfer, če angiografski znaki embolizacije med injiciranjem mikrosfer niso hitro vidni.

Opozorila glede uporabe majhnih mikrosfer:

- Kadar je predvidena uporaba sredstev za embolizacijo, katerih premer je manjši od zmognosti ločljivosti vaše opreme za slikanje, je potrebna skrbna presoja. Prisotnost arteriovenskih anastomoz, razvejanih žil, ki vodijo stran od ciljnega območja, ali izstopajočih žil, ki pred embolizacijo niso vidne, lahko povzroči neciljno embolizacijo in resne zaplete.
- Mikrosfere, manjše od 100 mikronov, bodo bolj verjetno prekinile cirkulacijo v distalnem tkivu. Večja možnost ishemične poškodbe je posledica uporabe mikrosfer manjše velikosti, zato je treba pred embolizacijo presoditi posledice te poškodbe. Možne posledice vključujejo otekanje, nekrozo, paralizo, absces in/ali močnejši postembolizacijski sindrom.
- Otekanje po embolizaciji lahko povzroči ishemijo tkiva, ki meji na ciljno območje. Skrbno se je treba izogniti ishemiji netolerantnega, neciljnega tkiva, kot je živčno tkivo.

PREVIDNOSTNI UKREPI

Mikrosfere HepaSphere smejo uporabljati samo zdravniki specialisti, usposobljeni za posege vaskularne embolizacije. Velikost in količina mikrosfer morata biti skrbno izbrani glede na lezijo, ki jo je treba zdraviti, in morebitno prisotnost prehodov. Samo zdravnik lahko določi, kdaj je primeren čas za prenehanje injiciranja mikrosfer HepaSphere.

Ne uporabite, če viala, pokrovček ali vrečka izgledajo poškodovani.

Za uporabo pri samo enem pacientu – vsebina je dobavljena sterilna – nikoli ne uporabite ponovno, ponovno obdelajte ali ponovno sterilizirajte vsebine vial, ki je odprta. Ponovna uporaba, ponovna obdelava ali ponovna sterilizacija lahko okrnijo strukturo celovitost pripomočka in/ali povzročijo okvaro pripomočka, kar lahko povzroči poškodbo, bolezen ali smrt pacienta. Ponovna uporaba, ponovna obdelava ali ponovna sterilizacija lahko predstavljajo tudi tveganje za kontaminacijo pripomočka in/ali povzročijo okužbo pacienta ali navzkrižno okužbo, kar med drugim vključuje prenos nalezljivih bolezni z enega pacienta na drugega. Kontaminacija pripomočka lahko povzroči poškodbo, bolezen ali smrt pacienta. Vsi posegi morajo biti izvedeni v skladu z odobreno aseptično tehniko.

Mikrosfer HepaSphere se NE SME uporabiti

v njihovem prvotnem suhem stanju. Pred uporabo jih je treba rekonstituirati. Mikrosfere HepaSphere nabreknejo v vodni raztopini. Intenzivnost nabrekanja je odvisna od ionske koncentracije raztopine. Glejte razdelek „ZNAČILNOSTI NABREKANJA“. Mikrosfere HepaSphere so stisljive in se lahko enostavno injicirajo skozi mikrokateetre. Vendar lahko injiciranje mikrosfer HepaSphere, preden se popolnoma razširijo, povzroči nedoseganje nameravanega ciljnega mesta embolizacije in morebitno embolizacijo večjega območja tkiva.

Opomba: Največja priporočena koncentracija doksorubicinijevega hidroklorida je 5 mg/ml. Pri koncentracijah doksorubicinijevega hidroklorida nad 5 mg/ml se bistveno poveča viskoznost raztopine, rokovanje z mikrosferami HepaSphere pa je oteženo. Največja priporočena koncentracija irinotekana je 20 mg/ml.

Pacienti z znanimi alergijami na neionska kontrastna sredstva bodo pred embolizacijo morda potrebovali kortikosteroide. Dodatne ocene ali previdnostni ukrepi bodo morda potrebni pri vodenju periproceduralne oskrbe za paciente z naslednjimi stanji:

- Hemoragična diateza ali hiperkoagulativno stanje
- Imunska pomanjkljivost

Opomba: Pri polnjenju mikrosfer HepaSphere z doksorubicinijevim hidrokloridom ali irinotekanom pred uporabo glejte ustrezna navodila za uporabo zdravila za informacije glede kontraindikacij, opozoril, previdnostnih ukrepov, možnih zapletov, odmerka in obravnave pacienta.

MOŽNI ZAPLETI

Vaskularna embolizacija je poseg z visokim tveganjem. Zapleti se lahko pojavijo kadarkoli med posegom ali po njem in lahko med drugim vključujejo:

- Postembolizacijski sindrom (kot so slabost, bruhanje, bolečina, povišana telesna temperatura)
- Utrujenost in izgubo apetita
- Hipertenzijo
- Jetrne motnje ali odpoved (vključno z anomalijami jetrnih encimov in ascitesom)
- Zaplete, povezane s katetrizacijo (npr. hematoma na mestu vstopa, tvorba strdka ob konici katetra in njegov kasnejši premik ter poškodbe živcev in/ali obtočil, ki lahko povzročijo poškodbo noge)
- Rupturo žile ali lezije in krvavitve
- Vazospazem
- Rekanalizacijo
- Alergijsko reakcijo na zdravila (npr. analgetike)
- Alergijsko reakcijo na neionska kontrastna sredstva ali embolični material
- Neželeni refluks ali prehajanje mikrosfer HepaSphere v normalne arterije, ki

mejijo na ciljno lezijo, ali skozi lezijo v druge arterije ali arterijske preplete, kot je notranja karotidna arterija, pljučna ali koronarna cirkulacija

- Pljučno embolijo zaradi arteriovenskega prehoda
- Plevralni izliv
- Ishemijo na neželenem mestu, vključno z ishemično kapjo, ishemičnim infarktom (vključno z miokardnim infarktom) in nekrozo tkiva
- Zamašitev kapilarnega prepleta in poškodbo tkiva (holecistitis, holangitis, pankreatitis)
- Paraliza zaradi neciljne embolizacije ali ishemske poškodbe zaradi edema sosednjega tkiva
- Slepoto, izgubo sluha in izgubo voha
- Reakcije na tuje, ki zahtevajo medicinsko intervencijo
- Okužbo, ki zahteva medicinsko intervencijo (vključno z jetrnim abscesom)
- Smrt
- Dodatne informacije najdete v razdelku Opozorila

ZNAČILNOSTI NABREKANJA

Mikrosfere HepaSphere nabreknejo med rekonstitucijo z 0,9-odstotno vodno raztopino NaCl in neionskim kontrastnim sredstvom. Pri hidraciji v 0,9-odstotni vodni raztopini NaCl v 100 % ali neionskem kontrastnem sredstvu v 50 % in 0,9-odstotni vodni raztopini NaCl v 50 % mikrosfere HepaSphere nabreknejo na približno 4-kratnik njihovega prvotnega premera v suhem stanju v približno 10 minutah. Na primer, mikrosfere HepaSphere s premerom 50–100 mikronov v suhem stanju se bodo razširile na 200–400 mikronov med rekonstitucijo, kot je priporočeno spodaj. Zaradi inherentne variabilnosti procesa nabrekanja so lahko nekatere mikrosfere HepaSphere nekoliko izven tega razpona po rekonstituciji, zato mora zdravnik skrbno izbrati velikost mikrosfer HepaSphere glede na velikost ciljnih žil pri želeni stopnji zamašitve v ožilju in vrsto vodne raztopine.

Opomba: Za pravilno razširitev morajo biti mikrosfere HepaSphere izpostavljene najmanj 10 ml raztopine za doksorubicinijev hidroklorid ali fiziološko raztopino ali najmanj 5 ml za irinotekan. Intenzivnost nabrekanja pri polnjenju z doksorubicinijevim hidrokloridom je odvisna od količine zdravila, s katerim je izdelek napolnjen. Zmanjšanje velikosti mikrosfer HepaSphere znaša približno 20 % pri polnjenju z doksorubicinijevim hidrokloridom v primerjavi z velikostjo v čisti 0,9-odstotni vodni raztopini NaCl in približno 30 % pri polnjenju z irinotekanom.

KOMPATIBILNOST KATETROV

Mikrosfere HepaSphere se lahko injicirajo z mikrokateetri z naslednjimi specifikacijami:

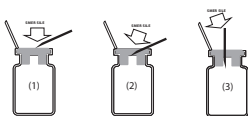
V suhem stanju (µm)	Približen razpon velikosti za rekonstitucijo (µm)	Velikost katetra, ID (v palcih)
20–40	80–160	≥ 0,020
30–60	120–240	≥ 0,021
50–100	200–400	≥ 0,021
100–150	400–600	≥ 0,024
150–200	600–800	≥ 0,027

NAVODILA ZA UPORABO

Mikrosfere HepaSphere je treba rekonstituirati ob upoštevanju spodnjih opisov za MOŽNOST 1, MOŽNOST 2 ali MOŽNOST 3 pred namestitvijo katetra.

- Skrbno izberite velikost mikrosfer HepaSphere glede na velikost ciljnih žil pri želeni stopnji zamašitve v ožilju in vrsto vodne raztopine. Glejte opis „ZNAČILNOSTI NABREKANJA“.
- Zagotovite kompatibilnost mikrosfer HepaSphere s predvideno velikostjo katetra, ki bo uporabljen. Glejte preglednico zgoraj.
- Preglejte embalažo in potrdite, da je brezhibna. Zunanja površina vial je sterilna.
- V skladu z aseptično tehniko odstranite odstranljivo folijo, začenši pri konici, in folijo potegnite do konca nazaj. Previdno nagnite sterilno vialo na sterilno polje in se izogibajte stiku z deli, ki so bili zatesnjeni.
- Mikrosfere HepaSphere so lahko prisotne izven vial. Zato je treba z vialo rokovati aseptično, proč od glavnega sterilnega polja.
- Da preprečite dolbenje gumijastega zamaška, vstavite injekcijsko iglo, kot sledi.

- Iglo držite tako, da je poševni del obrnjen navzgor, in postavite konico diagonalno na mesto vstavitve. Pritisnite konico na sredino mesta vstavitve.
- Blago silo aplicirajte na iglo v nasprotni smeri poševnega dela za lažje vstavljanje igle v mesto vstavitve, dokler petni del igle ni več viden. Bodite previdni, da s petnim delom konice igle ne odrgnete navzgor obrnjene površine gumijastega pokrovčka.
- Še naprej aplicirajte blago silo na iglo v nasprotni smeri poševnega dela in počasi vstavite iglo navpično skozi gumijasti pokrovček.



- Po pripravi skrbno preglejte raztopino, da ugotovite, ali so prisotne kakršne koli gumijaste nečistoče. Če raztopina izgleda kontaminirana, je ne uporabite.

Opomba: Priporoča se uporaba odzračevalne konice/topih igel.

MIKROSFERE HEPASPHERE SE LAHKO UPORABIJO Z ALI BREZ POLNENJA DOKSORUBICINIJEVEGA HIDROKLORIDA ALI IRINOTEKANA.

MOŽNOST 1: PRIPRAVA ZA EMBOLIZACIJO BREZ ZDRAVILA (SAMOSTOJNO)

Čas rekonstitucije pri uporabi brez polnjenja z zdravilom je približno 10 min.

- Napolnite brizgo z 10 ml 0,9-odstotne vodne raztopine NaCl. Priključite brizgo na iglo s premerom 20 G ali več.
- Da bi zagotovili pravilno rekonstitucijo mikrosfer HepaSphere, primite vialo vodoravno s konicami prstov in večkrat povaljajte vialo. S tem se bo suha vsebina vial premaknila na stransko steno.

Opomba: Nazaj povlecite samo pokrovček s pregibnim vrhnjim delom; ne odstranite nagubanega obročka ali zamaška z viala.

- Previdno vstavite iglo iz brizge skozi zamašek viala. Še naprej valjajte vialo s konicami prstov in injicirajte celotno količino (10 ml) rekonstitucijskega sredstva v vialo. Nato postavite vialo navpično in previdno odstranite brizgo z nameščeno iglo.

Opomba: Viala je hermetično zaprta.

Če aspiracija iz brizge v vialo ne poteka samodejno, previdno ročno aspirirajte zrak iz viala v brizgo pred injiciranjem rekonstitucijske tekočine. Za lažje injiciranje rekonstitucijskega sredstva v vialo se lahko uporabijo ustrezne tehnike aspiriranja in/ali odzračevanja, kot jih odobri zdravstvena ustanova. Če se aspiracija zraka iz viala izvede pred rekonstitucijo, bodite previdni, da ne odstranite sfer iz viala.

- Da bi zagotovili homogeno rekonstitucijo mikrosfer HepaSphere, pretresite vialo naprej in nazaj, tako da tekočina pride v stik z zamaškom 5- do 10-krat.
- Počakajte vsaj 10 minut, da se mikrosfere HepaSphere rekonstituirajo in popolnoma razširijo.
- Uporabite 30-mililitrsko brizgo in iglo velikosti 20 G ali več, da aspirirate vsebino viala. Zavrtite vialo v navpični položaj tako, da je dno viala obrnjeno navzgor. Povlecite nazaj iglo, tako da se potopi v tekočino, a ne zamaši z zamaškom. Aspirirajte celotno vsebino viala v brizgo.

- 10 ml neionskega kontrastnega sredstva je treba dodati v brizgo, ki vsebuje mikrosfere HepaSphere, za vizualizacijo pod fluoroskopijo in suspenzijo mikrosfer.

Opomba: Če je bil zrak predhodno aspiriran iz viala, se z blagim injiciranjem zraka z uporabo brizge pred aspiriranjem vsebine viala zagotovi enostavnejša aspiracija vsebine viala v brizgo. Če se ne izvleče celotna vsebina, aplicirajte dodatno količino zraka in ponovite postopek aspiracije. Dodate lahko dodatno količino neionskega kontrastnega sredstva ali 0,9-odstotne vodne raztopine NaCl v brizgo, da zagotovite večjo razpršenost mikrosfer.

Opomba: Mikrosfere HepaSphere, rekonstituirane v skladu z zgornjim opisom, se lahko uporabijo ob prisotnosti kemoterapevtskih sredstev, kot so cisplatin, epirubicin, doksorubicinjev hidroklorid, fluorouracil, irinotekan in mitomicin, po hidraciji.

Vendar so za dovajanje zdravila mikrosfere HepaSphere indicirane samo za uporabo z doksorubicinijevim hidrokloridom (glejte spodaj, Možnost 2) ali irinotekanom (glejte spodaj, Možnost 3).

MOŽNOST 2: PRIPRAVA ZA EMBOLIZACIJO S POLNENJEM Z DOKSORUBICINIJEVIM HIDROKLORIDOM

OPOZORILO: Liposomske formulacije doksorubicinijevega hidroklorida niso primerne za polnjenje v mikrosfere HepaSphere.

Opomba: Tekoči doksorubicin mora pred uporabo doseči sobno temperaturo.

Liofiliziran doksorubicinjev hidroklorid je treba rekonstituirati v 0,9-odstotni raztopini NaCl. Kot splošna smernica velja, da polnjenje liofiliziranega doksorubicinijevega hidroklorida, raztopljenega v 0,9-odstotni raztopini NaCl, v mikrosfere HepaSphere traja eno uro. Mikrosfere HepaSphere se ne smejo uporabiti, dokler niso popolnoma hidrirane in razširjene. Kinetične značilnosti polnjenja za predhodno raztopljen doksorubicinjev hidroklorid se lahko razlikujejo, odvisno od koncentracije in vrednosti pH raztopine.

- Izberite ustrezen odmerek doksorubicinijevega hidroklorida za polnjenje v mikrosfere HepaSphere.

Opomba: Največji odmerek doksorubicinijevega hidroklorida 75 mg se lahko uporabi za polnjenje v 25 mg mikrosfer HepaSphere. Raztopite zeleni odmerek liofiliziranega doksorubicinijevega hidroklorida v 20 ml 0,9-odstotne raztopine NaCl za injiciranje.

NIKOLI NE UPORABITE ČISTE VODE

Opomba: Največja priporočena koncentracija doksorubicinijevega hidroklorida je 5 mg/

ml. Pri koncentracijah doksorubicinijevega hidroklorida nad 5 mg/ml se bistveno poveča viskoznost raztopine, rokovanje z mikrosferami HepaSphere pa je oteženo.

- Aspirirajte 20 ml raztopine doksorubicinijevega hidroklorida v dve ločeni 30-mililitrski brizgi. Vsaka 30-mililitrska brizga naj vsebuje 10 ml raztopine doksorubicinijevega hidroklorida.
- Priključite eno od 30-mililitrskih brizg, ki vsebuje 10 ml raztopine doksorubicinijevega hidroklorida, na iglo s premerom 20 G ali več.
- Da bi zagotovili pravilno rekonstitucijo mikrosfer HepaSphere, primite vialo mikrosfer HepaSphere vodoravno s konicami prstov in večkrat povaljajte vialo. S tem se bo suha vsebina viala premaknila na stransko steno.
- Opomba: Nazaj povlecite samo pokrovček s pregibnim vrhnjim delom; ne odstranite nagubane obročka ali zamaška z viala.
- Previdno vstavite iglo ene od 30-mililitrskih brizg, ki vsebuje 10 ml raztopine doksorubicinijevega hidroklorida, skozi zamašek viala. Še naprej valjajte vialo s konicami prstov in injicirajte vseh 10 ml raztopine doksorubicinijevega hidroklorida v vialo.
- Vialo mikrosfer HepaSphere postavite navpično. Previdno odstranite brizgo z nameščeno iglo in omogočite, da viala stoji 10 minut, da se sfere popolnoma hidrirajo.
- V 10-minutnem obdobju hidracije večkrat pretresite vialo mikrosfer HepaSphere naprej in nazaj, tako da tekočina pride v stik s sivim zamaškom. Ta postopek ponovite vsake 2–3 minute, da zagotovite homogeno rekonstitucijo mikrosfer HepaSphere.

Opomba: Viala je hermetično zaprta.

Če aspiracija iz brizge v vialo ne poteka samodejno, previdno ročno aspirirajte zrak iz viala v brizgo pred injiciranjem rekonstitucijske tekočine. Za lažje injiciranje rekonstitucijskih sredstev v vialo se lahko uporabijo ustrezne tehnike aspiriranja in/ali odzračevanja, kot jih odobri zdravstvena ustanova. Če se aspiracija zraka iz viala izvede pred rekonstitucijo, bodite previdni, da ne odstranite sfer iz viala.

- Po 10-minutnem obdobju hidracije priključite iglo velikosti 20 G ali več na drugo 30-mililitrsko brizgo, ki vsebuje preostalih 10 ml raztopine doksorubicinijevega hidroklorida, in vstavite v vialo mikrosfer HepaSphere. Aspirirajte vsebino viala mikrosfer HepaSphere v 30-mililitrsko brizgo, ki vsebuje preostalih 10 ml raztopine doksorubicinijevega hidroklorida. Zavrtite vialo v navpični položaj tako, da je dno viala obrnjeno navzgor. Povlecite nazaj iglo, tako da se potopi v tekočino, a ne zamaši z zamaškom. Aspirirajte celotno vsebino viala v brizgo.

Opomba: Če se preveč sfer še vedno drži stene vial, sperite vialo z 2 ali 3 ml fiziološke raztopine in ponovno aspirirajte z brizgo, ki vsebuje mikrosfere HepaSphere.

- Preden odstranite iglo iz vial mikrosfer HepaSphere, medtem ko držite brizgo navpično, nežno povlecite bat brizge navzdol, tako da izločite vso morebitno raztopino, ki je v spojki igle.
- Iglo nadomestite s pokrovčkom brizge in pretresite brizgo naprej in nazaj, da razpršite vsebino znotraj brizge.
- Počakajte vsaj 60 minut, da za mikrosfere HepaSphere omogočite polnjenje z doksorubicinijevim hidrokloridom. V teh 60 minutah je treba brizgo pretresti vsaki 10–15 minut, da se optimizira porazdelitev zdravila v sferi.
- Po 60 minutah pustite brizgo stati, da se sfere poležejo, ter odstranite ves supernatant in ga zavržete v skladu s standardi, ki jih odobri ustanova.
- Dodajte najmanj 20 ml neionskega kontrastnega sredstva v 30-mililitrsko brizgo, ki vsebuje mikrosfere HepaSphere, napolnjene z doksorubicinijevim hidrokloridom, večja količina raztopine pa lahko zagotovi boljši nadzor med embolizacijo. Pretresite brizgo 2- ali 3-krat in počakajte 5 min, da raztopina postane homogena.

Opomba: Rekonstituirana raztopina sfer z doksorubicinom naj pred uporabo doseže sobno temperaturo.

- Pred kakršnim koli injiciranjem preverite, ali so sfere v suspenziji. Če niso, pretresite brizgo naprej in nazaj, da razpršite vsebino znotraj brizge.

MOŽNOST 3: PRIPRAVA ZA EMBOLIZACIJO S POLNJENJEM Z IRINOTEKANOM

Mikrosfere HepaSphere, napolnjene z irinotekanom, pridejo v poštev samo za velikosti 20–40 µm, 30–60 µm in 50–100 µm.

Kot splošna smernica velja, da polnjenje irinotekana v mikrosfere HepaSphere traja 30 minut. Mikrosfere HepaSphere se ne smejo uporabiti, dokler niso popolnoma hidrirane in razširjene.

- Izberite ustrezen odmerek raztopine irinotekana za polnjenje v mikrosfere HepaSphere. Največji odmerek 100 mg irinotekana se lahko uporabi za polnjenje v 25 mg mikrosfer HepaSphere. Raztopina irinotekana je običajno na voljo v koncentraciji 20 mg/ml.

Opomba: Pustite, da irinotekan pred uporabo doseže sobno temperaturo.

- Aspirirajte irinotekan v brizgo, priključeno na iglo s premerom 20 G ali več.
- Da bi zagotovili pravilno rekonstitucijo mikrosfer HepaSphere, primite vialo mikrosfer HepaSphere vodoravno s

konicami prstov in večkrat poveljajte vialo. S tem se bo suha vsebina vial premaknila na stransko steno.

Opomba: Nazaj povlecite samo pokrovček s pregibnim vrhnjim delom; ne odstranite nagubanega obročka ali zamaška z vialo.

- Previdno vstavite iglo brizge, ki vsebuje raztopino irinotekana, skozi zamašek vialo. Še naprej valjajte vialo s konicami prstov in injicirajte raztopino irinotekana v vialo.
- Vialo mikrosfer HepaSphere postavite navpično. Previdno odstranite brizgo z nameščeno iglo in omogočite, da viala stoji 30 minut, da se sfere popolnoma hidrirajo.
- V teh 30 minutah večkrat pretresite vialo mikrosfer HepaSphere naprej in nazaj, tako da tekočina pride v stik s sivim zamaškom. Ta postopek ponovite vsake 2–3 minute, da zagotovite homogeno rekonstitucijo mikrosfer HepaSphere.

Opomba: Viala je hermetično zaprta.

Če aspiracija iz brizge v vialo ne poteka samodejno, previdno ročno aspirirajte zrak iz vial v brizgo pred injiciranjem rekonstitucijske tekočine. Za lažje injiciranje rekonstitucijskih sredstev v vialo se lahko uporabijo ustrezne tehnike aspiriranja in/ali odzračevanja, kot jih odobri zdravstvena ustanova. Če se aspiracija zraka iz vial izvede pred rekonstitucijo, bodite previdni, da ne odstranite sfer iz vialo.

- Po 30-minutnem obdobju hidracije in polnjenja priključite iglo velikosti 20 G ali več na brizgo ustrezne velikosti ter jo vstavite v vialo mikrosfer HepaSphere. Aspirirajte vsebino vial mikrosfer HepaSphere v brizgo. Zavrtite vialo v navpični položaj tako, da je dno vial obrnjeno navzgor. Povlecite nazaj iglo, tako da se potopi v tekočino, a ne zamašči z zamaškom. Aspirirajte celotno vsebino vial v brizgo.
- Preden odstranite iglo iz vial mikrosfer HepaSphere, medtem ko držite brizgo navpično, nežno povlecite bat brizge navzdol, tako da izločite vso morebitno raztopino, ki je v spojki igle.
- Iglo nadomestite s pokrovčkom brizge in pretresite brizgo naprej in nazaj, da razpršite vsebino znotraj brizge.
- Tik pred uporabo dodajte enako količino neionskega kontrastnega sredstva v brizgo, ki vsebuje mikrosfere HepaSphere, napolnjene z irinotekanom.

Opomba: Rekonstituirana raztopina sfer z irinotekanom naj pred uporabo doseže sobno temperaturo.

- Večja količina neionskega kontrastnega sredstva lahko povzroči sproščanje irinotekana v supernatant.
- Pretresite brizgo 2- ali 3-krat in počakajte 5 min, da raztopina postane homogena.
- Pred kakršnim koli injiciranjem preverite, ali so mikrosfere v suspenziji. Če niso, pretresite brizgo naprej in nazaj, da razpršite vsebino znotraj brizge.

- Ne odstranite supernatanta.

NAVODILA ZA DOVAJANJE

- S slikanjem visoke ločljivosti natančno ocenite vaskularno omrežje, povezano s ciljno lezijo.

Opomba: Pred začetkom embolizacije je pomembno ugotoviti, ali so prisotni kakršni koli arteriovenski spoji.

- S standardnimi tehnikami pozicionirajte kateter za dovajanje znotraj ciljne žile in konico katetra čim bližje ciljnemu mestu embolizacije.
- Uporabite injekcijsko brizgo, ki ni večja od 3 ml, za dovajanje mikrosfer HepaSphere samostojno oziroma s polnjenjem z doksorubicinom/irinotekanom. Priporoča se uporaba 1-mililitrske injekcijske brizge.
- Aspirirajte mešanico mikrosfer HepaSphere v injekcijsko brizgo.
- Uporabita se lahko dve metodi za embolično alikvotno sekvstriranje za injiciranje:
- **Možnost 1:** Priključite 3-potni petelinček na brizgo, ki vsebuje mikrosfere HepaSphere samostojno oziroma napolnjene z doksorubicinom/irinotekanom, in infuzijski mikrokateter ter uporabite 1-mililitrsko brizgo za injiciranje skozi odprti vhod 3-potnega petelinčka.
- **Možnost 2:** Serijski alikvoti mikrosfer HepaSphere, napolnjenih z doksorubicinom ali irinotekanom oziroma samostojnih, se lahko izvlečejo iz brizge v 1-mililitrsko injekcijsko brizgo skozi 3-potni petelinček, ki ni priključen na infuzijski kateter. 1-mililitrska brizga, ki vsebuje posamezen alikvot, se lahko neodvisno priključi na infuzijski mikrokateter in izvede se injiciranje.
- Pretresite brizgo naprej in nazaj, da se ohrani homogena suspenzija mešanice mikrosfer HepaSphere.
- Pod neprekinjenim fluoroskopskim vodenjem injicirajte alikvot mikrosfer HepaSphere počasi, brez prisile, pulzatilno, v približno 1 minuti na ml raztopine mikrosfer. Vedno injicirajte v pogojih prostega pretoka in spremljajte glede refluksa.

Opomba: Refluks emboličnih sfer lahko povzroči takojšnjo ishemijo neciljnih tkiv in žil.

- Ko pride do zastoja v oskrbovalnem pediklu, medtem ko se dovajajo mikrosfere HepaSphere samostojno ali napolnjene z doksorubicinom/irinotekanom, počakajte vsaj 5 minut. Nato izvedite selektivni angiogram po dopolnjenih 5 minutah in počakajte, da preverite ustavitev anterogradnega pretoka.
- Če ne pride do ustavitve anterogradnega pretoka, nadaljujte z infuzijo pod fluoroskopskim vodenjem, dokler ni dosežena zelena devaskularizacija.
- Ko je infuzija mikrosfer HepaSphere

zaključena, odstranite kateter, pri tem pa vzdržujte blago aspiracijo, da se ne odstranijo mikrosfere HepaSphere, ki so ostale v lumnu katetra. Po odstranitvi kateter zavrzite in ga ne uporabite ponovno.

- Zavrzite kakršno koli odprto vialo ali neuporabljene mikrosfere HepaSphere.

SVARILLO

V primeru, da pride do zapore katetra ali do izrazitega infuzijskega upora med injiciranjem, ne poskušajte spirati katetra s čezmernim tlakom, kajti lahko pride do refluksa emboličnega materiala, kar povzroči neciljno embolizacijo. Odstranite kateter, medtem ko aplicirate blago aspiracijo, in ga zavrzite.

KONZERVACIJA/SKLADIŠČENJE/ODSTRANJEVANJE

- Mikrosfere HepaSphere je treba hraniti pri sobni temperaturi v suhem, temnem prostoru v njihovih prvotnih vialah in embalaži.
- Rok uporabe je naveden na oznaki.
- Ne sterilizirajte ponovno
- Ko je postopek rekonstitucije zaključen, shranite raztopino mikrosfer HepaSphere pri temperaturi od 2 do 8 °C in jo uporabite v 24 urah, če je ne uporabite takoj. Mikrofer HepaSphere ne shranjujte po tem, ko je bilo dodano kontrastno sredstvo.

Opomba: Za mikrosfere HepaSphere, ki so bile napolnjene z doksorubicinijevim hidrokloridom, če niso zmešane s kontrastnim sredstvom in če so shranjene pri temperaturi 2–8 °C, se je pokazalo, da so fizično in kemično stabilne v obdobju 15 dni.

- Po uporabi je treba mikrosfere HepaSphere odstraniti skladno z bolnišničnim krogotokom onesnaženih odpadkov.

INFORMACIJE ZA POSVET S PACIENTOM

- Pacienti morajo pred embolizacijo jasno razumeti, kdo jim bo nudil oskrbo po posegu in na koga se morajo obrniti v nujnih primerih po embolizaciji.
- Pacienti z embolizacijo morajo poznati možne koristi, tveganja in neželene dogodke, povezane z embolizacijo. Zlasti morajo pacienti razumeti, da obstaja možnost, da se njihovi simptomi po embolizaciji ne bodo izboljšali.

Velikost suhih izdelkov (µm)	Barvna koda (robovi oznak)	Količina mikrosfer (mg)	Referenca
20–40	Siva	25 50	V 125 HS V 150 HS
30–60	Oranžna	25 50	V 225 HS V 250 HS
50–100	Rumena	25 50	V 325 HS V 350 HS
100–150	Modra	25 50	V 525 HS V 550 HS
150–200	Rdeča	25 50	V 725 HS V 750 HS

Opomba: Mikrosfere HepaSphere velikosti 20–40 µm (velikost suhega izdelka) se tržijo pod dvema imenoma: mikrosfere HepaSphere in mikrosfere HepaSphere Q2.

INFORMACIJE NA EMBALAŽI

	Proizvajalec
	Datum proizvodnje: LLLL-MM-DD
	Uporabiti do: LLLL-MM-DD
	Številka partije
	Kataloška številka
	Ne sterilizirajte ponovno
	Ne uporabite, če je ovojnina poškodovana, in glejte navodila za uporabo.
	Zaščitite pred sončno svetlobo.
	Zaščitite pred vlago.
	Za enkratno uporabo
	Svarilo
	Apirogeno
	Sterilizirano z obsevanjem.
	Medicinski pripomoček
	Edinstven identifikator pripomočka
	Sistem enojne sterilne pregrade z notranjo zaščitno embalažo
	Glejte navodila za uporabo
	Identifikacija pacienta
	Zdravstveni dom ali zdravnik

	Datum
	Spletno mesto z informacijami za paciente
	Logotip oznake EC – identifikacija priglašene organa: 0459
	Velikost suhih mikrosfer/velikost hidriranih mikrosfer

V Evropski uniji je treba o vseh resnih zapletih v povezavi s pripomočkom poročati proizvajalcu in pristojnemu organu v zadevni državi članici.

HepaSphere™

Mikrorakeet

KÄYTTÖOHJEET

KÄYTTÖTARKOITUS

HepaSphere™-mikrorakeet on tarkoitettu käyttöön verisuonten embolisaatiossa.

KÄYTTÖAIHEET

HepaSphere™-mikrorakeet on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä doksorubiini-HCl:n kanssa tai ilman sitä terapeutisiin tai preoperatiivisiin tarkoituksiin seuraavissa toimenpiteissä:

- maksasolusyvän embolisatio
- maksametastaasien embolisatio.

irinotekaanilla ladatut HepaSphere-mikrorakeet ovat käyttöaiheisia seuraavassa tapauksessa:

- maksaan levinneen kolorektaalisyövän (mCRC) embolisatio.

KUVAUS

HepaSphere-mikrorakeet kuuluvat yksinoikeudellisiin tekniikkoihin perustuvien embolisten aineiden tuotepereeseen. HepaSphere-mikrorakeet ovat bioyhteensopivia, hydrofiilisiä, resorboitumattomia, turpoavia ja mukautuvia mikrorakeita. HepaSphere-mikrorakeet turpoavat altistuksessaan vesipohjaisille liuoksille. HepaSphere-mikrorakeita voidaan käyttää pelkältään (ilman lääkkeitä), tai ne voidaan ladata doksorubiini-HCl:llä tai irinotekaanilla. Niitä on saatavana useina eri kokoina.

Kuiva (µm)	20–40	30–60	50–100	100–150	150–200
---------------	-------	-------	--------	---------	---------

HepaSphere-mikrorakeet on valmistettu 100-prosenttisesta poly(vinyylialkoholi-konatriumakrylaatti)-materiaalista.

IMPLANTOITAVIEN LAITTEIDEN MATERIAALITÄULUKKO

Materiaali	Altistuksen kesto	Potilasaltistuk- sen määrä (yhtä pulloa kohti)
Polyvinyylial- koholi-ko-nat- riumakrylaatti	Pitkäaikainen (> 30 päivää)	25 mg tai 50 mg

LAITEPAKKAUS

HepaSphere-mikrorakeet ovat steriilissä, puristuskorkilla varustetussa 10 ml:n pullossa, joka on pakattu sinetöityyn pussiin. Sisältö: pullossa on 25 mg tai 50 mg kuivia HepaSphere-mikrorakeita, jotka täytyy saattaa

KLIININEN SUORITUSKYKY

HepaSphere-mikrorakeet on suunniteltu kontrolloitua, kohdistettua embolisatiota varten.

HepaSphere-mikrorakeet on resorboitumaton, pitkäaikainen implantti, joka aikaansaa pysyvän embolisaation. HepaSphere-mikrorakeet ovat muotoutuvia ja turpoavia mikrorakeita, jotka mukautuvat morfologialtaan kohdesuoneen ja aikaansaavat veren virtauksen täydellisen tukkimisen. Verensaannin poistaminen kasvaimelta johtaa kasvaimen nekroosiin. HepaSphere-mikrorakeita voidaan käyttää doksorubiini-HCl:llä tai irinotekaanilla ladattuina, jolloin ne voivat vapauttaa pitkäaikaisesti lääkettä paikallisesti embolisatiokohtaan. Koska HepaSphere-mikrorakeet ovat erittäin muotoutuvia, niillä saadaan optimaalinen kontakti mikrorakeen pinnan ja verisuonen seinämän välillä, mikä mahdollistaa lääketein diffundoitumisen kasvaimeen.

KLIINISET EDUT

Embolisatio HepaSphere-mikrorakeilla on mini-invasiivinen hoito, joka on tehokas seuraaviin:

- sairauden etenemisen viivyttäminen ja eloonjäännin parantaminen potilailla, joilla on hepatosellulaarinen karsinoma ja maksametastaaseja
- sairauden etenemisen viivyttäminen ja eloonjäännin parantaminen potilailla, joilla on maksaan levinnyt kolorektaalinen syöpä.

Kopio laitteen voimassa olevasta eurooppalaisesta Tiivistelmä turvallisuudesta ja kliinisestä suorituskyyvystä -asiakirjasta (SSCP) on käytettävissä eurooppalaisessa lääkinnällisten laitteiden tietokannassa (Eudamed), jossa se on linkitetty perusmuotoiseen UDI-DI-tunnisteseen: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Perusmuotoinen UDI-DI-tunniste: 088445048755E9.

Vaihtoehtoisesti voit ladata SSCP-asiakirjan kopion seuraavalta verkkosivulta: <https://www.merit.com/sscp/>

MAGNEETTIKUVAUS

HepaSphere-mikrorakeet on valmistettu akryylikopolymeeristä, ja ne ovat yhteensopivia magneettikuvauksen (MK) kanssa.

VASTA-AIHEET

- Potilaat, jotka eivät siedä verisuonia tukkivia toimenpiteitä
- Verisuonten anatomia tai veren virtaus, joka estää katetrin oikean asetuksen tai embolia-aineen injektioinnin
- Todettu tai epäilty vasospasmi
- Todettu tai todennäköinen verenvuodon puhkeaminen

- Vakavan aterosoma sairauden esiintyminen
- Rinnakkaisuonten reitit, jotka mahdollisesti vaarantavat normaaleja alueita embolisaaion aikana
- Voimakkaan virtauksen valtimo-laskimosuntit tai -fistelit, joiden luminaalinen läpimitta on suurempi kuin HepaSphere-mikrorakeiden valittu koko
- Ravitsijavaltimoihin nähden perifeeristen verisuonten vastus, joka estää HepaSphere-mikrorakeiden pääsyn leesioon
- Ei saa käyttää keuhkojen, sepalvaltimoiden tai keskushermoston verisuonistossa
- Tiedetty yliherkkyys polyvinyylialkoholi-konatriumakrylaatille

VAROITUKSET

- HepaSphere-mikrorakeiden koko täytyy valita ottamalla huomioon arteriovenoosisen angiografian tulokset. HepaSphere-mikrorakeiden koko on valittava siten, että ne sekä sopivat kohteen ravitsijasauonen kokoon että estävät kulun valtimosta laskimoon.
- Jotkin HepaSphere-mikrorakeet saattavat olla kooltaan hieman poikkeavia, joten lääkärin on varmistettava, että HepaSphere-mikrorakeiden koko valitaan huolella verisuoniston halutulla tukkimistasolla olevien kohdesuonten koon mukaisesti ja arteriovenoosisen angiografiakuvan huomioon ottaen.
- Koska väärin kohdistuneeseen embolisaaioon liittyy merkittäviä komplikaatioita, kaikissa pään ja kaulan alueen ekstrakraniaaliseen verenkiertoon liittyvissä toimenpiteissä on noudatettava erityistä varovaisuutta. Lääkärin tulee huolellisesti arvioida embolisaaioista saatavat mahdolliset hyödyt ja toimenpiteen mahdolliset riskit ja komplikaatioit. Nämä komplikaatioit voivat käsittää sokeutumisen, kuulon menetyksen, hajuistinin menetyksen, halvauksen ja kuoleman.
- Potilaalla voi ilmetä vakava säteilyn aiheuttama ihovaurio johtuen pitkistä läpivalaisualtistuksen jaksoista, potilaan isosta koosta, röntgensäteilyn projektiokulmista ja useista kuvausjaksoista tai röntgenkuvista. Perehdy laitosesi kliniseen hoitomenetelmään sen varmistamiseksi, että kussakin tietyssä toimenpidetyypissä käytetään oikeaa säteilyannosta.
- Säteilyn aiheuttama vaurio voi puhjeta potilaalle viiveellä. Potilaille on neuvottava mahdolliset säteilyn vaikutukset ja tarkkailtavat asiat, ja heille on annettava yhteyshenkilön tiedot oireiden mahdollisen ilmaantumisen varalta.
- HepaSphere-mikrorakeita EI SAA sekoittaa injektioon tarkoitettuun steriiliin veteen. Steriiliin veteen sekoittaminen johtaa liialliseen turpoamiseen, joka

vaikuttaa HepaSphere-mikrorakeiden injisointia huomattavasti tai voi tehdä sen mahdottomaksi.

- Älä sekoita HepaSphere-mikrorakeita Lipiodol-/Ethiodol-valmisteeseen.
- Tarkkaile huolella väärin kohdistuneen embolisaaion merkkejä. Valvo injisoinnin aikana huolella potilaan vitaalimerkkejä, mukaan lukien SaO₂:ta (esim. hypoksia, keskushermostomuutokset). Harkitse toimenpiteen päättämistä, mahdollisen sunnin asetuksen tutkimista tai kooltaan isompien mikrorakeiden käyttöä, jos havaitset mitään väärin kohdistuneen embolisaaion merkkejä tai jos potilaalle ilmaantuu oireita.
- Harkitse kooltaan isompien mikrorakeiden käyttöä, jos angiografialla ei nopeasti saada ilmeistä näyttöä embolisaaioista mikrorakeiden injisoinnin aikana.

Pienten mikrorakeiden käyttöä koskevat varoitukset:

- On aina noudatettava huolellista harkintaa, kun suunnitellaan sellaisten embolia-aineiden käyttämistä, jotka ovat läpimitaltaan pienempiä kuin kuvantamislaitteiden erotuskyky. Valtimo-laskimoanastomoosien esiintyminen, kohdealueelta pois johtavat haarasuonet tai uudet verisuonet, jotka eivät olleet näkyvissä ennen embolisaaioita, voivat johtaa virheellisesti kohdistuneeseen embolisaaioon ja vakaviin komplikaatioihin.
- Mikrorakeet, joiden koko on alle 100 mikronia, pysäyttävät todennäköisemmin distaaliseen kudokseen johtavan verenkierron. Pienempien mikrorakeiden käytöstä seuraa suurempi iskemisen vaurion mahdollisuus, ja tällaisen vaurion merkitys on arvioitava ennen embolisaaioita. Mahdollisia seuraamuksia ovat mm. turvotus, kuolio, halvaus, paise ja/ tai voimakkaampi embolisaaion jälkeinen oireyhtymä.
- Embolisaaion jälkeinen turvotus voi johtaa iskemiaan kohdealueen viereisessä kudoksessa. Iskemian esiintymistä kohdealueen ulkopuolisissa intolerantissa kudoksessa, kuten hermokudoksessa, tulee välttää kaikin tavoin.

VAROTOIMET

HepaSphere-mikrorakeita saavat käyttää vain erikoistuneet lääkärit, joilla on koulutus verisuonten embolisaaioitoimenpiteisiin. Mikrorakeiden koko ja määrä on huolellisesti valittava hoidettavan leesion mukaan ja mahdollisten sunntien esiintyminen huomioiden. Ainoastaan lääkäri voi päättää, mikä on sopivin aika lopettaa HepaSphere-mikrorakeiden injisointi.

Älä käytä tuotetta, jos pullo, korkki tai pussi on vaurioitunut.

Vain potilaskohtaiseen käyttöön – Sisältö toimitetaan steriilinä – Älä koskaan

käytä uudelleen, käsittele uudelleen tai steriloi uudelleen jo avatun pullon sisältöä. Uudelleenkäyttö, -käsittely tai -sterilointi voi vaarantaa tuotteen rakenteellisen eheyden ja/tai johtaa tuotteen hajoamiseen. Tästä voi puolestaan seurata potilaan vamma, sairaus tai kuolema. Uudelleenkäyttö, -käsittely tai -sterilointi voi myös muodostaa tuotteen kontaminoitumisen riskin ja/tai aiheuttaa potilasinfektion tai risti-infektion, kuten mm. tarttuvan taudin (tai tautien) siirtymisen potilaasta toiseen. Laitteen kontaminaatio voi aiheuttaa potilasvahingon, sairastumisen tai kuoleman. Kaikki toimenpiteet on tehtävä hyväksyttyä aseptista tekniikkaa noudattaen.

HepaSphere-mikrorakeita EI SAA käyttää alkuperäisessä kuivassa olomuodossaan. Ne täytyy saattaa käyttökuntoon ennen käyttöä. HepaSphere-mikrorakeet turpoavat vesipohjaisessa liuoksessa. Turpoamisen määrä riippuu liuoksen ionipitoisuudesta. Ks. kohtaa "TURPOAMISTAPA".

HepaSphere-mikrorakeet ovat kokoonpuristuvia, ja ne voidaan injisoida helposti mikrokatetriin läpi. HepaSphere-mikrorakeiden injisointi ennen niiden lopullista turpoamista voisi kuitenkin johtaa siihen, että aiottua embolisaatiokohdetta ei saavuteta ja mahdollisesti laajempi kudosalue embolisoidaan.

Huomautus: Doksorubisiini-HCl:n suositeltava enimmäispitoisuus on 5 mg/ml. Doksorubisiini-HCl:n suuremmat pitoisuudet kuin 5 mg/ml lisäävät merkittävästi liuoksen viskositeettia ja vaikeuttavat HepaSphere-mikrorakeiden käytävyä. Irinotekaanin suositeltava enimmäispitoisuus on 20 mg/ml.

Ionittomille varjoaineille tunnetusti allergiset potilaat saattavat tarvita kortikosteroideja ennen embolisaatiota. Lisäarviointit tai -varotoimet voivat olla tarpeen ennen toimenpidettä, sen aikana tai sen jälkeen hoidettaessa niitä potilaita, joilla on jokin seuraava sairaus:

- verenvuototaipumus tai hyperkoagulaatiotila
- immuunipuute

Huomautus: Jos HepaSphere-mikrorakeet ladataan doksorubisiini-HCl:llä tai irinotekaanilla, tarkista kyseisen lääkeaineen käyttöohjeen vasta-aiheita, varoituksia, varotoimia, mahdollisia komplikaatioita, annosta ja potilaan hoitoa koskevat tiedot ennen käyttöä.

MAHDOLLISET KOMPLIKAATIOT

Verisuonten embolisaatio on suuririskinen toimenpide. Komplikaatioita voi ilmetä milloin tahansa toimenpiteen aikana tai sen jälkeen, ja näitä voivat olla mm. seuraavat:

- embolisaation jälkeinen oireyhtymä (kuten

- pahoinvointi, oksentelu, kipu, kuume)
- uupumus ja ruokahaluttomuus
- hypertensio
- maksan toimintahäiriöt tai vajaatoiminta (kuten maksaentsyymien poikkeavuudet ja askites)
- katetrointiin liittyvät komplikaatiot (esim. hematooma sisäänmenokohdassa, hyyttymän muodostuminen katetrin kärkeen ja sen jälkeinen paikaltaan siirtyminen sekä hermo- ja/tai verenkiertovauriot, jotka voivat johtaa jalkavamman)
- verisuonen tai leesien repeämä ja verenvuoto
- vasospasmi
- rekanalisaatio
- allerginen reaktio lääkkeille (esim. kipulääkkeet)
- allerginen reaktio ionittomalle varjoaineelle tai emboliselle materiaalille
- HepaSphere-mikrorakeiden ei-toivottu takaisinvirtaus tai kulkeutuminen kohdelesion viereisiin normaaleihin valtimoihin tai leesien läpi muihin valtimoihin tai valtimosuonistoon, kuten sisempään kaulavaltimoon, keuhkojen tai sepelisuonten verenkiertoon
- valtimo-laskimosuntista johtuva keuhkoembolia
- pleuraeffuusio
- iskemia ei-toivotussa kohdassa, mm. iskeeminen aivohalvaus, iskeeminen infarkti (sisältää sydäninfarktin) ja kudoskuolio
- kapillaarisuoniston tukos ja kudosaivaurio (sappirakkotulehdus, sappitietulehdus, haimatulehdus)
- halvaus, joka johtuu muuhun kuin kohteeseen suuntautuneesta embolisaatiosta tai viereisen kudoksen turvotuksesta johtuvasta iskeemisestä vauriosta
- sokeutuminen, kuulon menetys ja hajuaistin menetys
- vierasesinereaktiot, jotka edellyttävät lääketieteellistä interventiota
- infektio, joka edellyttää lääketieteellistä interventiota (mm. maksa-absessi)
- kuolema
- lisätietoja on osiossa Varoitukset.

TURPOAMISTAPA

HepaSphere-mikrorakeet turpoavat, kun ne sekoitetaan 0,9-prosenttiseen vesipohjaiseen NaCl-liuokseen ja ionittomaan varjoaineeseen. Kun HepaSphere-mikrorakeet hydratoidaan pelkkään 0,9-prosenttiseen vesipohjaiseen NaCl-liuokseen tai nesteeseen, joka sisältää 50 % ionitonta varjoainetta ja 50 % 0,9-prosenttista vesipohjaista NaCl-liuosta, mikrorakeet turpoavat noin nelinkertaisesti niiden alkuperäiseen kuivaan läpimittaan verrattuna noin 10 minuutissa. Esimerkiksi HepaSphere-mikrorakeet,

joiden halkaisija on noin 50–100 mikronia kuivassa olomuodossaan, turpoavat noin 200–400 mikronin kokoon käyttökuntoon saattamisen aikana, kuten seuraavassa suosituksessa. Turpoamisprosessin luontaisen vaihtelevuuden vuoksi jotkin HepaSphere-mikrorakeet saattavat olla kooltaan hieman poikkeavia käyttökuntoon saattamisen jälkeen, joten lääkärin on valittava HepaSphere-mikrorakeiden koko huolella verisuoniston halutulla tukkimistasolla olevien kohdesuonten koon ja vesipohjaisen liuoksen ominaisuuksien mukaan.

Huomautus: HepaSphere-mikrorakeiden asianmukainen turpoaminen edellyttää altistamista vähintään 10 ml:lle liuosta doksorubisiini-HCl:n tai keittosuolaliuoksen osalta ja vähintään 5 ml:lle liuosta irinotekaanin osalta. Doksorubisiini-HCl:llä ladattaessa turpoamisen suuruusluokka riippuu lääkemäärästä, jolla tuote ladataan. Doksorubisiini-HCl:llä ladattaessa HepaSphere-mikrorakeiden koko pienenee noin 20 % verrattuna kokoon pelkässä 0,9-prosenttisessa vesipohjaisessa NaCl-liuoksessa, ja irinotekaanilla ladattaessa koko pienenee noin 30 %.

KATETRIN YHTEENSOPIVUUS

HepaSphere-mikrorakeet voidaan injisoida mikrokatetreilla, joiden ohjearvot ovat seuraavat:

Kuiva (µm)	Keskimääräisen kokoalue käyttökuntoon saatettuna (µm)	Katetrikoon sisäläpimitta (tuumaa)
20–40	80–160	≥ 0,020
30–60	120–240	≥ 0,021
50–100	200–400	≥ 0,021
100–150	400–600	≥ 0,024
150–200	600–800	≥ 0,027

KÄYTTÖOHJEET

HepaSphere-mikrorakeet on saatettava käyttökuntoon seuraavia ohjeita noudattaen, ks. VAIHTOEHTO 1, VAIHTOEHTO 2 tai VAIHTOEHTO 3, ennen katetrin asettelemista paikalleen.

- Valitse HepaSphere-mikrorakeiden koko huolella verisuoniston halutulla tukkimistasolla olevien kohdesuonten koon ja vesipohjaisen liuoksen ominaisuuksien mukaan. Katso kappale ”TURPOAMISTAPA”.
- Varmista HepaSphere-mikrorakeiden yhteensopivuus käytettävän katetrin aiotun koon kanssa. Katso edellä oleva taulukko.
- Tarkasta, että pakkaus on ehjä. Pullon ulkopinta on steriili.

- Avaa irrotettava kalvo aseptista tekniikkaa noudattaen aloittaen kärjestä ja vetämällä kalvoa taaksepäin kokonaan pohjaan saakka. Kiepauta steriili pullo varovasti steriilille alueelle välttämällä kosketusta minkään aikaisemmin suljettuina olleiden osien kanssa.
- HepaSphere-mikrorakeita voi olla pullon ulkopuolella. Siksi pulloa täytyy käsitellä aseptisesti etäällä varsinaisesta steriilistä alueesta.
- Jotta kumitulpan vaurioituminen ehkäistään, aseta injektioneula paikalleen seuraavasti

1. Pidä neulaa niin, että viiste suuntautuu ylöspäin, ja aseta kärki vinosti sisäänvientikohtaan. Painaärkeä sisäänvientikohdan keskiosaa vasten.
2. Paina neulaa kevyesti vastakkaiseen suuntaan viisteeseen nähden, jotta helpotat neulan tunkeutumista sisäänvientikohtaan, kunnes neulan tyviosa ei ole enää näkyvässä. Varo raaputtamasta kumitulpan ylös osoittavaa pintaa neulan kärjen tyviosalla.
3. Jatka neulan kevyttä painamista vastakkaiseen suuntaan viisteeseen nähden ja vie neula hitaasti pystysuoraan kumitulpan läpi.



4. Tarkasta valmistelun jälkeen huolellisesti, onko liuoksessa mitään kumista tulleita epäpuhtauksia. Jos liuos näyttää kontaminoituneelta, älä käytä sitä.

Huomautus: Ilma-aukollisten/tylppien neulojen käyttämistä suositellaan.

HEPASPHERE-MIKRORAKEITA VOIDAAN KÄYTTÄÄ DOKSORUBISIINI-HCL:LLÄ TAI IRINOTEKKAANILLA LADATTUINA TAI ILMAN SITÄ.

VAIHTOEHTO 1: EMBOLISAATION VALMISTELEMINEN ILMAN LÄÄKEAINETTA (PELKÄLTÄÄN)

Kun lääkeaineella lataamista ei käytetä, keskimääräinen käyttökuntoon saattamisen aika on 10 minuuttia.

- Täytä ruisku 10 ml:lla 0,9-prosenttista vesipohjaista NaCl-liuosta. Kiinnitä ruiskuun neula, jonka läpimitta on 20 G tai suurempi.
- Varmista HepaSphere-mikrorakeiden asianmukainen käyttökuntoon saattaminen asettamalla pullo vaakatasoon sormenpäiden väliin ja pyörittämällä sitä useita kertoja. Näin pullon kuiva sisältö

siirtyy pullon sivuseinämälle.

Huomautus: Vedä taakse vain korkin vedettävää yläosaa; älä irrota pullosta puristusrengasta tai tulpaa.

- Aseta ruiskun neula varovasti pullon tulpan läpi. Jatka pullon pyörittelemistä sormenpäissäsä ja injisoi koko määrä (10 ml) käyttökuntoon saattamiseen käyttämääsi nestettä pulloon. Aseta pullo sitten pystysuoraan asentoon ja vedä neulalla varustettu ruisku varovasti pullosta.

Huomautus: Pullo on suljettu ilmatiiviisti. Jos aspiraatio ruiskusta pulloon ei tapahdu automaattisesti, aspiroi varoen ilmaa manuaalisesti pullosta ruiskuun ennen käyttökuntoon saattamiseen käytettävän nesteen injisoimista. Käyttökuntoon saattamiseen käytettävän nesteen injisoimista pulloon voidaan helpottaa käyttämällä asianmukaisia aspiraatio- ja/tai ilmanpoistotekniikkoja, jotka terveydenhuollon laitos on hyväksynyt. Jos ilman aspiraatio pullosta tehdään ennen tuotteen käyttökuntoon saattamista, tee se varovasti, jotta rakeita ei poisteta pullosta.

- Varmista HepaSphere-mikrorakeiden homeogeeninen nesteeseen sekoittuminen kääntelemällä pulloa varovasti edestakaisin siten, että neste koskettaa tulpaa 5–10 kertaa.
- Odota vähintään 10 minuuttia, jotta HepaSphere-mikrorakeet sekoittuvat nesteeseen ja turpoavat täysin.
- Käytä 30 ml:n ruiskua ja 20 G:n kokoista tai isompaa neulaa pullon sisällön aspiroimiseen. Käännä pullo pystysuoraan asentoon, niin että pullon pohja on ylöspäin. Vedä neulaa taaksepäin siten, että se on nesteeseen uponneena, mutta ei tulpan peittämä. Aspiroi koko pullon sisältö ruiskuun.
- HepaSphere-mikrorakeita sisältävään ruiskuun täytyy lisätä 10 ml ionitonta varjoainetta läpivalaisussa visualisointia ja mikrorakeiden suspensiota varten.

Huomautus: Jos ilma aspiroitiin aiemmin pullosta, ilman varovainen injisoiminen ruiskulla ennen pullon sisällön aspiroimista varmistaa, että pullon sisällön aspirointi ruiskuun käy helpommin. Jos koko sisältöä ei saada aspiroitua, lisää vielä ilmaa ja toista aspirointimenettely. Ruiskuun voidaan lisätä vielä ionitonta varjoainetta tai 0,9-prosenttista vesipohjaista NaCl-liuosta, jotta mikrorakeet sekoittuvat aineeseen paremmin.

Huomautus: Edellä kuvatulla tavalla käyttökuntoon saatettuja HepaSphere-mikrorakeita voidaan käyttää hydratoinnin jälkeen yhdessä jo annettujen kemoterapeuttisten aineiden kuten sisplatiinin, epirubisiinin, doksorubisiini-HCl:n, fluorourasiilin, irinotekaanin ja mitomysiinin kanssa.

Lääkeaineen antamista varten HepaSphere-mikrorakeet on kuitenkin tarkoitettu käyttöön

vain doksorubisiini-HCl:n (katso alla oleva vaihtoehto 2) tai irinotekaanin (katso alla oleva vaihtoehto 3) kanssa.

VAIHTOEHTO 2: EMBOLISAATION VALMISTELEMINEN DOKSORUBISIINI-HCL:LLÄ LADATTUNA

VAROITUS: Doksorubisiini-HCl:n liposomaaliset formulaatit eivät sovi HepaSphere-mikrorakeisiin ladattaviksi.

Huomautus: Anna nestemäisen doksorubisiinin saavuttaa huoneenlämpötila ennen käyttöä.

Kylmäkuivattu doksorubisiini-HCl täytyy sekoittaa 0,9-prosenttiseen NaCl-liuokseen. Yleisohjeeksi voidaan antaa, että 0,9-prosenttiseen NaCl-liuokseen liuenneen kylmäkuivatun doksorubisiini-HCl:n latautuminen HepaSphere-mikrorakeisiin kestää yhden tunnin ajan. HepaSphere-mikrorakeita ei saa käyttää, ennen kuin ne ovat kokonaan hydratoituneet ja turvonneet. Esiliuotetun doksorubisiini-HCl:n lataamisen kinetiikka voi vaihdella riippuen liuoksen pitoisuudesta ja pH-arvosta.

- Valitse doksorubisiini-HCl:n sopiva annos HepaSphere-mikrorakeisiin lataamista varten.

Huomautus: 25 mg:n HepaSphere-mikrorakeisiin voidaan ladata enintään 75 mg:n annos doksorubisiini-HCl:ää. Liuota kylmäkuivatun doksorubisiini-HCl:n haluttu annos 20 ml:aan injektioon tarkoitettua 0,9-prosenttista NaCl-liuosta.

ÄLÄ KOSKAAN KÄYTÄ PELKKÄÄ VETTÄ

Huomautus: Doksorubisiini-HCl:n suositeltava enimmäispitoisuus on 5 mg/ml. Doksorubisiini-HCl:n suuremmat pitoisuudet kuin 5 mg/ml lisäävät merkittävästi liuoksen viskositeettia ja vaikeuttavat HepaSphere-mikrorakeiden käsittelyä.

- Aspiroi 20 ml doksorubisiini-HCl-liuosta kahteen erilliseen 30 ml:n ruiskuun. Kummankin 30 ml:n ruiskun tulee sisältää 10 ml doksorubisiini-HCl-liuosta.
- Kiinnitä toiseen 10 ml doksorubisiini-HCl-liuosta sisältävään 30 ml:n ruiskuun 20 G:n läpimittainen tai isompi neula.
- Varmista HepaSphere-mikrorakeiden asianmukainen käyttökuntoon saattaminen asettamalla pullo vaakatasoon sormenpäiden väliin ja pyörittämällä sitä useita kertoja. Näin pullon kuiva sisältö siirtyy pullon sivuseinämälle.
- Huomautus: Vedä taakse vain korkin vedettävää yläosaa; älä irrota pullosta puristusrengasta tai tulpaa.
- Aseta varovasti kyseisen toisen 30 ml:n ruiskun, joka sisältää 10 ml doksorubisiini HCl -liuosta, neula pullon tulpan läpi. Jatka pullon pyörittelemistä sormenpäissäsä ja

injisoi koko 10 ml:n määrä doksorubisiini-HCl-liuosta pulloon.

- Aseta HepaSphere-mikrorakeet sisältävä pullo pystysuoraan asentoon. Poista neulalla varustettu ruisku varovasti ja anna pullon seistä 10 minuuttia paikallaan, jotta mikrorakeet hydratoituvat kokonaan.
- Ravistele HepaSphere-mikrorakeita sisältävää pulloa 10 minuutin hydraation aikana useita kertoja edestakaisin niin, että neste koskettaa harmaata tulpaa. Toista tämä menettely 2–3 minuutin välein, jotta varmistetaan HepaSphere-mikrorakeiden homogeeninen sekoittuminen liuokseen.

Huomautus: Pullo on suljettu ilmatiiviisti.

Jos aspiraatio ruiskusta pulloon ei tapahdu automaattisesti, aspiroi varoen ilmaa manuaalisesti pullosta ruiskuun ennen käyttökuntoon saattamiseen käytettävän nesteen injisoimista. Käyttökuntoon saattamiseen käytettävän nesteen injisoimista pulloon voidaan helpottaa käyttämällä asianmukaisia aspiraatio- ja/tai ilmanpoistotekniikkoja, jotka terveydenhuollon laitos on hyväksynyt. Jos ilman aspiraatio pullosta tehdään ennen tuotteen käyttökuntoon saattamista, tee se varovasti, jotta rakeita ei poisteta pullosta.

- Kun 10 minuutin hydraatioaika on kulunut, kiinnitä 20 G:n kokoinen tai isompi neula toiseen 30 ml:n ruiskuun, joka sisältää loput 10 ml doksorubisiini-HCl-liuosta, ja aseta neula HepaSphere-mikrorakeita sisältävään pulloon. Aspiroi HepaSphere-mikrorakeita sisältävän pullon sisältö 30 ml:n ruiskuun, joka sisältää loput 10 ml doksorubisiini-HCl-liuosta. Käännä pullo pystysuoraan asentoon, niin että pullon pohja on ylöspäin. Vedä neulaa taaksepäin siten, että se on nesteeseen uponneena, mutta ei tulpan peittämä. Aspiroi koko pullon sisältö ruiskuun.

Huomautus: Jos liian paljon rakeita on edelleen pullon seinämään tarttuneena, huuhtelee pulloa 2 tai 3 ml:lla keittosuolaliuosta ja aspiroi uudelleen ruiskulla, joka sisältää HepaSphere-mikrorakeet.

- Ennen kuin poistat neulan HepaSphere-mikrorakeet sisältävästä pullosta, samalla kun pidät ruiskua pystyasennossa, vedä ruiskun mäntää varovasti alaspäin, jotta neulan kantaan mahdollisesti jäänyt liuos poistuu.
- Aseta ruiskun korkki neulan tilalle ja ravistele ruiskua edestakaisin, jotta ruiskun sisältö sekoittuu.
- Odota vähintään 60 minuuttia, jotta doksorubisiini-HCl voi latautua kokonaan HepaSphere-mikrorakeisiin. Näiden 60 minuutin aikana ruiskua pitää ravistella 10–15 minuutin välein, jotta lääkeaine jakaantuu optimaalisesti rakeisiin.
- Kun 60 minuuttia on kulunut, anna ruiskun olla paikallaan, jotta rakeet laskeutuvat pohjaan. Poista koko supernatantti ja

hävitä se laitoksen hyväksytyjä standardeja noudattaen.

- Lisää vähintään 20 ml ionitonta varjoainetta 30 ml:n ruiskuun, joka sisältää doksorubisiini-HCl:llä ladatut HepaSphere-mikrorakeet. Suuremmalla liuosmäärällä voidaan kuitenkin kontrolloida embolisaaatiota paremmin. Ravistele ruiskua varovasti 2 tai 3 kertaa ja odota 5 minuuttia, kunnes saavutetaan homogeeninen liuos.

Huomautus: Anna doksorubisiinilla ladattujen, käyttökuntoon saatettujen rakeiden liuoksen saavuttaa huoneenlämpötila ennen käyttöä.

- Tarkista aina ennen injisointia, että rakeet ovat suspendoituneet. Jos näin ei ole, ravistele ruiskua edestakaisin ruiskun sisällön sekoittamiseksi.

VAIHTOEHTO 3: EMBOLISAATION VALMISTELEMINEN IRINOTEKKAANILLA LADATTUNA

Irinotekkaanilla voidaan ladata vain 20–40, 30–60 ja 50–100 µm:n kokoisia HepaSphere-mikrorakeita.

Yleisohjeeksi voidaan antaa, että irinotekkaanin lataaminen HepaSphere-mikrorakeisiin kestää 30 minuuttia. HepaSphere-mikrorakeita ei saa käyttää, ennen kuin ne ovat kokonaan hydratoituneet ja turvonneet.

- Valitse irinotekkaanin sopiva annos HepaSphere-mikrorakeisiin lataamista varten. 25 mg:n HepaSphere-mikrorakeisiin voidaan ladata enintään 100 mg:n annos irinotekkaania. Irinotekaaniliuosta on tavallisesti saatavilla 20 mg/ml:n pitoisuutena.

Huomautus: Anna irinotekkaanin saavuttaa huoneenlämpötila ennen käyttöä.

- Aspiroi irinotekkaani ruiskuun, johon on kiinnitetty 20 G:n läpimittainen tai isompi neula.
- Varmista HepaSphere-mikrorakeiden asianmukainen käyttökuntoon saattaminen asettamalla pullo vaakatasoon sormenpäiden väliin ja pyörittämällä sitä useita kertoja. Näin pullon kuiva sisältö siirtyy pullon sivuseinämälle.

Huomautus: Vedä taakse vain korkin vedettävää yläosaa; älä irrota pullosta puristusrengasta tai tulpaa.

- Aseta varovasti irinotekaaniliuoksen sisältävän ruiskun neula pullon tulpan läpi. Jatka pullon pyörittelemistä sormenpäissasi ja injisoi irinotekaaniliuos pulloon.
- Aseta HepaSphere-mikrorakeet sisältävä pullo pystysuoraan asentoon. Poista neulalla varustettu ruisku varovasti ja anna pullon seistä 30 minuuttia paikallaan, jotta mikrorakeet hydratoituvat kokonaan.
- Ravistele HepaSphere-mikrorakeita sisältävää pulloa näiden 30 minuutin aikana useita kertoja edestakaisin niin, että neste koskettaa harmaata tulpaa. Toista

tämä menettely 2–3 minuutin välein, jotta varmistetaan HepaSphere-mikrorakeiden homogeeninen sekoittuminen liuokseen.

Huomautus: Pullo on suljettu ilmatiiviisti. Jos aspiraatio ruiskusta pulloon ei tapahdu automaattisesti, aspiroi varoen ilmaa manuaalisesti pullosta ruiskuun ennen käyttökuntoon saattamiseen käytettävän nesteen injisoimista. Käyttökuntoon saattamiseen käytettävän nesteen injisoimista pulloon voidaan helpottaa käyttämällä asianmukaisia aspiraatio- ja/tai ilmanpoistotekniikkoja, jotka terveydenhuollon laitos on hyväksynyt. Jos ilman aspiraatio pullosta tehdään ennen tuotteen käyttökuntoon saattamista, tee se varovasti, jotta rakeita ei poisteta pullosta.

- Kiinnitä 30 minuutin hydraatio- ja latausjakson jälkeen 20 G:n kokoinen tai isompi neula sopivan kokoiseen ruiskuun ja vie neula HepaSphere-mikrorakeita sisältävään pulloon. Aspiroi HepaSphere-mikrorakeita sisältävän pullon sisältö ruiskuun. Käännä pullo pystysuoraan asentoon, niin että pullon pohja on ylöspäin. Vedä neulaa taaksepäin siten, että se on nesteeseen uponneena, mutta ei tulpan peittämä. Aspiroi koko pullon sisältö ruiskuun.
- Ennen kuin poistat neulan HepaSphere-mikrorakeet sisältävästä pullosta, samalla kun pidät ruiskua pystyasennossa, vedä ruiskun mäntää varovasti alaspäin, jotta neulan kantaan mahdollisesti jäänyt liuos poistuu.
- Aseta ruiskun korkki neulan tilalle ja ravitele ruiskua edestakaisin, jotta ruiskun sisältö sekoittuu.
- Lisää välittömästi ennen käyttöä sama määrä ionitonta varjoainetta ruiskuun, joka sisältää irinotekaanilla ladatut HepaSphere-mikrorakeet.

Huomautus: Anna irinotekaanilla ladattujen, käyttökuntoon saatettujen rakeiden liuoksen saavuttaa huoneenlämpötila ennen käyttöä.

- Suurempi määrä ionitonta varjoainetta voi johtaa irinotekaanin vapautumiseen supernatanttiin.
- Ravitele ruiskua varovasti 2 tai 3 kertaa ja odota 5 minuuttia, kunnes saavutetaan homogeeninen liuos.
- Tarkista aina ennen injisointia, että mikrorakeet ovat suspendoituneet. Jos näin ei ole, ravitele ruiskua edestakaisin ruiskun sisällön sekoittamiseksi.
- Älä poista supernatanttia.

SISÄÄNVIENNIIN OHJEET

- Arvioi huolellisesti kohdeleesiin liittyvä verisuoniverkosto korkean erotuskyvyn kuvannusta käyttäen.

Huomautus: Ennen embolisaation aloittamista on tärkeää määrittää mahdollisten valtimolaskimosunttien esiintyminen.

- Aseta sisäänvientikatetri vakiotekniikkoja

käyttäen kohdesuoneen ja vie katettrin kärki mahdollisimman lähelle embolisaatiokohdetta.

- Käytä enintään 3 ml:n kokoista injektioruiskua pelkkien HepaSphere-mikrorakeiden tai doksorubisiinilla/irinotekaanilla ladattujen HepaSphere-mikrorakeiden sisäänvientä varten. Suositeltavaa on käyttää 1 ml:n injektioruiskua.
- Aspiroi HepaSphere-mikrorakeiden seos injektioruiskuun.
- Injisoitavan embolia-aineen määräosiin jakamiseen voidaan käyttää kahta menetelmää:
- **Vaihtoehto 1:** Liitä kolmitiehana ruiskuun, joka sisältää pelkkiä HepaSphere-mikrorakeita tai doksorubisiinilla/irinotekaanilla ladattuja HepaSphere-mikrorakeita, ja infuusiomikrokatetriin. Käytä 1 ml:n ruiskua injisointiin kolmitiehanan avoimen portin läpi.
- **Vaihtoehto 2:** Doksorubisiinilla/irinotekaanilla ladattujen HepaSphere-mikrorakeiden tai pelkkien HepaSphere-mikrorakeiden määräosat voidaan aspiroida ruiskusta 1 ml:n injektioruiskuun kolmitiehanan läpi, jota ei ole liitetty infuusiokatetriin. Kunkin määräosan sisältävä 1 ml:n ruisku voidaan liittää erikseen infuusiomikrokatetriin ja injektoida.
- Ravitele ruiskua edestakaisin, jotta voidaan säilyttää HepaSphere-mikrorakeiden homogeeninen suspensio.
- Injisoi HepaSphere-mikrorakeiden määräosaa jatkuvaa läpivalaisuohjausta käyttäen hitaasti, pakottamatta ja sykäyksittäin noin 1 minuutin ajan / ml mikroraeliuosta. Injisoi aina vapaan virtauksen olosuhteissa ja tarkkaile mahdollista takaisinvirtausta.

Huomautus: Emboliarakeiden takaisinvirtaus voi aiheuttaa kohteen ulkopuolisten kudosten ja verisuonten välittömän iskemian.

- Jos doksorubisiinilla/irinotekaanilla ladattuja HepaSphere-mikrorakeita annettaessa verenkierto pysähtyy ravitsijavarressa, odota vähintään 5 minuuttia. Kun koko 5 minuutin aika on kulunut, tee selektiivinen angiogrammi, jolla voidaan todentaa anterogradisen virtauksen päättymisen.
- Jos anterogradinen virtaus ei ole päättynyt, jatka infuusiota jatkuvassa läpivalaisuohjauksessa, kunnes haluttu devaskularisaatio saavutetaan.
- Kun HepaSphere-mikrorakeiden infuusio on saatu päätökseen, poista katetri ylläpitäen samalla kevyttä aspiraatiota, jotta vältät irrottamasta jäljelle jääneitä HepaSphere-mikrorakeita, jotka saattavat olla yhä katettrin lumenissa. Hävitä katetri poistamisen jälkeen. Sitä ei saa käyttää uudelleen.

- Hävitä kaikki avoimet pullot tai käyttämättömät HepaSphere-mikrorakeet.

HUOMIO

Jos katetri tukkeutuu tai havaitset merkittävää infuusion vastusta injisoinnin aikana, älä yritä huuhdella katetria liiallisella paineella, sillä embolia-ainetta saattaa virrata takaisin ja seurauksena voi olla väärin kohdistunut embolisaatio. Poista katetri ylläpitäen samalla kevyttä aspiraatiota. Hävitä katetri.

SÄILYTYS/VARASTOINTI/HÄVITTÄMINEN

- HepaSphere-mikrorakeet täytyy säilyttää huoneenlämpötilassa kuivassa ja pimeässä paikassa alkuperäisissä pulloissa ja pakkauksissa.
- Käytettävä merkintöihin merkittyyn päivämäärään mennessä.
- Ei saa steriloida uudelleen
- Sen jälkeen kun tuote on saatettu käyttövalmiiksi, säilytä HepaSphere-mikrorakeiden liuosta 2–8 °C:n lämpötilassa. Käytä 24 tunnin kuluessa, jos et käytä sitä välittömästi. HepaSphere-

mikrorakeita ei saa säilyttää sen jälkeen, kun niihin on lisätty varjoainetta.

Huomautus: Doksorubiini-HCl:llä ladattujen HepaSphere-mikrorakeiden on havaittu olevan fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiileja 15 päivän ajan, jos niitä ei ole sekoitettu varjoaineen kanssa ja niitä säilytetään 2–8 °C:ssa.

- Käytön jälkeen HepaSphere-mikrorakeet täytyy hävittää sairaaloiden kontaminoituneen jätteen kierron mukaisesti.

POTILAAN NEUVONNAN TIEDOT

- Potilailla on oltava ennen embolisaatiota selvä käsitys siitä, kuka tarjoaa heidän toimenpiteen jälkeisen hoitonsa ja kehen on otettava yhteyttä, jos embolisaation jälkeen ilmenee hätätilanne.
- Embolisaatiopotilailla on oltava ymmärrys embolisaatioon liittyvistä mahdollisista hyödyistä, riskeistä ja haittatapahtumista. Potilaiden on erityisesti ymmärrettävä, että on olemassa mahdollisuus, etteivät heidän oireensa parane embolisaation jälkeen.

Kuivien tuotteiden koko (µm)	Värikoodi (merkinnän reunat)	Mikrorakeiden määrä (mg)	Viite
20–40	Harmaa	25 50	V 125 HS V 150 HS
30–60	Oranssi	25 50	V 225 HS V 250 HS
50–100	Keltainen	25 50	V 325 HS V 350 HS
100–150	Sininen	25 50	V 525 HS V 550 HS
150–200	Punainen	25 50	V 725 HS V 750 HS

Huomautus: HepaSphere-mikrorakeita 20–40 µm (kuivan tuotteen koko) markkinoidaan kahdella eri nimellä: HepaSphere-mikrorakeet ja HepaSphere Q2 -mikrorakeet.

PAKKAUKSESSA OLEVAT TIEDOT

	Valmistaja
	Valmistuspäivä: VVVV-KK-PP
	Viimeinen käyttöpäivä: VVVV-KK-PP
	Eränumero
	Tuotenumero
	Ei saa steriloida uudelleen
	Ei saa käyttää, jos pakkaus on vahingoittunut. Katso käyttöohje.

	Suojattava auringonvalolta
	Säilytettävä kuivana
	Kertakäyttöinen
	Huomio
	Ei-pyrogeeninen
	Steriloitu säteilyttämällä
	Lääkinnällinen laite
	Yksilöllinen laitetunniste
	Yksinkertainen steriili estejärjestelmä, suojapakkaus sisällä
	Katso käyttöohje
	Potilastunnus
	Terveydenhuollon toimipiste tai lääkäri
	Pvm
	Potilaalle tarkoitettujen tietojen verkkosivusto
	CE-merkintä – ilmoitetun laitoksen tunnusnumero: 0459
	Kuivien mikrorakeiden koko / hydratoitujen mikrorakeiden koko

Euroopan unionissa kaikki laitteeseen liittyvät vakavat vaaratilanteet on ilmoitettava valmistajalle ja kyseisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle.



Biosphere Medical, S.A.
Parc des Nations - Paris Nord 2
383 rue de la Belle Etoile
95700 Roissy en France
France



MERITMEDICAL

CE 0459

Manufactured for:
Merit Medical Systems, Inc.
1600 West Merit Parkway
South Jordan, Utah 84095, U.S.A.
1-801-253-1600
U.S.A. Customer Service 1-800-356-3748

www.merit.com

For Patent Coverage, See www.merit.com/patents