

HepaSphere™

Microspheres

INSTRUCTIONS FOR USE	3
MODE D'EMPLOI	12
ISTRUZIONI PER L'USO	22
GEBRAUCHSANWEISUNG	31
INSTRUCCIONES DE USO	41
INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO	50
INSTRUÇÕES DE USO	60
GEbruIKSINSTRUCTIES	69
BRUKSANVISNINGAR	79
BRUGSANVISNING	88
ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ	97
KULLANIM TALİMATLARI	107
РУКОВОДСТВО ПО ЭКСПЛУАТАЦИИ	116
INSTRUKCJA UŻYTKOWANIA	126
NÁVOD K POUŽITÍ	135
ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА	144
HASZNÁLATI UTASÍTÁS	154
KASUTUSJUHEND	163
KÄYTTÖOHJEET	172
NAUDOJIMO INSTRUKCIJOS	181
IZMANTOŠANAS INSTRUKCIJAS	190
NÁVOD NA POUŽITIE	199
INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE	208
BRUKSANVISNING	217



INSTRUCTIONS FOR USE

INTENDED USE

HepaSphere[™] Microspheres are indicated for use in embolization of blood vessels 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. They are designed for controlled, targeted embolization. The HepaSphere Microspheres can be loaded with doxorubicin HCl or irinotecan, and are able to release the drug locally at the embolization site. HepaSphere Microspheres are biocompatible, hydrophilic, non-resorbable, expandable, and conformable microspheres. HepaSphere Microspheres swell upon exposure to aqueous solutions. They are available in a range of sizes.

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

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.

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 SaO_2 (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 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. The microspheres swell to approximately four times their diameter in 0.9% NaCl aqueous solution and nonionic contrast media, as compared to their initial dry diameter. The magnitude of swelling when loaded with doxorubicin HCl is dependent upon the amount of drug with which the product is loaded. Lyophilized doxorubicin HCl must be reconstituted in NaCl 0.9 % solution. HepaSphere Microspheres undergo a size decrease of about 20% when loaded with doxorubicin HCl, and 30% when loaded with irinotecan compared to the size in pure NaCl 0.9 % aqueous solution. 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:

- Paralysis resulting from untargeted embolization or ischemic injury from adjacent tissue oedema
- 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
- Ischemia at an undesired location, including ischemic stroke, ischemic infarction (including myocardial infarction), and tissue necrosis
- Capillary bed occlusion and tissue damage
- Vasospasm
- Recanalisation
- Blindness, hearing loss, and loss of smell
- Foreign body reactions necessitating medical intervention
- Infection necessitating medical intervention
- 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)
- Allergic reaction to medications (e.g. analgesics)
- Allergic reaction to non-ionic contrast

media or embolic material

- Vessel or lesion rupture and hemorrhage
- Death
- Post-embolization syndrom (such as nausea, vomiting, pain, fever)
- 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 non-ionic contrast medium, 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 and 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

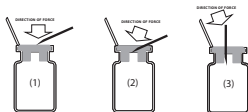
INSTRUCTIONS

HepaSphere Microspheres must be reconstituted with 100% NaCl 0.9% aqueous solution or non-ionic contrast medium, or 50% non-ionic contrast medium and 50% NaCl 0.9% aqueous solution if using without delivery of doxorubicin HCl or irinotecan, or loaded with doxorubicin HCl solution or irinotecan solution 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".
- HepaSphere Microspheres may be present outside the vial. Therefore, the vial must be aseptically handled away from the main sterile field.
- 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. Remove the vial from the pouch. The external surface of the vial is sterile.
- 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.

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 10ml syringe with 100% NaCl 0.9% aqueous solution or non-ionic contrast medium (or 50% NaCl 0.9% aqueous solution and 50% contrast). 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.

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).

- If microspheres were reconstituted using 100% NaCl 0.9%, non-ionic contrast medium must be added to the syringe containing the HepaSphere Microspheres for visualization under fluoroscopy. If non-ionic contrast medium was used to reconstitute the microspheres, additional non-ionic contrast medium may be added.

OPTION 2: PREPARATION FOR EMBOLIZATION LOADED WITH DOXORUBICIN HCl

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

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 each vial of 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.
- 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 expand fully and 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.

- 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 20-40 μ , 30-60 μ and 50-100 μ 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 in each vial of 25 mg HepaSphere MicroSpheres. Irinotecan solution is typically available in a concentration of 20 mg/ml.
- 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.
- 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 doxorubicin/irinotecan/bland 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 doxorubicin/irinotecan/bland loaded HepaSphere Microspheres 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 untargeted tissues and vessels.

- When stasis in the feeding pedicle occurs while delivering the doxorubicin/irinotecan/bland 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 untargeted embolization. Remove the catheter while applying gentle aspiration and discard.

CONSERVATION AND STORAGE

HepaSphere Microspheres must be stored in a dry, dark place in their original vials and packaging. Use by the date indicated on the labeling.

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.

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

INFORMATION ON PACKAGING

Symbol	Designation
	Manufacturer: Name & Address
	Use by date: year-month-day
	Batch code
	Catalog number
	Do not resterilize
	Do not use if package is damaged
	Keep away from sunlight
	Keep dry
	Do not re-use
	Caution: Consult accompanying documents
	Non-pyrogenic
	Sterilized using irradiation
	EC mark logo - Notified body identification: 0459
	Size of dry microspheres / Size of hydrated microspheres

All serious or life threatening adverse events or deaths associated with use of HepaSphere Microspheres should be reported to the device manufacturer.

MODE D'EMPLOI

UTILISATION PREVUE

Les Microsphères HepaSphere™ sont indiquées pour une utilisation dans l'embolisation de vaisseaux sanguins avec ou sans administration de chlorhydrate de doxorubicine à des fins thérapeutiques ou préopératoires dans les interventions suivantes :

- Embolisation du carcinome hépatocellulaire
- Embolisation de métastases hépatiques

Les Microsphères HepaSphere™ chargées avec de l'irinotecan sont indiquées pour les interventions suivantes :

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

DESCRIPTION

Les Microsphères HepaSphere appartiennent à une classe d'agents emboliques basés sur des technologies brevetées. Elles sont conçues pour une embolisation contrôlée et ciblée. Les Microsphères HepaSphere peuvent être chargées en chlorhydrate de doxorubicine ou en irinotecan, et sont capables de libérer le médicament localement dans la zone d'embolisation. Les Microsphères HepaSphere sont biocompatibles, hydrophiles, non résorbables, expansibles et déformables. Les Microsphères HepaSphere gonflent quand elles sont mises en contact avec des solutions aqueuses. Elles sont disponibles dans différentes tailles.

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

CONDITIONNEMENT DU DISPOSITIF

Les Microsphères HepaSphere sont contenues dans un flacon de 10 mL, muni d'une capsule sertie et placé dans un sachet scellé.

Contenu : 25 mg ou 50 mg de Microsphères HepaSphere déshydratées par flacon, à reconstituer avant utilisation.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients intolérants aux procédures d'obstruction vasculaire
- Anatomie vasculaire ou flux sanguin empêchant le placement correct du cathéter ou l'injection correcte des emboles

- Présence ou suspicion de vasospasme
- Présence ou début probable d'une hémorragie
- Présence d'une maladie athéromateuse sévère
- Présence de voies vasculaires collatérales susceptibles de menacer des territoires sains durant l'embolisation
- Shunts artério-veineux à haut débit ou fistules avec un diamètre supérieur à la granulométrie choisie des Microsphères HepaSphere
- Résistances vasculaires en aval des artères nourricières excluant le passage des Microsphères HepaSphere dans la lésion
- Utilisation contre-indiquée dans le système vasculaire pulmonaire, coronaire et intracérébral
- Sensibilité connue au polyvinylalcool-acrylate de sodium

AVERTISSEMENTS

- La taille des Microsphères HepaSphere doit être choisie en fonction de l'aspect angiographique artério-veineux. 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 Microsphères HepaSphere peuvent être d'une taille légèrement supérieure à la plage indiquée et le médecin doit donc sélectionner avec soin les Microsphères HepaSphere en fonction de la taille des vaisseaux ciblés au niveau souhaité de l'occlusion du système vasculaire et après examen de l'angiographie artérioveineuse.
- Du fait des complications importantes liées à une mauvaise embolisation, une prudence extrême doit être appliquée pour de quelconques interventions impliquant une circulation extracrânienne englobant la tête et le cou, et le médecin doit sérieusement peser les bienfaits potentiels du recours à l'embolisation par rapport aux risques et aux complications potentiels de la procédure. Ces complications peuvent comprendre la cécité, une perte auditive, la perte de l'odorat, la paralysie et la mort.
- Le patient peut développer de graves lésions cutanées inhérentes à l'irradiation du fait de longues périodes d'exposition à l'angiographie, en cas de forte corpulence, d'incidences obliques,

de séries répétées d'enregistrement d'images ou de radiographies multiples. Se reporter au protocole clinique de votre établissement pour vous assurer que la dose d'irradiation correcte est utilisée pour chaque type de procédure réalisée.

- L'apparition de lésions par irradiation chez le patient peut être retardée. Les patients doivent être informés des effets potentiels des rayons, de ce qu'il faut rechercher et de la personne à contacter en cas d'apparition de symptômes.
- Les Microsphères HepaSphere NE DOIVENT PAS être reconstituées avec de l'eau stérile pour préparation injectable. La reconstitution avec l'eau stérile entraîne un gonflement excessif rendant l'injection des Microsphères HepaSphere très difficile, voir impossible.
- Ne pas reconstituer les Microsphères HepaSphere avec du Lipiodol / Ethiodol.
- Apporter une attention particulière aux signes d'embolisation mal ciblée. Durant l'injection suivre attentivement les signes vitaux du patient tels que le SaO2 (par exemple, l'hypoxie, les changements du SNC). Envisager d'arrêter la procédure, en cherchant un shunt éventuel, ou s'orienter vers une taille de Microsphères supérieure si de quelconques signes de mauvais ciblage se produisent ou si le patient présente des symptômes.
- Envisager d'utiliser une taille de Microsphères supérieure si l'angiographie ne démontre pas rapidement une embolisation évidente pendant l'injection des Microsphères.

Avertissements au sujet de l'utilisation de petites microsphères

- Une attention toute particulière doit être apportée lorsque les emboles ont un diamètre inférieur à la capacité de résolution de votre équipement d'imagerie. La présence d'anastomoses artério-veineuses, de vaisseaux ramifiés conduisant hors de la zone cible ou de vaisseaux émergents non évidents, peuvent conduire à une embolisation mal ciblée et à des complications graves.
- 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 taille plus petite peut conduire à un risque plus élevé de

lésion ischémique et les conséquences de cette lésion doivent être prises en compte avant l'embolisation. Les conséquences potentielles comprennent le gonflement, la nécrose, la paralysie, un abcès et/ou un syndrome post-embolisation plus fort.

- Un gonflement post embolisation peut conduire à une ischémie du tissu adjacent à la zone cible. Il faut prendre soin d'éviter l'ischémie d'un tissu intolérant, non ciblé tel que le tissu nerveux.

PRECAUTIONS

Les Microsphères HepaSphere ne doivent être utilisées que par des médecins formés aux procédures d'embolisation vasculaire. La taille et la quantité de microsphères doivent être soigneusement choisies selon la lésion à traiter et la présence éventuelle de shunts. Seul le médecin peut décider du moment le plus approprié pour interrompre l'injection des Microsphères HepaSphere.

Ne pas utiliser si le flacon, le bouchon ou le sachet paraissent endommagés.

Pour un usage unique – contenu fourni stérile

– Ne jamais réutiliser, retraiter ou restériliser le contenu d'un flacon qui a été ouvert. La réutilisation, le retraitement ou la restérilisation peuvent compromettre l'intégrité structurelle du dispositif et/ou provoquer une défaillance de celui-ci, ce qui à son tour peut entraîner une lésion, une maladie ou le décès du patient. La réutilisation, le retraitement ou la restérilisation risquent également de générer une contamination du dispositif et/ou causer une infection ou infection croisée chez le patient, y compris notamment, la transmission de maladie(s) infectieuse(s) d'un patient à l'autre. La contamination du dispositif peut entraîner une lésion, une maladie ou le décès du patient. Toutes les procédures doivent être réalisées selon la technique aseptique acceptée.

Les Microsphères HepaSphere NE DOIVENT PAS être utilisées dans leur état sec d'origine.

Elles doivent être reconstituées avant l'emploi. Les Microsphères HepaSphere gonflent dans une solution aqueuse. L'ampleur du gonflement dépend de la concentration ionique de la solution. Les microsphères gonflent d'environ quatre fois leur diamètre sec initial dans une solution aqueuse de

NaCl 0,9 % et les produits de contraste non ioniques. L'ampleur du gonflement quand elles sont chargées en chlorhydrate de doxorubicine dépend de la quantité de médicament avec laquelle le produit est chargé. Le chlorhydrate de doxorubicine lyophilisé doit être reconstitué dans une solution de NaCl à 0,9 %. Les Microsphères HepaSphere subissent une diminution de taille d'environ 20 % quand elles sont chargées en chlorhydrate de doxorubicine, et de 30 % quand elles sont chargées en irinotecan, par rapport à leur taille dans une solution aqueuse de NaCl 0,9 % pure. Les Microsphères HepaSphere sont compressibles et peuvent être injectées facilement à travers des microcathéters. Cependant, l'injection des Microsphères HepaSphere avant leur expansion complète peut les empêcher d'atteindre la cible à emboliser et provoquer l'embolisation d'une zone tissulaire plus étendue.

Note : La concentration maximale recommandée de chlorhydrate de doxorubicine est de 5 mg/mL. Les concentrations de chlorhydrate de doxorubicine supérieures à 5 mg/mL augmentent considérablement la viscosité de la solution et rendent le maniement des Microsphères HepaSphere difficile. La concentration maximale recommandée d'irinotecan est de 20mg/mL.

Les patients présentant des allergies connues aux produits de contraste non ioniques peuvent nécessiter une administration de corticostéroïdes avant l'embolisation. Des examens ou précautions supplémentaires peuvent s'avérer nécessaires pour les soins péri opératoires pour les patients atteints des affections suivantes :

- Diathèse hémorragique ou état d'hypercoagulabilité
- Immunodépression

Note : si vous chargez des Microsphères HepaSphere avec du chlorhydrate de doxorubicine ou de l'irinotecan, consultez la notice du médicament concerné pour connaître les contre-indications, les avertissements, les précautions, les complications potentielles, la posologie et la prise en charge du patient avant toute utilisation.

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 inclure, mais ne se limitent pas à, ce qui suit :

- Une paralysie résultant d'une embolisation non ciblée ou d'une lésion ischémique par œdème des tissus voisins
- Un reflux indésirable ou le passage des Microsphères HepaSphere dans les artères saines voisines de la lésion visée ou après traversée de la lésion, dans d'autres artères ou lits artériels, tels que la carotide interne, la circulation pulmonaire, ou coronaire
- Une embolie pulmonaire par shunt artério-veineux
- Une ischémie à un endroit non souhaité, comprenant l'accident vasculaire cérébral ischémique ou l'infarctus ischémique (y compris l'infarctus du myocarde) et la nécrose tissulaire
- Une occlusion de lit capillaire et une lésion tissulaire
- Un vasospasme
- Une reperméabilisation
- La cécité, une perte auditive et la perte de l'odorat
- Les réactions à un corps étranger nécessitant des soins médicaux
- Une infection nécessitant des soins médicaux
- Des complications associées au cathétérisme (par exemple, hématome au point de ponction, formation d'un caillot à l'extrémité du cathéter et déplacement secondaire ou lésions nerveuses et/ou vasculaires pouvant entraîner des troubles au niveau des membres inférieurs)
- Une réaction allergique aux médicaments (par exemple, les analgésiques)
- Une réaction allergique aux produits de contraste non ioniques ou aux emboles
- La rupture d'un vaisseau ou de la lésion et hémorragie
- La mort
- Le syndrome de post-embolisation (nausées, vomissements, douleur, fièvre)
- Informations supplémentaires disponibles dans la section Avertissements

COMPORTEMENT DE GONFLEMENT

Les Microsphères HepaSphere gonflent durant la reconstitution avec une solution aqueuse de NaCl à 0,9 % et les produits de contraste non ioniques. Quand elles sont hydratées dans 100 % d'une solution aqueuse de NaCl à 0,9 % ou un produit de contraste non ionique, ou 50 % de produit de contraste non ionique et 50 % d'une solution aqueuse de NaCl à 0,9 %,

les Microsphères HepaSphere gonflent d'environ 4 fois leur diamètre sec original en environ 10 minutes. Par exemple, des Microsphères HepaSphere ayant un diamètre d'environ 50-100 microns à l'état sec gonfleront jusqu'à environ 200-400 microns durant la reconstitution telle que recommandée ci-dessous. Du fait de la variabilité inhérente du processus de gonflement, quelques Microsphères HepaSphere se trouveront légèrement en dehors de cette plage après la reconstitution, de sorte que le médecin doit s'assurer de choisir soigneusement la taille des Microsphères HepaSphere en fonction de la taille des vaisseaux au niveau désiré d'occlusion dans le système vasculaire et en fonction de la nature de la solution aqueuse.

Note : pour se dilater correctement, les Microsphères HepaSphere doivent être exposées à au moins 10 mL de solution pour la doxorubicine HCl ou la solution saline et à un minimum de 5 mL pour l'irinotecan. L'ampleur du gonflement, quand il y a chargement en chlorhydrate de doxorubicine, dépend de la quantité de médicament avec laquelle le produit est chargé. Les Microsphères HepaSphere subissent une diminution de taille d'environ 20 % quand elles sont chargées en chlorhydrate de doxorubicine par rapport à leur taille dans une solution aqueuse de NaCl à 0,9 % pure et d'environ 30% quand elles sont chargées en irinotecan.

COMPATIBILITE AVEC LE CATHETER

Les Microsphères HepaSphere peuvent être injectées avec des microcathéters ayant les spécifications suivantes:

Sec (µm)	Plage approximative de tailles après reconstitution (µm)	Diamètre intérieur 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

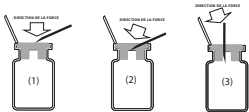
INSTRUCTIONS

Les Microsphères HepaSphere doivent être reconstituées avec 100 % d'une solution de NaCl à 0,9 % ou d'un produit de contraste non ionique, ou avec 50 % de

produit de contraste non ionique et 50 % d'une solution aqueuse de NaCl à 0,9 %, en l'absence d'administration de chlorhydrate de doxorubicine ou d'irinotecan, ou chargées avec une solution de chlorhydrate de doxorubicine ou une solution d'irinotecan avant le positionnement du cathéter.

- Choisir soigneusement la taille des Microsphères HepaSphere en fonction de la taille des vaisseaux au niveau désiré de l'occlusion dans le système vasculaire et en fonction de la nature de la solution aqueuse. Voir la description « COMPORTEMENT DE GONFLEMENT ».
- Des Microsphères HepaSphere peuvent se trouver à l'extérieur du flacon. Aussi, le flacon doit être manié de manière aseptique à l'écart du champ stérile principal.
- S'assurer de la compatibilité des Microsphères HepaSphere avec le diamètre du cathéter à utiliser. Voir le tableau ci-dessus.
- Inspecter l'emballage pour confirmer son intégrité. Retirer le flacon du sachet. La surface externe du flacon est stérile.
- Pour éviter de creuser le bouchon en caoutchouc, insérez l'aiguille d'injection de la manière suivante :

1. Tenez l'aiguille de façon à ce que le bord coupant soit tourné vers le haut, et placez son extrémité à la diagonale de la zone d'insertion. Poussez sur le centre de la zone d'insertion avec l'extrémité de l'aiguille.
2. Appliquez une légère pression sur l'aiguille dans la direction opposée au bord coupant pour l'insérer dans la zone d'insertion, jusqu'à ce que le talon ne soit plus visible. Assurez-vous de ne pas racler la surface externe du bouchon en caoutchouc avec le talon de l'extrémité de l'aiguille.
3. Continuez d'appliquer une légère pression sur la seringue dans la direction opposée au bord coupant, et insérez lentement l'aiguille à la verticale, à travers le bouchon en caoutchouc.



4. Après la préparation, examinez avec attention la solution pour vérifier la présence d'impuretés en caoutchouc. Si la solution vous semble contaminée, ne l'utilisez pas.

LES MICROSPHERES HEPASPHERE PEUVENT ETRE UTILISEES AVEC OU SANS CHARGEMENT EN CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE OU EN IRINOTECAN

OPTION 1 : PREPARATION POUR UNE EMBOLISATION SANS MEDICAMENT (VIDE)

Le temps de reconstitution approximatif quand elles sont utilisées sans chargement d'un médicament est de 10 minutes.

- Remplir une seringue de 10 mL avec 100 % d'une solution aqueuse de NaCl à 0,9 % ou un produit de contraste non ionique (ou 50 % de solution aqueuse de NaCl à 0,9 % et 50 % de produit de contraste). Connecter la seringue à une aiguille de calibre égal ou supérieur à 20 G.
- Pour s'assurer de la reconstitution correcte des Microsphères HepaSphere tenir le flacon horizontalement du bout des doigts et faites rouler le flacon plusieurs fois. Cela fera déposer le contenu sec du flacon contre la paroi.

Note : Soulever uniquement la capsule du flacon, sans retirer la bague métallique sortie ni le bouchon.

- Introduire soigneusement l'aiguille montée sur la seringue à travers le bouchon du flacon. Continuer à faire rouler le flacon du bout des doigts et injecter le volume total (10 mL) du produit de reconstitution dans le flacon, puis positionner le flacon à la verticale et retirer soigneusement l'ensemble seringue / aiguille.

Note : Le flacon est hermétiquement fermé. Si l'aspiration depuis la seringue dans le flacon ne se produit pas automatiquement, alors, avec précaution, aspirez manuellement l'air du flacon dans la seringue avant d'injecter le liquide de reconstitution. Des techniques d'aspiration et/ou de décompression appropriées, telles qu'approuvées par l'établissement de santé, peuvent être utilisées pour une injection plus facile du produit de reconstitution dans le flacon. Si de l'air est aspiré du flacon avant la reconstitution, veiller à ne pas faire sortir les microsphères du flacon.

- Pour vous assurer d'une reconstitution homogène des Microsphères HepaSphere, agiter le flacon par va et

vient de sorte que le liquide entre en contact avec le bouchon 5 à 10 fois.

- Attendre un minimum de 10 minutes pour laisser les Microsphères HepaSphere se reconstituer et gonfler complètement.
- Utiliser une seringue de 30 mL et une aiguille de calibre égal ou supérieur à 20 G pour aspirer le contenu du flacon. Positionner le flacon à la verticale, le fond du flacon vers le haut. Retirer l'aiguille vers l'arrière de sorte qu'elle soit submergée dans le liquide mais pas obturée par le bouchon. Aspirer le contenu total du flacon dans la seringue.

Note : Si de l'air a été précédemment aspiré du flacon, une injection douce d'air en utilisant la seringue avant l'aspiration du contenu du flacon assurera une aspiration plus facile du contenu du flacon dans la seringue. Si tout le contenu n'est pas prélevé, introduire un volume supplémentaire d'air et répéter le processus d'aspiration. Il est possible d'ajouter une quantité supplémentaire de produit de contraste non ionique ou de solution aqueuse de NaCl à 0,9 % dans la seringue pour obtenir une dispersion plus importante des microsphères.

Note : Les Microsphères HepaSphere reconstituées comme décrit ci-dessus peuvent être utilisées en présence d'agents chimiothérapeutiques tels que le cisplatine, l'épirubicine, le chlorhydrate de doxorubicine, le fluororacile, l'irinotecan et la mitomycine après hydratation. Cependant pour l'administration des médicaments, les Microsphères HepaSphere ne sont indiquées que pour une utilisation avec le chlorhydrate de doxorubicine (voir ci-dessous l'option 2) ou l'irinotecan (voir ci-dessous l'option 3).

- Si les microsphères ont été reconstituées à l'aide d'une solution aqueuse de 100 % de NaCl à 0,9 %, un produit de contraste non ionique doit être ajouté dans la seringue contenant les Microsphères HepaSphere pour permettre la visualisation angiographique. Si un produit de contraste non ionique a été utilisé pour reconstituer les microsphères, il est possible de rajouter du produit de contraste non ionique.

OPTION 2 : PREPARATION POUR UNE EMBOLISATION CHARGEE EN CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE

AVERTISSEMENT : les formulations liposomiques de chlorhydrate de doxorubicine ne sont pas adaptées au chargement dans les Microsphères HepaSphere.

A titre d'indication, le chargement du chlorhydrate de doxorubicine lyophilisé, solubilisé dans une solution de NaCl à 0,9 % dans des Microsphères HepaSphere, prendra une heure. Les Microsphères HepaSphere ne doivent pas être utilisées avant d'être complètement hydratées et gonflées. La cinétique de chargement du chlorhydrate de doxorubicine pré-solubilisé peut varier selon la concentration et le pH de la solution.

- Choisir la dose appropriée de chlorhydrate de doxorubicine à charger dans les Microsphères HepaSphere.

Note : Une dose maximale de 75 mg de chlorhydrate de doxorubicine peut être chargée dans chaque flacon de 25 mg de Microsphères HepaSphere. Solubiliser la dose souhaitée de chlorhydrate de doxorubicine lyophilisé dans 20 mL de solution de NaCl à 0,9 % pour injection.

NE JAMAIS UTILISER D'EAU PURE.

Note : La concentration maximale recommandée de chlorhydrate de doxorubicine est de 5 mg/mL. Des concentrations de chlorhydrate de doxorubicine supérieures à 5 mg/mL augmentent considérablement la viscosité de la solution et la rendent difficile à manier avec les Microsphères HepaSphere.

- Aspirer les 20 mL de solution de chlorhydrate de doxorubicine dans deux seringues de 30 mL distinctes. Chaque seringue de 30 mL doit donc contenir 10 mL de solution de chlorhydrate de doxorubicine.
- Connecter une des seringues de 30 mL contenant 10 mL de la solution de chlorhydrate de doxorubicine à une aiguille de calibre égal ou supérieur à 20 G.
- Pour s'assurer de la reconstitution correcte des Microsphères HepaSphere tenir le flacon horizontalement du bout des doigts et faire rouler le flacon plusieurs fois. Cela fera déposer le contenu sec du flacon contre la paroi.

- Note :** Soulever uniquement la capsule du flacon, sans retirer la bague métallique sertie ni le bouchon.
- Introduire soigneusement l'aiguille d'une des seringues de 30 mL

contenant 10 mL de solution de chlorhydrate de doxorubicine à travers le bouchon du flacon. Continuer à faire rouler le flacon du bout des doigts et injecter la solution complète de 10 mL de solution de chlorhydrate de doxorubicine dans le flacon.

- Positionner le flacon de Microsphères HepaSphere à la verticale. Retirer soigneusement la seringue avec l'aiguille attachée, et laisser le flacon reposer durant 10 minutes pour hydrater complètement les microsphères.
- Durant la période d'hydratation de 10 minutes, secouer doucement le flacon de Microsphères HepaSphere plusieurs fois par va et vient de sorte que le liquide entre en contact avec le bouchon gris. Répéter le processus toutes les 2 à 3 minutes pour assurer une reconstitution homogène des Microsphères HepaSphere.

Note : Le flacon est hermétiquement fermé. Si l'aspiration depuis la seringue dans le flacon ne se produit pas automatiquement, alors, avec précaution, aspirez manuellement l'air du flacon dans la seringue avant d'injecter le liquide de reconstitution. Des techniques d'aspiration et/ou de décompression appropriées, telles qu'approuvées par l'établissement de santé, peuvent être utilisées pour une injection plus facile du produit de reconstitution dans le flacon. Si de l'air est aspiré du flacon avant la reconstitution, veiller à ne pas faire sortir les microsphères du flacon.

- Après la période d'hydratation de 10 minutes, connecter une aiguille de calibre égal ou supérieur à 20 G à la seconde seringue de 30 mL contenant les 10 mL restants de la solution de chlorhydrate de doxorubicine et les insérer dans le flacon des Microsphères HepaSphere. Aspirer le contenu du flacon de Microsphères HepaSphere dans la seringue de 30 mL contenant les 10 mL restants de la solution de chlorhydrate de doxorubicine. Positionner le flacon à la verticale, le fond du flacon vers le haut. Retirer l'aiguille vers l'arrière de sorte qu'elle soit submergée dans le liquide mais pas obturée par le bouchon. Aspirer le contenu total du flacon dans la seringue.
- Avant de retirer l'aiguille du flacon des Microsphères HepaSphere, tout en maintenant la seringue à la verticale,

tirer doucement sur le piston de la seringue vers le bas, pour faire sortir la solution qui peut se trouver dans le corps de l'aiguille.

- Remplacer l'aiguille par un bouchon de seringue et agiter la seringue par va et vient pour disperser le contenu dans la seringue.
- Attendre un minimum de 60 minutes pour permettre aux Microsphères HepaSphere de gonfler complètement et se charger en chlorhydrate de doxorubicine. Pendant ces 60 minutes, la seringue doit être agitée toutes les 10 à 15 minutes afin d'optimiser la répartition du produit dans les sphères.
- Après 60 minutes, laisser la seringue reposer pour permettre aux microsphères de sédimenter puis retirer tout le surnageant et le jeter selon les procédures en vigueur dans votre établissement.
- Ajouter au moins 20 mL de produit de contraste non ionique dans la seringue de 30 mL contenant les Microsphères HepaSphere chargées en chlorhydrate de doxorubicine; néanmoins, un volume supérieur de solution peut permettre de mieux contrôler l'embolisation. Agiter la seringue 2 ou 3 fois et attendre 5 minutes jusqu'à ce que la solution devienne homogène.
- Avant une injection, vérifier que les sphères sont en suspension. Si tel n'est pas le cas, agiter la seringue par va et vient pour disperser le contenu dans la seringue.

OPTION 3 : PREPARATION POUR UNE EMBOLISATION CHARGÉE EN IRINOTÉCAN

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

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 chaque flacon de 25 mg de microsphères HepaSphere. La solution d'irinotécan est généralement

disponible à une concentration de 20 mg/mL.

- 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.

Note : 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.

Note : 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 agitez plusieurs fois la seringue par va et vient 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.
- Un volume plus important de milieu de contraste pourrait provoquer la libération d'irinotécan dans le surnageant.
- Agitez la seringue par va et vient 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 plusieurs fois par va et vient afin de disperser le contenu dans la seringue.
- Ne retirez pas le surnageant.

INSTRUCTIONS D'ADMINISTRATION

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

Note : Il est important de déterminer si des shunts artérioveineux sont présents avant de commencer l'embolisation.

- En utilisant les techniques standard, positionner le cathéter d'administration dans le vaisseau ciblé et l'extrémité du cathéter aussi proche que possible de la cible d'embolisation.
- Utiliser une seringue d'injection de 3 mL au plus pour l'administration des Microsphères HepaSphere non chargées ou chargées en doxorubicine/irinotécan. L'utilisation d'une seringue d'injection de 1 mL est recommandée.
- Aspirer le mélange de Microsphères HepaSphere dans la seringue d'injection.
- Deux méthodes peuvent être utilisées pour prélever une aliquote d'embolie pour l'injection :
 - **Option 1 :** connecter un robinet d'arrêt à trois voies à la seringue de

30 mL contenant les Microsphères HepaSphere non chargées ou chargées en doxorubicine/irinotécan et au microcathéter d'injection, puis utiliser une seringue de 1 mL pour une injection à travers la voie ouverte du robinet d'arrêt à 3 voies.

– **Option 2 :** une série d'aliquotes des Microsphères HepaSphere non chargées ou chargées en doxorubicine/irinotécan peut être préparée à partir de la seringue de 30 mL vers des seringues d'injection de 1 mL à travers un robinet d'arrêt à trois voies qui n'est pas connecté au cathéter d'injection. La seringue de 1 mL contenant chaque aliquote peut être connectée indépendamment au microcathéter d'injection et injectée.

- Agitez la seringue par va et vient pour maintenir la suspension homogène du mélange de Microsphères HepaSphere.
- Sous contrôle angiographique continu, injecter l'aliquote de Microsphères HepaSphere de manière lente, pulsatile, sans forcer, à une vitesse d'environ 1 mL par minute de solution de microsphères. Toujours injecter dans des conditions d'écoulement libre et surveiller un reflux.

Note : Le reflux des microsphères d'embolisation peut induire une ischémie immédiate de tissus et de vaisseaux non ciblés.

- Quand une stase se produit dans le pédicule nourricier au cours de l'administration des Microsphères HepaSphere non chargées ou chargées en chlorhydrate de doxorubicine / irinotécan, attendre un minimum de 5 minutes puis réaliser un angiogramme sélectif pour vérifier l'interruption du flux.
- Si l'interruption du flux ne s'est pas produite, continuer l'injection sous contrôle angiographique jusqu'à ce que la dévascularisation souhaitée soit obtenue.
- Dès que l'injection des Microsphères HepaSphere est terminée, retirer le cathéter en maintenant une aspiration douce pour éviter de détacher des Microsphères HepaSphere résiduelles susceptibles de se trouver dans la lumière du cathéter. Jeter le cathéter après son retrait et ne pas réutiliser.
- Jeter tout flacon ouvert ou toutes Microsphères HepaSphere non utilisées.

MISE EN GARDE

Si le cathéter s'obstrue ou que l'on rencontre une résistance importante lors de l'injection, ne pas essayer de rincer le cathéter en exerçant une pression excessive car un reflux des embolies peut se produire, conduisant à une embolisation non ciblée. Enlever le cathéter tout en appliquant une aspiration modérée et jeter.

CONSERVATION ET STOCKAGE

Les Microsphères HepaSphere doivent être stockées dans un endroit sec, à l'abri de la lumière dans leurs conditionnements d'origine. Utiliser avant la date limite indiquée sur l'étiquetage.

Quand la procédure de reconstitution est terminée, stocker la solution de Microsphères HepaSphere entre 2 °C et 8 °C et utiliser dans les 24 heures, Si elle n'est pas utilisée immédiatement. Ne pas stocker les Microsphères HepaSphere après l'ajout du produit de contraste.

Date de premier marquage CE: 2004

Taille des produits secs (µm)	Code couleur (bordures des étiquettes)	Quantité de microsphères (mg)	Référence
20-40	Gris	25 50	V 125 HS V 150 HS
30-60	Orange	25 50	V 225 HS V 250 HS
50-100	Jaune	25 50	V 325 HS V 350 HS
100-150	Bleu	25 50	V 525 HS V 550 HS
150-200	Rouge	25 50	V 725 HS V 750 HS

Informations sur le conditionnement :

Symbole	Désignation
	Fabricant : Nom et adresse
	Date limite d'utilisation : année-mois-jour
	Numéro de lot
	Référence catalogue
	Ne pas restériliser
	Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé
	Tenir à l'abri de la lumière du soleil
	Tenir au sec
	Ne pas réutiliser
	Attention : consulter les instructions
	Apyrogène
	Stérilisé par irradiation
	Logo de la marque CE - Identification de l'organisme notifié : 0459
	Taille des microsphères sèches / Taille des microsphères hydratées

Tous les événements indésirables graves ou menaçant la vie, ou entraînant la mort, liés à l'utilisation d'HepaSphere, doivent être signalés au fabricant du dispositif.

ISTRUZIONI PER L'USO

DESTINAZIONE D'USO

Le microsfere HepaSphere™ sono indicate per l'uso nell'embolizzazione dei vasi sanguigni con o senza erogazione di doxorubicina cloridrato a scopi terapeutici o preoperativi nelle seguenti procedure:

- Embolizzazione del carcinoma epatocellulare
- Embolizzazione delle metastasi al fegato.

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

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

DESCRIZIONE

Le microsfere HepaSphere appartengono ad una famiglia di agenti embolici basati su tecnologie proprietarie. Sono progettate per l'embolizzazione controllata e mirata. Le microsfere HepaSphere possono essere caricate con doxorubicina cloridrato o irinotecan, e sono in grado di rilasciare il farmaco localmente nel sito di embolizzazione. Le microsfere HepaSphere sono biocompatibili, idrofile, non riassorbibili, espandibili e conformabili. Le microsfere HepaSphere si rigonfiano in seguito all'esposizione a soluzioni acquose. Sono disponibili in varie dimensioni.

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

CONFEZIONE DEL DISPOSITIVO

Le microsfere HepaSphere sono contenute in una fiala sterile da 10 ml, dotata di coperchio aggraffato, confezionata all'interno di una busta sigillata. Contenuto: 25 mg o 50 mg di microsfere HepaSphere disidratate per fiala da ricostituire prima dell'uso.

CONTROINDICAZIONI

- Pazienti intolleranti alle procedure di occlusione vascolare
- Anatomia vascolare o flusso sanguigno che impedisca il posizionamento del catetere o l'iniezione embolica corretti
- 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 artero-venose a flusso elevato con diametro lumen 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 selezionata dopo aver preso in considerazione l'aspetto angiografico artero-venoso. La dimensione delle microsfere HepaSphere deve essere selezionata in modo che sia idonea alla dimensione del vaso che alimenta il target e per impedire il passaggio dall'arteria alla vena.
- Alcune delle microsfere HepaSphere potrebbero non rientrare in tali dimensioni, quindi è importante che il medico selezioni accuratamente la dimensione delle microsfere HepaSphere in base alle dimensioni dei vasi target al livello desiderato di occlusione nel sistema vascolare e dopo aver tenuto conto dell'aspetto angiografico artero-venoso.
- A causa delle complicazioni significative di un'embolizzazione non mirata, occorre prestare estrema attenzione in tutte le procedure che coinvolgono la circolazione extracranica del capo e del collo, e il medico deve ponderare attentamente i potenziali benefici dell'utilizzo dell'embolizzazione rispetto ai rischi e alle potenziali complicazioni della procedura. Queste 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 mole 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.

- L'insorgenza di lesioni da radiazioni nel paziente potrebbe avvenire in un momento successivo. I pazienti devono essere informati sui potenziali effetti delle radiazioni, sui sintomi che potrebbero presentarsi e su chi contattare nel caso che insorgano.
- 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 ai segni di un'embolizzazione non mirata. Durante l'iniezione monitorare attentamente i segni vitali del paziente inclusa la SaO_2 (ad es. ipossia, alterazioni del SNC). Qualora si presentino eventuali segni di embolizzazione non mirata o si sviluppino sintomi nel paziente, essere pronti ad interrompere la procedura, controllare la presenza di eventuali shunt o aumentare la dimensione delle microsfere.
- Se durante l'iniezione delle microsfere l'embolizzazione non risulta subito evidente dall'angiografia, potrebbe essere necessario aumentare la dimensione delle microsfere.

Avvertenze sull'uso di microsfere di piccole dimensioni:

- Occorre prestare particolare attenzione quando si prevede l'utilizzo di agenti embolici il cui diametro è inferiore alla capacità di risoluzione dell'apparecchiatura di imaging utilizzata. La presenza di anastomosi arterovenose, vasi secondari che si allontanano dalla zona target o vasi emergenti non evidenti prima dell'embolizzazione, può comportare un'embolizzazione non mirata e gravi complicazioni.
- È più probabile che le microsfere di dimensioni inferiori ai 100 micron interrompano la circolazione al tessuto distale. Il rischio di lesioni ischemiche è più elevato se si utilizzano microsfere di piccole dimensioni e, prima di procedere all'embolizzazione, occorre considerare le conseguenze di tali lesioni. Le potenziali conseguenze sono rappresentate da gonfiore, necrosi, paralisi, ascesso e/o sindrome post-embolizzazione più acuta.

- Il gonfiore post-embolizzazione può causare l'ischemia del tessuto adiacente all'area target. Occorre prestare molta attenzione per evitare l'ischemia del tessuto non target intollerante, come il tessuto nervoso.

PRECAUZIONI

Le microsfere HepaSphere devono essere utilizzate esclusivamente da medici addestrati alle procedure di embolizzazione vascolare. La dimensione e la quantità delle microsfere devono essere selezionate accuratamente in base alla lesione da trattare e alla potenziale presenza di shunt. Soltanto il medico può decidere il momento più appropriato in cui interrompere l'iniezione di microsfere HepaSphere.

Non utilizzare se la fiala, il coperchio o la busta appaiono danneggiati.

Per l'utilizzo su un unico paziente -

Contenuto sterile - Mai riutilizzare, ritrattare o sterilizzare il contenuto di una fiala già aperta. Il riutilizzo, il ritrattamento o la sterilizzazione possono compromettere l'integrità strutturale del dispositivo e/o causarne il malfunzionamento che, a sua volta, potrebbe provocare lesioni, malattie o morte del paziente. Il riutilizzo, il ritrattamento o la sterilizzazione possono anche rappresentare un rischio di contaminazione del dispositivo e/o causare infezioni o infezioni incrociate del paziente inclusa, ma non limitata a, la trasmissione di malattie infettive da un paziente all'altro. La contaminazione del dispositivo può provocare lesioni, malattie o 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. Le microsfere si gonfiano all'incirca di quattro volte il proprio diametro in soluzione acquosa di NaCl allo 0,9% e mezzo di contrasto non ionico, rispetto al diametro iniziale dello stato disidratato. L'entità del rigonfiamento, quando vengono caricate con doxorubicina cloridrato, dipende dalla quantità di farmaco con cui viene caricato il prodotto. La doxorubicina cloridrato liofilizzata deve essere ricostituita in

soluzione di NaCl allo 0,9%. La dimensione delle microsfele HepaSphere si riduce del 20% circa quando queste vengono caricate con doxorubicina cloridrato e del 30% quando vengono caricate con irinotecan, rispetto alle dimensioni in una soluzione acquosa pura di NaCl allo 0,9%. Le microsfele HepaSphere sono comprimibili e facilmente iniettabili tramite microcateteri. Tuttavia, l'iniezione di microsfele HepaSphere non completamente espanse può impedire il raggiungimento del target di embolizzazione previsto e può comportare la possibile embolizzazione di un'area di tessuto maggiore.

Nota: la concentrazione massima di doxorubicina cloridrato consigliata è di 5 mg/ml. Concentrazioni di doxorubicina cloridrato superiori a 5 mg/ml aumentano sostanzialmente la viscosità della soluzione rendendo difficile l'utilizzo delle microsfele HepaSphere. La concentrazione massima di irinotecan consigliata è di 20 mg/ml.

I pazienti con allergie note ai mezzi di contrasto non ionici potrebbero avere bisogno di assumere 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 microsfele HepaSphere con doxorubicina cloridrato o irinotecan, fare riferimento alle istruzioni per l'uso dei farmaci appropriati per informazioni su controindicazioni, avvertenze, precauzioni, potenziali complicazioni, dosaggio e trattamento del paziente prima dell'uso.

POTENZIALI COMPLICAZIONI

L'embolizzazione vascolare è una procedura ad alto rischio. Potrebbero verificarsi complicazioni in qualsiasi momento durante o dopo la procedura, le quali possono includere, senza limitazione, quanto segue:

- Paralisi risultante da embolizzazione non mirata o lesione ischemica da edema del tessuto adiacente
- Reflusso o passaggio indesiderato di microsfele HepaSphere nelle normali arterie adiacenti alla lesione target 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
- Ischemia in un sito indesiderato, incluso ictus ischemico, infarto ischemico (infarto miocardico compreso) e necrosi dei tessuti
- Occlusione del letto capillare e danno del tessuto
- Vasospasmo
- Ricanalizzazione
- Cecità, perdita dell'udito e perdita dell'olfatto
- Reazioni a corpi estranei che necessitano di intervento medico
- Infezione che necessita di intervento medico
- Complicazioni 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 che possono causare lesioni agli arti inferiori)
- Reazione allergica ai medicinali (ad es. analgesici)
- Reazione allergica a mezzi di contrasto non ionici o materiale embolico
- Rottura del vaso o della lesione ed emorragia
- Morte
- Sindrome post-embolizzazione (come nausea, vomito, dolore, febbre)
- Ulteriori informazioni sono disponibili nella sezione Avvertenze

COMPORTAMENTO DI RIGONFIAMENTO

Le microsfele HepaSphere si gonfiano durante la ricostituzione con soluzione acquosa allo 0,9% di NaCl e mezzi di contrasto non ionici. Quando vengono idratate nel 100% di una soluzione acquosa allo 0,9% di NaCl o un mezzo di contrasto non ionico, o nel 50% di un mezzo di contrasto non ionico e nel 50% di soluzione acquosa allo 0,9% di NaCl, le microsfele HepaSphere si gonfiano all'incirca di 4 volte il proprio diametro originale dello stato disidratato nel giro di circa 10 minuti. Per esempio, le microsfele HepaSphere con un diametro di circa 50-100 micron in stato disidratato si espanderanno fino a circa 200-400 micron durante la ricostituzione, come indicato qui di seguito. Per via della variabilità intrinseca del processo di rigonfiamento, alcune delle microsfele HepaSphere non rientreranno in tali dimensioni dopo la ricostituzione, quindi è importante che il medico selezioni accuratamente la dimensione delle microsfele HepaSphere in base alle dimensioni dei vasi target al livello desiderato di occlusione nel sistema vascolare e alla natura della soluzione acquosa.

Nota: per espandersi in maniera appropriata, le microsfere HepaSphere devono essere esposte ad almeno 10 ml di soluzione per doxorubicina cloridrato o soluzione salina, e ad almeno 5 ml per irinotecan. L'entità del rigonfiamento, quando vengono 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 queste 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 iniettate tramite microcateteri con le seguenti specifiche:

Disidratate (µm)	Intervallo approssimativo dimensioni microsfere ricostituite (µm)	Dimensioni diametro interno 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

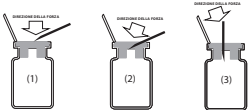
ISTRUZIONI

Le microsfere HepaSphere devono essere ricostituite con il 100% di soluzione acquosa allo 0,9% di NaCl o mezzo di contrasto non ionico, o il 50% di mezzo di contrasto non ionico e il 50% di soluzione acquosa allo 0,9% di NaCl se si usano senza erogazione di doxorubicina cloridrato o irinotecan, oppure caricate con soluzione di doxorubicina cloridrato o soluzione di irinotecan prima di posizionare il catetere.

- Selezionare attentamente la dimensione delle microsfere HepaSphere in base alla dimensione dei vasi target al livello desiderato di occlusione nel sistema vascolare e alla natura della soluzione acquosa. Consultare la descrizione del "COMPORTAMENTO DI RIGONFIAMENTO".
- Le microsfere HepaSphere potrebbero essere presenti al di fuori della fiala. Pertanto, la fiala deve essere maneggiata in maniera asettica lontano dal campo sterile principale.
- Verificare la compatibilità delle microsfere HepaSphere con le dimensioni previste del catetere da

usare. Consultare la tabella precedente.

- Ispezionare la confezione per confermare che è intatta. Rimuovere la fiala dalla busta. La superficie esterna della fiala è sterile.
- Per non danneggiare il tappo in gomma, inserire l'ago da iniezione nel modo seguente:
 1. 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.
 2. Esercitare una leggera pressione sull'ago in direzione opposta al bordo tagliente per facilitare l'inserimento dell'ago nel sito finché la punta non sarà più visibile. Prestare attenzione a non raschiare con la punta dell'ago la superficie rivolta verso l'alto del coperchio in gomma.
 3. Continuando ad esercitare una leggera pressione sull'ago in direzione opposta al bordo tagliente, inserire lentamente l'ago verticalmente attraverso il coperchio in gomma.



4. Al termine della preparazione, esaminare attentamente la soluzione per determinare se siano presenti eventuali impurità della gomma. Se la soluzione appare contaminata, non usarla.

LE MICROSFERE HEPASPHERE POSSONO ESSERE USATE CON O SENZA CARICAMENTO DI DOXORUBICINA CLORIDRATO O IRINOTECAN.

OPZIONE 1: PREPARAZIONE PER L'EMBOLIZZAZIONE SENZA FARMACO (BLANDA)

Il tempo di ricostituzione approssimativo quando le microsfere vengono usate senza caricamento di un farmaco è di 10 min.

- Riempire una siringa di 10 ml con il 100% di soluzione acquosa allo 0,9% di NaCl o di mezzo di contrasto non ionico (o il 50% di soluzione acquosa allo 0,9% di NaCl e il 50% di contrasto). Collegare la siringa ad un ago di 20 gauge di diametro o più grande.

- 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 aggraffato 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 collocare 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, allora, prestando molta attenzione, aspirare 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 l'aspirazione dell'aria dalla fiala viene effettuata prima della ricostituzione, prestare attenzione a non rimuovere le sfere dalla fiala.

- Per garantire una ricostituzione omogenea delle microsfere HepaSphere, agitare la fiala avanti e indietro in modo che il liquido venga a 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 da 20 gauge o più 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.

Nota: se l'aria è già stata aspirata dalla fiala, iniettando delicatamente dell'aria usando la siringa prima di aspirare il contenuto della fiala si potrà garantire l'aspirazione facilitata 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 allo 0,9% di NaCl.

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 di farmaco, le microsfere HepaSphere sono indicate esclusivamente per l'utilizzo con doxorubicina cloridrato (consultare nel seguito l'Opzione 2) o irinotecan (consultare nel seguito l'Opzione 3).

- Se le microsfere sono state ricostituite usando il 100% di NaCl allo 0,9%, per la visualizzazione mediante fluoroscopia il mezzo di contrasto non ionico deve essere aggiunto alla siringa contenente le microsfere HepaSphere. Se il mezzo di contrasto non ionico è stato usato per ricostituire le microsfere, è possibile aggiungere ulteriore mezzo di contrasto non ionico.

OPZIONE 2: PREPARAZIONE PER L'EMBOLIZZAZIONE CON CARICAMENTO DI DOXORUBICINA CLORIDRATO

AVVERTENZA: le formulazioni liposomiali di doxorubicina cloridrato non sono idonee per essere caricate nelle microsfere HepaSphere.

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 della 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: in ciascuna fiala di microsfere HepaSphere da 25 mg può essere caricata una dose massima di 75 mg di doxorubicina cloridrato. Solubilizzare la dose desiderata 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 di 5 mg/ml. Concentrazioni di doxorubicina cloridrato superiori a 5 mg/ml aumentano sostanzialmente la viscosità della soluzione rendendo difficile 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 ad un ago con diametro di 20 gauge o più grande.
- 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 in 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.
- Porre la fiala di microsfere HepaSphere verticalmente. Rimuovere con cura la siringa con l'ago attaccato e consentire alla fiala di rimanere 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, allora, prestando molta attenzione, aspirare 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 l'aspirazione dell'aria dalla fiala viene effettuata prima

della ricostituzione, prestare attenzione a non rimuovere le sfere dalla fiala.

- Dopo un periodo di idratazione di 10 minuti, attaccare un ago da 20 gauge o più grande 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.
- 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 espandersi completamente e 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.
- Dopo 60 minuti, lasciare la siringa diritta al fine di consentire alle sfere di sedimentarsi ed eliminare tutti i surnatanti e smaltirli attenendosi agli standard approvati dalla struttura.
- Aggiungere almeno 20 ml di mezzo di contrasto non ionico alla siringa da 30 ml contenente la doxorubicina cloridrato caricata nelle microsfere HepaSphere, tuttavia, un volume maggiore di soluzione può fornire un controllo migliore durante l'embolizzazione. Agitare la siringa 2 o 3 volte e attendere 5 minuti fino ad ottenere una soluzione omogenea.
- Prima dell'iniezione controllare 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 L'EMBOLIZZAZIONE CON CARICAMENTO DI IRINOTECAN

Le microsfere HepaSphere caricate con irinotecan sono applicabili solo a dimensioni di 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.

- Selezionare la dose appropriata di soluzione di irinotecan da caricare nelle microsfere HepaSphere. In ciascuna fiala di microsfere HepaSphere da 25 mg può essere caricata una dose massima di 100 mg di irinotecan. La soluzione di irinotecan solitamente è disponibile ad una concentrazione di 20 mg/ml.
- Aspirare l'irinotecan in una siringa collegata ad un ago di 20 gauge di diametro o più grande.
- 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.
- Porre la fiala di microsfere HepaSphere verticalmente. Rimuovere con cura la siringa con l'ago attaccato e consentire alla fiala di rimanere a riposo per 30 minuti per poter completare l'idratazione delle sfere.
- Durante quei 30 minuti, 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, allora, prestando molta attenzione, aspirare 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 l'aspirazione dell'aria dalla fiala viene effettuata prima della ricostituzione, prestare attenzione a non rimuovere le sfere dalla fiala.

- Dopo un periodo di caricamento e idratazione di 30 minuti, attaccare un ago da 20 gauge o più grande a una siringa di dimensioni appropriate e inserirlo in una fiala di microsfere HepaSphere. Aspirare il contenuto della fiala di microsfere 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 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.
- Aggiungere un volume di mezzo di contrasto non ionico uguale alla siringa contenente l'irinotecan caricato nelle microsfere HepaSphere immediatamente prima dell'uso.
- Un volume più grande di mezzi di contrasto non ionici può portare al rilascio di irinotecan nel surnatante.
- Agitare la siringa 2 o 3 volte e attendere 5 minuti fino ad ottenere una soluzione omogenea.
- Prima di ogni iniezione, controllare che le microsfere 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 la rete vascolare associata alla lesione target utilizzando un'imaging ad alta risoluzione.

Nota: è importante determinare la presenza di eventuali shunt arterovenosi prima di iniziare l'embolizzazione.

- Usando tecniche standard, posizionare il catetere di erogazione all'interno del vaso target 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.
 - È possibile utilizzare due metodi per isolare l'aliquota embolica per l'iniezione:

Opzione 1: collegare un rubinetto a 3 vie alla siringa contenente le microsfele HepaSphere blande o caricate con doxorubicina/irinotecan 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 collegato al catetere da infusione. La siringa da 1 ml contenente ciascuna aliquota può essere collegata indipendentemente al microcatetere da infusione 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 in un periodo di tempo di circa 1 minuto per ml di soluzione di microsfele. Iniettare sempre in condizioni di flusso libero e monitorare l'eventuale reflusso.

Nota: il reflusso di sfere emboliche può causare l'ischemia immediata dei tessuti e vasi non target.

- Quando si verifica la 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 non si è verificata la cessazione del flusso anterogrado, continuare l'infusione sotto guida fluoroscopica fino ad ottenere la devascolarizzazione desiderata.
- Al completamento dell'infusione delle microsfele HepaSphere, rimuovere il catetere proseguendo con l'aspirazione delicata per evitare lo spostamento di eventuali microsfele HepaSphere residue che possono trovarsi ancora nel lumen del catetere. Smaltire il catetere dopo la rimozione e non riutilizzarlo.
- Smaltire eventuali fiale aperte o microsfele HepaSphere inutilizzate.

ATTENZIONE

Nel caso in cui il catetere si ostruisca o si verifichi una significativa resistenza all'infusione durante l'iniezione, non provare a svuotare il catetere esercitando una pressione eccessiva perché potrebbe verificarsi il reflusso di materiale embolico provocando un'embolizzazione non mirata. Rimuovere il catetere applicando una leggera aspirazione e smaltirlo.

CONSERVAZIONE E STOCCAGGIO

Le microsfele HepaSphere devono essere conservate nelle fiale e confezioni originali in un luogo asciutto e in assenza di luce. Utilizzarle entro la data indicata sull'etichetta.

Al termine della procedura di ricostituzione, conservare la soluzione di microsfele HepaSphere in condizioni di 2-8 °C e utilizzarla entro 24 ore SE non viene utilizzata immediatamente. Non conservare le microsfele HepaSphere dopo l'aggiunta del mezzo di contrasto.

Dimensione prodotti disidratati (µm)	Codice colori (bordi delle etichette)	Quantità di microsfele (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

INFORMAZIONI SULLA CONFEZIONE

Simbolo	Designazione
	Costruttore: nome e indirizzo
	Data di scadenza: anno-mese-giorno
	Codice del lotto
	Numero di catalogo
	Non risterilizzare
	Non utilizzare se la confezione è danneggiata
	Tenere lontano dalla luce del sole
	Conservare al riparo dall'umidità
	Non riutilizzare
	Attenzione: consultare la documentazione allegata
	Apirogeno
	Sterilizzato usando irradiazione
	Logo marchio CE - Numero di identificazione dell'ente notificato 0459
	Dimensione delle microsfere disidratate / Dimensione delle microsfere idratate

Tutti gli eventi avversi gravi o potenzialmente letali e i decessi associati all'uso delle microsfere HepaSphere devono essere segnalati al costruttore del dispositivo.

GEBRAUCHSANWEISUNG

VERWENDUNGSZWECK

HepaSphere™ Microspheres sind für den Einsatz bei der Embolisation von Blutgefäßen mit oder ohne Abgabe von Doxorubicin Hydrochlorid (HCl) zu therapeutischen oder präoperativen Zwecken in den folgenden Verfahren bestimmt:

- Embolisation von hepatozellulären Karzinomen (HCC)
- Embolisation von Lebermetastasen

Mit Irinotecan geladene HepaSphere Microspheres sind für den Einsatz in folgendem Verfahren bestimmt:

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

BESCHREIBUNG

HepaSphere Microspheres gehören zu einer Familie von Embolisaten, die mit proprietären Technologien entwickelt wurden. Sie sind für die kontrollierte, gezielte Embolisierung bestimmt. Die HepaSphere Microspheres lassen sich mit Doxorubicin HCl oder mit Irinotecan laden und können das Medikament lokal am Embolisationsort freisetzen. HepaSphere Microspheres sind biokompatible, hydrophile, nicht resorbierbare, sich ausdehnende und formbare Mikrosphären. HepaSphere Microspheres quellen bei Exposition von wässrigen Lösungen auf. Sie sind in verschiedenen Größen erhältlich.

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

VERPACKUNG

HepaSphere Microspheres 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 Microspheres pro Fläschchen, die vor der Verwendung rekonstituiert werden müssen.

GEGENANZEIGEN

- Patienten mit Intoleranz gegen Gefäßverschlussverfahren
- Gefäßanatomie oder Blutflussbesonderheiten, die eine korrekte Platzierung des Katheters oder Embolisatinjektion ausschließen

- Vorliegen oder Verdacht auf Vorliegen von Vasospasmen
- Vorliegen oder wahrscheinliches Auftreten von Blutungen
- Vorliegen einer schweren atheromatösen 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 Microspheres
- Gefäßwiderstand peripher zu den versorgenden Arterien, der die Passage der HepaSphere Microspheres in die Läsion ausschließt
- Nicht in Lungen-, Koronar- und Zentralnervensystemgefäßen verwenden
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Polyvinylalkohol-co-Natriumacrylat

WARNHINWEISE

- Die Größe der HepaSphere Microspheres muss nach Betrachtung des angiographischen Aussehens des arteriovenösen Systems gewählt werden. Die Größe der HepaSphere Microspheres sollte 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 Microspheres können geringfügig außerhalb des Bereichs liegen. Deshalb muss der Arzt die Größe der HepaSphere Microspheres 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 Hals umfassende extrakranielle Durchblutung betreffen, äußerste Vorsicht geboten, und der Arzt sollte den möglichen Nutzen der Embolisation sorgfältig gegen die Risiken und potenziellen Komplikationen des Verfahrens abwägen. Zu diesen Komplikationen können u. a. Erblindung, Hörverlust, Geruchsverlust, Lähmung und Tod gehören.

- Der Patient kann schwere strahlungsbedingte Hautverletzungen aufgrund lang andauernder Fluoroskopie-Einwirkung, großer Röntgen-Schrägprojektionen und vielfacher Bildaufzeichnungsdurchläufe oder Röntgenaufnahmen erleiden. Richten Sie sich nach dem klinischen Protokoll Ihrer medizinischen Einrichtung, um sicherzustellen, dass für jeden spezifischen Typ von durchzuführendem Verfahren die richtige Strahlendosis angewandt wird.
- Strahlenschäden können verzögert 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 sollen.
- HepaSphere Microspheres DÜRFEN NICHT in sterilem Wasser für die Injektion rekonstituiert werden. Rekonstitution in sterilem Wasser bewirkt ein übermäßiges Aufquellen, wodurch die Injektion von HepaSphere Microspheres sehr schwierig oder unmöglich wird.
- Rekonstituieren Sie HepaSphere Microspheres nicht mit Lipiodol/Ethiodol.
- Achten Sie sorgfältig auf Anzeichen für eine ungezielte Embolisation. Überwachen Sie während der Injektion sorgfältig die Vitalparameter des Patienten, einschließlich SaO_2 (z. B. Hypoxie, Veränderungen des ZNS). Erwägen Sie, ob das Verfahren zu beenden ist, auf die Möglichkeit einer Shuntbildung geprüft oder die Größe der Mikrosphären erhöht werden sollte, wenn Anzeichen einer ungezielten Embolisation oder aber Symptome beim Patienten auftreten.
- Überlegen Sie, ob größere Mikrosphären verwendet werden sollten, wenn der angiographische Nachweis der Embolisation während der Injektion der Mikrosphären nicht schnell offensichtlich wird.

Warnungen 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 sichtbar waren, kann dies zu ungezielter Embolisation und zu schweren Komplikationen führen.

- Mikrosphären mit einem Durchmesser unter 100 Mikrometer unterbrechen mit höherer Wahrscheinlichkeit die Blutzirkulation zu 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 Schwellungen, Nekrose, Lähmung, Abszessbildung und/oder verstärktes Post-Embolisationssyndrom.
- Eine Schwellung nach der Embolisation kann zu Ischämie im das Zielgebiet umgebenden Gewebe führen. Es muss sorgfältig darauf geachtet werden, dass eine Ischämie in intolerantem Nichtzielgewebe wie etwa Nervengewebe vermieden wird.

VORSICHTSMASSNAHMEN

HepaSphere Microspheres darf nur von Ärzten eingesetzt werden, die in der Durchführung von Gefäßembolisationsverfahren geschult sind. Die Größe und die Menge der Mikrosphären muss sorgfältig entsprechend der zu behandelnden Läsion und dem potenziellen Vorliegen von Shunts gewählt werden. Nur der Arzt kann entscheiden, wann der richtige Zeitpunkt zum Abbrechen der Injektion von HepaSphere Microspheres ist.

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

Zur Verwendung bei nur einem Patienten – Inhalt steril geliefert –

Den Inhalt eines bereits geöffneten Fläschchens niemals wiederverwenden, wiederaufbereiten oder erneut sterilisieren. Eine Wiederverwendung, Wiederaufbereitung oder Resterilisation beeinträchtigt u. U. die strukturelle Integrität des Geräts bzw. kann ein Versagen des Geräts verursachen, was wiederum zu Verletzung, Erkrankung oder Tod des Patienten führen kann. Eine Wiederverwendung, Wiederaufbereitung oder Resterilisation kann zudem das Risiko der Kontamination des Geräts

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 Geräts kann zu Verletzung, Erkrankung oder Tod des Patienten führen. Alle Verfahren müssen nach allgemein anerkannten aseptischen Methoden durchgeführt werden.

HepaSphere Microspheres DÜRFEN NICHT in ihrem ursprünglichen trockenen Zustand verwendet werden.

Sie müssen vor der Verwendung rekonstituiert werden. HepaSphere Microspheres quellen in wässriger Lösung auf. Der Grad des Aufquellens hängt von der Ionenkonzentration der Lösung ab. Die Mikrosphären quellen in 0,9-prozentiger wässriger NaCl-Lösung und in nichtionischen Kontrastmitteln auf etwa den vierfachen Durchmesser gegenüber ihrem ursprünglichen Durchmesser im Trockenzustand auf. Der Grad des Aufquellens bei Ladung mit Doxorubicin HCl hängt von der Menge des Medikaments ab, mit der das Produkt geladen wird. Lyophilisiertes Doxorubicin HCl muss in 0,9-prozentiger NaCl-Lösung rekonstituiert werden. Bei Ladung der HepaSphere Microspheres mit Doxorubicin HCl tritt ein Größenschwund von ca. 20 % ein, bei Ladung mit Irinotecan von 30 %, jeweils im Vergleich zur Größe in reiner 0,9-prozentiger wässriger NaCl-Lösung. HepaSphere Microspheres sind komprimierbar und können leicht durch Mikrokatheter injiziert werden. Eine Injektion der HepaSphere Microspheres 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 Microspheres. Die empfohlene Höchstkonzentration von Irinotecan beträgt 20 mg/ml.

Patienten mit bekannten Allergien auf nichtionische Kontrastmittel müssen vor der Embolisation möglicherweise Kortikosteroide verabreicht werden. Zusätzliche Beurteilungen oder

Vorsichtsmaßnahmen sind u. U. bei der periprozeduralen Versorgung von Patienten mit folgenden Erkrankungen erforderlich:

- Blutungsneigung oder Blutgerinnssel
- Immunschwäche

Hinweis: Bei Ladung der HepaSphere Microspheres mit Doxorubicin HCl oder Irinotecan lesen Sie vor der Verwendung in der einschlägigen Gebrauchsanweisung für das jeweilige Medikament die Hinweise zu Kontraindikationen, Warnungen, Vorsichtsmaßnahmen, möglichen Komplikationen, Dosierung und Patientenmanagement.

MÖGLICHE KOMPLIKATIONEN

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

- Paralyse infolge ungezielter Embolisation oder Ischämie aufgrund von Ödemen in benachbartem Gewebe
- Unerwünschter Reflux oder Durchfluss von HepaSphere Microspheres in normale Arterien in der Umgebung der Zielläsion oder durch die Läsion in andere Arterien oder arterielle Gefäßbetten, beispielsweise die Arteria carotis interna oder den Lungen- oder Koronarkreislauf
- Lungenembolie aufgrund der Bildung von arteriovenösen Shunts
- Ischämie an einem unerwünschten Ort, u. a. ischämischer Schlaganfall, Ischämie-Infarkt (einschließlich Myokardinfarkt) und Gewebnekrose
- Kapillarbettokklusion und Gewebeschädigung
- Vasospasmen
- Rekanalisation
- Erblindung, Hörverlust und Geruchsverlust
- Fremdkörperreaktionen, die einen medizinischen Eingriff erforderlich machen
- Infektionen, die einen medizinischen Eingriff erforderlich machen
- Komplikationen im Zusammenhang mit der Katheterisierung (z. B. Hämatome an der Eintrittsstelle, Gerinnsselbildung an der Katheterspitze und nachfolgende Dislokation, sowie Nerven- und/oder Blutgefäßverletzungen, die zu Beinverletzungen führen können)
- Allergische Reaktion auf Medikamente (z. B. Analgetika)

- Allergische Reaktion auf nichtionische Kontrastmittel oder Embolisate
- Gefäß- oder Läsionsrisse und -blutungen
- Tod
- Post-Embolisationssyndrom (wie Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen, Fieber)
- Weitere Informationen sind im Abschnitt „Warnhinweise“ zu finden.

AUFQUELLVERHALTEN

HepaSphere Microspheres quellen während der Rekonstitution mit 0,9-prozentiger wässriger NaCl-Lösung und mit nichtionischen Kontrastmitteln auf. Bei Hydratisierung in 100 % 0,9-prozentiger wässriger NaCl-Lösung oder 100 % nichtionischem Kontrastmittel, oder bei Hydratisierung in 50 % nichtionischem Kontrastmittel und 50 % 0,9-prozentiger wässriger NaCl-Lösung quellen HepaSphere Microspheres in ca. 10 Minuten auf etwa das Vierfache ihres ursprünglichen Durchmessers im Trockenzustand auf. Beispiel: HepaSphere Microspheres 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 Microspheres nach der Rekonstitution geringfügig außerhalb dieses Bereichs. Deshalb muss der Arzt die Größe der HepaSphere Microspheres 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 Microspheres vorschriftsmäßig aufquellen, müssen sie in mindestens 10 ml Lösung für Doxorubicin HCl oder Kochsalzlösung und in mindestens 5 ml Lösung für Irinotecan rekonstituiert werden. Der Grad des Aufquellens bei Ladung mit Doxorubicin HCl hängt von der Menge des Medikaments ab, mit der das Produkt geladen wird. Bei Ladung der HepaSphere Microspheres mit Doxorubicin HCl tritt ein Größenschwund von ca. 20 % ein, bei Ladung mit Irinotecan von ca. 30 %, jeweils im Vergleich zur Größe in reiner 0,9-prozentiger wässriger NaCl-Lösung.

KATHETERKOMPATIBILITÄT

HepaSphere Microspheres können über Mikrokatheter mit den folgenden

Trocken (µm)	Größenbereich nach Rekonstitution ca. (µm)	Katheter-Größe ID (in.)
20-40	80-160	≥ 0,020 (0,5334 mm)
30-60	120-240	≥ 0,021 (0,5334 mm)
50-100	200-400	≥ 0,021 (0,5334 mm)
100-150	400-600	≥ 0,024 (0,6096 mm)
150-200	600-800	≥ 0,027 (0,6858 mm)

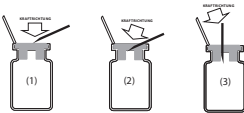
Spezifikationen injiziert werden:

ANWEISUNGEN

HepaSphere Microspheres müssen bei Verwendung ohne Abgabe von Doxorubicin HCl oder Irinotecan mit 100 % 0,9-prozentiger wässriger NaCl-Lösung oder nichtionischem Kontrastmittel oder aber mit 50 % nichtionischem Kontrastmittel und 50 % 0,9-prozentiger wässriger NaCl-Lösung rekonstituiert werden, oder sie müssen mit Doxorubicin HCl-Lösung oder Irinotecan-Lösung geladen werden, bevor der Katheter positioniert wird.

- Wählen Sie die Größe der HepaSphere Microspheres sorgfältig gemäß der Größe der Zielgefäße auf der gewünschten Okklusionsebene im Gefäßsystem und nach der Natur der wässrigen Lösung aus. Siehe Beschreibung zum „AUFQUELLVERHALTEN“.
- HepaSphere Microspheres können außerhalb des Fläschchens vorhanden sein. Deshalb muss das Fläschchen unter aseptischen Bedingungen weg vom sterilen Hauptbereich gehandhabt werden.
- Stellen Sie sicher, dass die HepaSphere Microspheres mit der Größe des vorgesehenen Katheters kompatibel ist. Siehe oben stehende Tabelle.
- Untersuchen Sie die Verpackung, um sicherzustellen, dass sie intakt ist. Entnehmen Sie das Fläschchen aus dem Beutel. Die äußere Oberfläche des Fläschchens ist steril.
- Um ein Ausstechen des Gummistopfens zu verhindern, führen Sie die Injektionsnadel wie folgt ein:
 1. 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.

2. Drücken Sie die Nadel sanft in die dem Kanülenanschluss 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.
3. Führen Sie die Nadel unter weiterer Anwendung von sanftem Druck entgegengesetzt zum Kanülenanschluss langsam senkrecht durch die Gummikappe ein.



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

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

OPTION 1: HERSTELLUNG FÜR DIE EMBOLISATION OHNE MEDIKAMENT (BLAND)

Bei Verwendung ohne Ladung mit einem Medikament dauert die Rekonstitution ca. 10 min.

- Füllen Sie eine 10-ml-Spritze mit 100 % 0,9-prozentiger wässriger NaCl-Lösung oder 100 % nichtionischem Kontrastmittel (oder mit 50 % 0,9-prozentiger wässriger NaCl-Lösung und 50 % Kontrastmittel). Verbinden Sie die Spritze mit einer Kanüle mit einem Durchmesser von 20 G (Außendurchmesser 0,9 mm) oder höher.
- Um eine vorschriftsmäßige Rekonstitution der HepaSphere Microspheres 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 von dem 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 Microspheres zu gewährleisten, schütteln Sie das Fläschchen mehrmals, sodass die Flüssigkeit 5- bis 10-mal mit dem Stopfen in Berührung kommt.
- Warten Sie mindestens 10 Minuten, damit die HepaSphere Microspheres sich rekonstituieren und vollständig aufquellen können.
- Verwenden Sie eine 30-ml-Spritze und eine Kanüle mit 20 G oder einem größeren 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.

Hinweis: Wenn die Luft zuvor aus dem Fläschchen aspiriert worden war, wird durch sanftes Injizieren von Luft mithilfe der Spritze vor Aspiration des Inhalts des Fläschchens die Aspiration des Fläschcheninhalts in die Spritze erleichtert. Wenn nicht der gesamte Inhalt herausgezogen worden ist, führen Sie zusätzlich Luft ein, und wiederholen Sie den Aspirationsvorgang. Es besteht die Möglichkeit, eine zusätzliche Menge nichtionischen Kontrastmittels oder 0,9-prozentiger wässriger NaCl-Lösung

in die Spritze zu geben, um eine höhere Feinverteilung der Mikrosphären zu erreichen.

Hinweis: Nach obiger Anweisung rekonstituierte HepaSphere Microspheres 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 Microspheres nur für die Verwendung mit Doxorubicin HCl (siehe Option 2 unten) oder Irinotecan (siehe Option 3 unten) indiziert.

- Wenn die Mikrosphären mit 100 % 0,9-prozentiger wässriger NaCl-Lösung rekonstituiert wurden, muss der Spritze, die die HepaSphere Microspheres enthält, für die Darstellung unter Fluoroskopie nichtionisches Kontrastmittel hinzugefügt werden. Wenn zur Rekonstitution der Mikrosphären nichtionisches Kontrastmittel verwendet wurde, kann zusätzliches nichtionisches Kontrastmittel hinzugefügt werden.

OPTION 2: HERSTELLUNG FÜR DIE EMBOLISATION MIT DOXORUBICIN-HCl-LADUNG

WARNUNG: Liposomale Formulierungen von Doxorubicin HCl sind zur Ladung der HepaSphere Microspheres nicht geeignet.

Als allgemeine Richtschnur gilt, dass die Ladung der HepaSphere Microspheres mit lyophilisiertem Doxorubicin HCl, gelöst in 0,9-prozentiger NaCl-Lösung, eine Stunde dauert. Die HepaSphere Microspheres 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 zur Ladung der HepaSphere Microspheres.

Hinweis: Jedes Fläschchen mit 25 mg HepaSphere Microspheres kann mit einer Höchstdosis Doxorubicin HCl von 75 mg geladen werden. Lösen Sie die gewünschte Dosis lyophilisiertes Doxorubicin HCl für die Injektion in 20 ml 0,9-prozentiger NaCl-Lösung.

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 Microspheres.

- 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 20 G (Außendurchmesser 0,9 mm) oder höher.
- Um eine vorschriftsmäßige Rekonstitution der Mikrosphären zu gewährleisten, nehmen Sie das HepaSphere Microspheres-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 von dem 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 HepaSphere Microspheres-Fläschchen 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.
- Schütteln Sie während der zehnmütigen Hydratationszeitspanne das HepaSphere Microspheres-Fläschchen mehrmals, sodass die Flüssigkeit mit dem grauen Stopfen in Berührung kommt. Wiederholen Sie diesen Vorgang alle 2–3 Minuten, um eine homogene Rekonstitution der HepaSphere Microspheres 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 zehnmündigen 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 HepaSphere Microspheres-Fläschchen ein. Aspirieren Sie den Inhalt des HepaSphere Microspheres-Fläschchens 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.
- Vor dem Herausziehen der Nadel aus dem HepaSphere Microspheres-Fläschchen 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 Microspheres 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, und entfernen jeglichen Überstand und entsorgen ihn gemäß den von Ihrer medizinischen Einrichtung genehmigten Standards.
- Fügen Sie mindestens 20 ml nichtionisches Kontrastmittel zu der 30-ml-Spritze mit den mit Doxorubicin HCl geladenen HepaSphere Microspheres 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.

- 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: HERSTELLUNG FÜR DIE EMBOLISATION MIT IRINOTECAN-LADUNG

Mit Irinotecan geladene HepaSphere Microspheres sind nur für die Größen 20-40 µ, 30-60 µ und 50-100 µ anwendbar.

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

- Wählen Sie die geeignete Dosis Irinotecanlösung zur Ladung der HepaSphere Microspheres. Jedes Fläschchen mit 25 mg HepaSphere Microspheres kann mit einer Höchstdosis Irinotecan von 100 mg geladen werden. Irinotecanlösung ist üblicherweise in einer Konzentration von 20 mg/ml erhältlich.
- Aspirieren Sie das Irinotecan in eine Spritze, an die eine Kanüle mit einem Durchmesser von 20 G (Außendurchmesser 0,9 mm) oder höher angebracht ist.
- Um eine vorschriftsmäßige Rekonstitution der Mikrosphären zu gewährleisten, nehmen Sie das HepaSphere Microspheres-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 von dem Fläschchen.

- Führen Sie die Nadel der Spritze mit der Irinotecanlösung vorsichtig durch den Stopfen des Fläschchens ein. Rollen Sie das Fläschchen weiter zwischen den Fingerspitzen, und injizieren Sie die Irinotecanlösung in das Fläschchen.
- Positionieren Sie das HepaSphere Microspheres-Fläschchen 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.

- Schütteln Sie während dieser 30 Minuten das HepaSphere Microspheres-Fläschchen mehrmals, sodass die Flüssigkeit mit dem grauen Stopfen in Berührung kommt. Wiederholen Sie diesen Vorgang alle 2–3 Minuten, um eine homogene Rekonstitution der HepaSphere Microspheres 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 Hydratations- und Ladungszeitspanne bringen Sie eine Kanüle mit Durchmesser 20 G oder höher an einer Spritze in geeigneter Größe an und führen sie in das HepaSphere Microspheres-Fläschchen ein. Aspirieren Sie den Inhalt des HepaSphere Microspheres-Fläschchens 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 HepaSphere Microspheres-Fläschchen 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 mit Irinotecan geladenen HepaSphere Microspheres hinzu.

- 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 mit der Zielläsion zusammenhängende Gefäßnetz sorgfältig mithilfe von hochauflösender Bildgebung.

Hinweis: Es ist wichtig, vor Beginn der Embolisation zu bestimmen, ob etwaige arteriovenöse Shunts vorhanden sind.

- Positionieren Sie mithilfe von Standardmethoden den Einführungskatheter im Zielgefäß und die Katheterspitze so nahe wie möglich am Embolisationsziel.
- Verwenden Sie eine Injektionsspritze mit maximal 3 ml für die Abgabe von mit Doxorubicin/Irinotecan/bland geladenen HepaSphere Microspheres. Empfohlen wird die Verwendung einer 1-ml-Injektionsspritze.
- Aspirieren Sie die HepaSphere Microspheres-Mischung in die Injektionsspritze.
- Folgende zwei Methoden können für die Embolisat-Aliquot-Sequestrierung für die Injektion verwendet werden:

Option 1: Bringen Sie einen Dreiwegehahn zur Spritze mit den mit Doxorubicin/Irinotecan/bland geladenen HepaSphere Microspheres an dem Infusionsmikrokatheter an, und verwenden Sie eine 1-ml-Spritze für die Injektion durch den geöffneten Anschluss des Dreiwegehahns.

Option 2: Aufeinander folgende Aliquote der mit Doxorubicin/Irinotecan/bland geladenen HepaSphere Microspheres können über einen Dreiwegehahn, der nicht mit dem Infusionskatheter verbunden ist, aus der Spritze in eine 1-ml-Injektionsspritze gezogen werden. Die 1-ml-Spritzen mit den einzelnen Aliquoten können unabhängig mit dem Infusionsmikrokatheter verbunden und injiziert werden.

- Schütteln Sie die Spritze mehrmals, um die homogene Suspension der HepaSphere Microspheres-Mischung aufrechtzuerhalten.
- Injizieren Sie unter kontinuierlicher fluoroskopischer Führung das Aliquot der HepaSphere Microspheres langsam, sanft, pulsierend über eine Zeitspanne von ca. 1 Minute pro ml Mikrosphären-Lösung. Injizieren Sie stets unter störungsfreiem Fluss, und überwachen Sie den Vorgang auf Reflux.

Hinweis: Ein Reflux von Embolisatsphären kann eine sofortige Ischämie von Nichtzielgewebe und -gefäßen auslösen.

- Kommt es während der Abgabe der mit Doxorubicin/Irinotecan/bland geladenen HepaSphere Microspheres zu einer Stauung im versorgenden Gefäßstiel, warten Sie mindestens 5 Minuten, und führen Sie nach dem Abwarten der vollen 5 Minuten ein selektives Angiogramm aus, um zu verifizieren, dass der antegrade Fluss aufgehört hat.
- Ist der antegrade Fluss nicht zum Stillstand gekommen, fahren Sie mit der Infusion unter fluoroskopischer Führung fort, bis die gewünschte Devaskularisation erreicht ist.
- Nach Abschluss der HepaSphere Microspheres-Infusion entfernen Sie den Katheter unter Aufrechterhaltung einer leichten Aspiration, um die Ablösung etwaiger noch im Katheterlumen vorhandener HepaSphere Microspheres zu verhindern. Entsorgen Sie den Katheter nach dem Entfernen, und verwenden Sie ihn nicht wieder.

- Entsorgen Sie geöffnete Fläschchen oder nicht verwendete HepaSphere Microspheres.

VORSICHT

Falls während der Injektion der Katheter blockiert wird oder ein signifikanter Infusionswiderstand auftritt, versuchen Sie nicht, den Katheter mit übermäßigem Druck zu spülen, da es zu einem Reflux von Embolisat kommen kann, der eine ungezielte Embolisation zur Folge hat. Entfernen Sie den Katheter unter Anwendung einer leichten Aspiration, und entsorgen Sie ihn.

AUFBEWAHRUNG UND LAGERUNG

HepaSphere Microspheres müssen an einem trockenen, dunklen Ort in den Original-Fläschchen und -Verpackungen gelagert werden. Zu verwenden bis zum auf dem Etikett angegebenen Datum.

Nach Abschluss des Rekonstitutionsverfahrens muss die HepaSphere Microspheres-Lösung, WENN 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 Microspheres nicht nach Hinzufügung eines Kontrastmittels auf.

Produktgröße im Trockenzustand (µm)	Kennfarbe (Etikettenrand)	Menge an 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

INFORMATIONEN AUF DER VERPACKUNG

Symbol	Erklärung
	Hersteller: Name und Adresse
	Verfallsdatum: Jahr-Monat-Tag
	Chargennummer
	Katalognummer
	Nicht erneut sterilisieren
	Nicht verwenden, wenn Packung beschädigt ist
	Vor Sonne schützen
	Trocken lagern
	Nicht wiederverwenden
	Vorsicht: Begleitdokumente beachten
	Nicht pyrogen
	Durch Bestrahlung sterilisiert
	CE-Kennzeichnung – ID der benannten Stelle: 0459
	Größe der Mikrosphären im Trockenzustand / Größer der hydratisierten Mikrosphären

Alle schweren oder lebensbedrohlichen Zwischenfälle oder Todesfälle im Zusammenhang mit der Verwendung von HepaSphere Microspheres sollten dem Produkthersteller gemeldet werden.

INSTRUCCIONES DE USO

USO PREVISTO

Las microesferas HepaSphere™ están indicadas para su uso en la embolización de vasos sanguíneos 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. Están diseñadas para una embolización controlada y dirigida. Las microesferas HepaSphere se pueden cargar con doxorubicina HCl o irinotecán, y son capaces de liberar el fármaco localmente en el sitio de la embolización. Las microesferas HepaSphere son microesferas biocompatibles, hidrófilas, no reabsorbibles, expandibles y conformables. Las microesferas HepaSphere se expanden en contacto con soluciones acuosas. Están disponibles en distintos tamaños.

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

ENVASE 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.

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 espasmo vascular
- Presencia o posibilidad de inicio de hemorragia
- Presencia de enfermedad ateromatosa grave

- Presencia de vías vasculares colaterales que puedan poner en peligro los territorios normales durante la embolización
- Shunts arteriovenosos de flujo elevado o fistula 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 HepaSpheres 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 extracranal 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. Esas complicaciones pueden incluir ceguera, pérdida auditiva, pérdida del olfato, parálisis y muerte.
- El paciente puede sufrir lesiones cutáneas graves inducidas por la radiación debido a largos periodos de exposición fluoroscópica, proyecciones amplias de rayos X angulados al paciente y múltiples tomas 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, monitorear con cuidado los signos vitales del paciente, incluida la SaO_2 (por ejemplo, hipoxia, 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 pequeñas microesferas:

- 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 captación 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 posembolización más intenso.
- El edema posembolización podría provocar isquemia en el tejido adyacente al área diana. 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 capacitados en procedimientos de embolización vascular. El tamaño y la cantidad de microesferas deben elegirse con cuidado en función de 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 solo paciente. Contenido suministrado estéril. No se debe reutilizar, reprocesar ni volver a esterilizar el contenido de un frasco abierto. Si se reutiliza, reprocesa o vuelve a esterilizar, podría verse comprometida la integridad estructural del dispositivo o podría ocurrir una falla que, a su vez, podría provocar lesiones, enfermedades o la muerte del paciente. La reutilización, el reprocesamiento o la reesterilización también podrían producir riesgos de contaminación del dispositivo y ocasionar infección o infecciones cruzadas en el paciente, que incluyen, entre otras posibilidades, la 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. Las microesferas se expanden aproximadamente cuatro veces su diámetro en una solución acuosa de NaCl al 0,9 % y en medios de contraste no iónico, en comparación con su diámetro inicial cuando están secas. 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. La doxorubicina HCl liofilizada debe ser reconstituida en una solución de NaCl al 0,9 %. Las microesferas HepaSphere sufren una disminución de tamaño de aproximadamente el 20 % cuando se cargan con doxorubicina HCl y del 30 % cuando se cargan con irinotecán, en comparación con el tamaño en una solución acuosa pura de NaCl al 0,9 %. Las microesferas HepaSphere son comprimibles y se pueden inyectar fácilmente a través de un microcatéter.

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 doxorubicina HCl es 5 mg/ml. Las concentraciones de doxorubicina HCl por sobre 5 mg/ml aumentan sustancialmente la viscosidad de la solución y hacen difícil manejar 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 dolencias:

- Diátesis hemorrágica o condición hipercoagulativa
- Inmunocompromiso

Nota: Si está cargando las microesferas HepaSphere con doxorubicina HCl o irinotecán, consulte las instrucciones de uso del fármaco para obtener información sobre contraindicaciones, advertencias, precauciones, complicaciones potenciales, 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:

- Parálisis a causa de una embolización no dirigida o lesión isquémica por edema de los tejidos adyacentes
- 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 shunt arteriovenoso
- Isquemia en una localización no deseada, que incluye apoplejía isquémica, infarto isquémico (incluso infarto de miocardio) y necrosis de tejidos
- Oclusión del lecho capilar y daño tisular
- Vasoespasmo
- Recanalización
- Ceguera, pérdida auditiva y pérdida del olfato

- Reacciones a cuerpos extraños con necesidad de intervención médica
- Infección con necesidad de intervención médica
- 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)
- Reacción alérgica a los medicamentos (por ejemplo, analgésicos)
- Reacción alérgica a los medios de contraste no iónicos o al material embólico
- Rotura vascular o de la lesión y hemorragia
- Muerte
- Síndrome posembolización (como náuseas, vómitos, dolor, fiebre)
- 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 iónico. Cuando se hidratan al 100 % en solución acuosa de NaCl al 0,9 % o en medio de contraste no iónico, o en una proporción de 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 el suero fisiológico y 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 de reconstitución (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

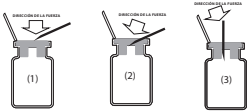
INSTRUCCIONES

Las microesferas HepaSphere deben reconstituirse en 100 % de solución acuosa de NaCl al 0,9 % o de medio de contraste no iónico, o en una proporción de 50 % de medio de contraste no iónico y de 50 % de solución acuosa de NaCl al 0,9 % si se usa sin administración de doxorubicina HCl o irinotecán, o cargada con una solución de doxorubicina HCl o irinotecán antes de colocar 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 EXPANSION”.
- Puede haber microesferas HepaSphere presentes fuera del frasco. Por lo tanto, el frasco se debe manipular de forma aséptica lejos del campo estéril principal.
- 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 éste se encuentre intacto. Extraiga el frasco de la bolsa. La superficie externa del frasco es estéril.
- Para evitar la extracción del tapón de goma, introduzca la aguja de inyección como sigue:

1. Sujete la aguja de manera que el borde de corte 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 borde de corte 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 borde de corte 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.

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

OPCIÓN 1: PREPARACIÓN PARA LA EMBOLIZACIÓN SIN FÁRMACO (BLANDA)

El tiempo aproximado de reconstitución cuando se utiliza sin carga de un fármaco es de 10 minutos.

- Rellene una jeringa de 10 ml con 100 % de solución acuosa de NaCl al 0,9 % o de medio de contraste no iónico (o bien 50 % de solución acuosa de NaCl al 0,9 % y 50 % de contraste). 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 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.

Nota: El frasco está cerrado herméticamente. Si la aspiración del contenido de la jeringa al interior del frasco no se realiza automáticamente, con

precaución, aspire manualmente el aire del frasco al interior de la jeringa 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 del medio de reconstitución en el frasco. Si la aspiración del aire del frasco se realiza antes de la reconstitución, tenga cuidado de no extraer las esferas del interior del frasco.

- Para conseguir una reconstitución homogénea de las microesferas HepaSphere, agite el frasco repetidas veces, 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 o mayor 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 ésta quede sumergida en el líquido pero no ocluida por el tapón. Aspire el contenido completo del frasco al interior de la jeringa.

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, epirrubicina, doxorubicina HCl, fluorouracilo, irinotecán y mitomicina después de hidratación. Sin embargo, para la administración del fármaco, las microesferas HepaSphere están indicadas solo para ser utilizadas con doxorubicina HCl (ver a continuación, Opción 2) o con irinotecán (ver a continuación, Opción 3).

- Si las microesferas se reconstituyeron con 100 % de NaCl al 0,9 %, se debe añadir medio de contraste no iónico a la jeringa que contiene las microesferas HepaSphere para la visualización bajo fluoroscopia. Si se usó un medio de contraste no iónico para reconstituir las microesferas, se puede añadir medio de contraste no iónico adicional.

OPCIÓN 2: PREPARACIÓN PARA LA EMBOLIZACIÓN CARGADA CON DOXORRUBICINA HCl

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

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 cada frasco de 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 hacen difícil manejar 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 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 correspondiente aguja 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, con precaución, aspire manualmente el aire del frasco al interior de la jeringa 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 cuidado 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 ésta quede sumergida en el líquido pero no ocluida por el tapón. Aspire 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 el 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 dentro de la jeringa.

- Espere un mínimo de 60 minutos para permitir que las microesferas HepaSphere se expandan por completo y para cargar 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, y 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.
- 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 dentro de la jeringa.

OPCIÓN 3: PREPARACIÓN PARA LA EMBOLIZACIÓN CARGADA CON IRINOTECÁN

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

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.

- Elegir la dosis apropiada de irinotecán para cargar en las microesferas HepaSphere. Es posible cargar una dosis máxima de 100 mg de irinotecán en cada frasco de microesferas HepaSphere de 25 mg. Por lo general, la solución de irinotecán está disponible en una concentración de 20 mg/ml.
- 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 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 el 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 correspondiente aguja 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, con precaución, aspire manualmente el aire del frasco al interior de la jeringa 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 cuidado de no extraer las esferas del interior del frasco.

- Después del período 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 ésta quede sumergida en el líquido pero no ocluida por el tapón. Aspire 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 el 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 e agite hacia adelante y hacia atrás varias veces la jeringa para dispersar su contenido dentro de la jeringa.

- 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.
- Si se utiliza un mayor volumen de medio de contraste no iónico, esto podría provocar la liberación de irinotecán al 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 dentro de la jeringa.
- No retire el sobrenadante.

INSTRUCCIONES DE INYECCIÓN

- 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 cargadas con doxorubicina/irinotecán/blandas. 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 válvula de 3 vías a la jeringa que contiene las microesferas HepaSphere cargadas con doxorubicina/irinotecán/blandas al microcatéter de perfusión, y utilice una jeringa de 1 ml para inyectar a través del puerto abierto de la válvula 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 válvula 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.
- Deseche cualquier frasco abierto o las microesferas HepaSphere no utilizadas.

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 cargadas con doxorubicina/irinotecán/blandas, 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 no se ha producido este cese, 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.

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 Y ALMACENAMIENTO
Las microesferas HepaSphere deben almacenarse en un lugar seco y oscuro en los frascos y envases de origen. Utilice el producto antes de la fecha indicada en las etiquetas.

Una vez finalizado el procedimiento de reconstitución, conservar la solución de microesferas HepaSphere a una temperatura de 2 °C-8 °C y usar en 24 horas, SI no se utiliza de inmediato. No almacenar las microesferas HepaSphere después de que se ha añadido el medio de contraste.

Tamaño de los productos secos (µm)	Código de color (bordes de la etiqueta)	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

INFORMACIÓN EN EL ENVASE

Símbolo	Designación
	Fabricante: Nombre y dirección
	Utilizar antes de: año-mes-día
	Código de lote
	Número de catálogo
	No reesterilizar
	No utilizar si el envase está dañado
	Mantener alejado de la luz solar
	Mantener seco
	No reutilizar
	Precaución: Consultar los documentos incluidos
	No pirógeno
	Esterilizado con radiación
	Logotipo de la marca CE - Identificación del organismo notificado: 0459
	Tamaño de microesferas secas/Tamaño de microesferas hidratadas

Todos los eventos adversos serios o potencialmente mortales o las muertes asociados con el uso de las microesferas HepaSphere deben notificarse al fabricante del dispositivo.

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

UTILIZAÇÃO PRETENDIDA

As Microesferas HepaSphere™ são indicadas para utilização na embolização de vasos sanguíneos 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 cancro colo-rectal metastático (mCRC) no fígado.

DESCRIÇÃO

As Microesferas HepaSphere fazem parte de uma família de agentes embólicos baseados em tecnologias patenteadas. Foram concebidas para uma embolização controlada e direcionada. As Microesferas HepaSphere podem ser carregadas com cloridrato de doxorubicina ou irinotecano e são capazes de libertar localmente o fármaco no local de embolização.

As Microesferas HepaSphere são microesferas biocompatíveis, hidrófilas, não reabsorvíveis, expansíveis e adaptáveis. As Microesferas HepaSphere incham quando expostas a soluções aquosas. Estão disponíveis numa variedade de dimensões.

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

EMBALAGEM DO DISPOSITIVO

As Microesferas HepaSphere são contidas num frasco esterilizado de 10 ml, com uma tampa dobrada, embalado numa bolsa selada.

Conteúdo: 25 mg ou 50 mg de Microesferas HepaSphere secas por frasco para reconstituir antes de utilizar.

CONTRAINDICAÇÕES

- Pacientes intolerantes a procedimentos de oclusão vascular
- Anatomia vascular ou fluxo de sangue que impedem a colocação correta do cateter ou a injeção embólica
- Presença ou suspeita de vasoespasmio
- Presença ou provável desencadeamento de hemorragia

- Presença de severa doença ateromatosa
- Presença de vias sanguíneas colaterais potencialmente ameaçadoras de territórios normais durante a embolização
- Derivações arteriovenosas de fluxo elevado ou fistulas com diâmetro luminal superior à dimensão selecionada das Microesferas HepaSphere
- Resistência vascular periférica às artérias 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 poliacrilato de sódio de álcool vinílico

AVISOS

- A dimensão das Microesferas HepaSphere deverá ser escolhida após a 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 à 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 vascularização e depois de considerar o aspeto angiográfico arteriovenoso.
- Devido às significativas complicações de uma embolização não direcionada, deverá ser tomado extremo cuidado em quaisquer procedimentos que envolvam a circulação extracraniana que englobem a cabeça e o pescoço e o médico deverá considerar cuidadosamente os potenciais benefícios de utilizar a embolização em relação aos riscos e potenciais complicações do procedimento. Estas complicações incluem cegueira, perda de audição, perda de olfato, paralisia e morte.
- O paciente poderá sofrer lesões graves provocadas pela radiação sobre a pele devido a longos períodos de exposição fluoroscópica, ao facto de ser um paciente de grandes dimensões, a projeções de raios-x em ângulo e de múltiplas obtenções de imagens ou radiografias. Consulte o protocolo

clínico do hospital para assegurar a aplicação da dose de radiação correta para cada tipo específico de procedimento realizado.

- O surgimento de feridas por radiação ao paciente poderá ser atrasado. Os pacientes deverão ser avisados dos potenciais efeitos da radiação, o que buscar e quem contactar caso ocorram ditos 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 aos sinais de uma embolização não direcionada. Durante a injeção monitorize cuidadosamente os sinais vitais do paciente para incluir SaO_2 (ex. hipóxia, alterações ao SNC). Considere terminar o procedimento, investigar possíveis desvios, ou aumento da dimensão das Microesferas caso ocorra qualquer sinal de embolização não direcionada ou se desenvolvam sintomas no paciente.
- Considere aumentar o tamanho das Microesferas caso a prova angiográfica de embolização não pareça ser rapidamente evidente durante a injeção de Microesferas.

Avisos sobre o uso de microesferas pequenas:

- Deverão ser feitas considerações especiais sempre que é contemplado o uso de agentes embólicos que sejam mais pequenos em diâmetro do que a capacidade de resolução do seu equipamento de imagiologia. A presença de anastomoses arteriovenosas, ramificações de vasos sanguíneos 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 microns têm maior probabilidade de interromper a circulação ao 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.

As potenciais consequências incluem inchaço, necrose, paralisia, abscesso e/ou forte síndrome de pós-embolização.

- O inchaço pós-embolização poderá resultar em isquemia no tecido adjacente à área alvo. Deverão ser tomados cuidados para evitar a isquemia de um tecido intolerante e não definido como alvo, tal como tecido nervoso.

PRECAUÇÕES

As Microesferas HepaSphere apenas deverão ser utilizadas por médicos qualificados 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 de um único paciente -

Conteúdo fornecido esterilizado - Nunca reutilizar, reprocessar ou voltar a esterilizar o conteúdo de um frasco que já tenha sido aberto. A reutilização, o reprocessamento ou a nova esterilização poderão comprometer a integridade estrutural do dispositivo e ou levar à falha do dispositivo, o que por sua vez poderá resultar em ferimentos, doença ou na morte do paciente. A reutilização, o reprocessamento ou a nova esterilização poderão também criar o risco de contaminação do dispositivo e ou provocar a infeção do paciente ou uma infeção cruzada incluindo, mas não só, a transmissão de doenças infecciosas de um paciente para outro. A contaminação do dispositivo poderá provocar danos físicos, doença ou a morte do paciente. Todos os procedimentos deverão 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 soluções aquosas. A magnitude do inchaço depende da concentração iónica da solução. As microesferas incham até aproximadamente quatro vezes o seu diâmetro numa solução aquosa de NaCl a 0,9% e meios de contraste não-iónicos,

em comparação com seu diâmetro inicial seco. A magnitude do inchaço quando carregadas de cloridrato de doxorrubicina depende da quantidade de fármaco com a qual o produto está carregado. O cloridrato de doxorrubicina liofilizado deverá ser reconstituído numa solução de NaCl a 0,9%. As Microesferas HepaSphere sofrem uma diminuição de dimensão de cerca de 20% quando carregadas com cloridrato de doxorrubicina e 30% quando carregadas com irinotecano quando comparadas com a dimensão em solução aquosa de NaCl pura a 0,9%. 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 doxorrubicina é de 5 mg/ml. Concentrações de cloridrato de doxorrubicina acima dos 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 pacientes com alergias conhecidas a meios de contraste não iónicos poderão necessitar de corticosteroide antes da embolização. Poderão ser necessárias avaliações ou precauções adicionais na gestão dos cuidados periprocedimentais para pacientes com as seguintes condições:

- Diátese hemorrágica ou estado de hipercoagulabilidade
- Imunocomprometimento

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

POTENCIAIS COMPLICAÇÕES

A embolização vascular é um procedimento de alto risco. Poderão ocorrer complicações a qualquer momento durante ou depois do procedimento e poderá incluir, mas não só, o seguinte:

- Paralisia resultante de uma embolização não direcionada ou lesão

isquémica a partir de um edema em tecidos adjacentes

- Refluxo ou passagem indesejados de Microesferas HepaSphere às artérias normais adjacentes à lesão alvo ou através da lesão até outras artérias ou camadas arteriais, tal como a artéria carótida, ou circulação coronária ou pulmonar
- Embolia pulmonar devido a shunt arteriovenoso
- Isquemia num local indesejado, incluindo derrame isquémico, enfarte isquémico (incluindo o enfarte do miocárdio) e necrose de tecidos
- Oclusão do leito capilar e danos aos tecidos
- Vasoespasmo
- Recanalização
- Cegueira, perda de audição e perda de olfato
- Reações a corpos estranhos necessitando de intervenção médica
- Infecção que necessita de intervenção médica
- Complicações relacionadas com cateterismo (ex. hematoma no local de introdução, formação de um coágulo na ponta do cateter e subsequente desalojamento e lesões nervosas e/ou circulatórias que poderão resultar numa lesão na perna)
- Reação alérgica a medicamentos (ex. analgésicos)
- Reação alérgica aos meios de contraste não-iónicos ou material embólico
- Hemorragia e rutura da lesão ou vaso
- Morte
- Síndrome de pós-embolização (tal como náusea, vômitos, dor, febre)
- Informações adicionais estão na seção de Avisos

COMPORTAMENTO DO INCHAÇO

As Microesferas HepaSphere incham durante a reconstituição com uma solução aquosa de NaCl a 0,9% e um meio de contraste não-iónico. Quando hidratadas em 100% de solução aquosa de NaCl a 0,9% ou meio de contraste não-iónico, ou em 50% de meio de contraste não-iónico e 50% 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, as Microesferas HepaSphere com um diâmetro de aproximadamente 50-100 microns no seu estado seco expandirão até aproximadamente 200-400 microns 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 a dimensão correta de Microesferas HepaSphere de acordo com a dimensão dos vasos alvo ao nível desejado de oclusão na vascularização 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 e um mínimo de 5 ml para irinotecano. A magnitude do inchaço quando carregadas de cloridrato de doxorrubicina depende da quantidade de fármaco com a 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 aproximado de dimensões reconstituídas (µm)	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

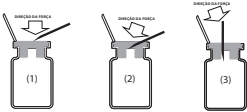
As Microesferas HepaSphere devem ser reconstituídas com 100% de solução aquosa de NaCl a 0,9% ou meios de contraste não iónicos, ou 50% de meios de contraste não iónicos e 50% de uma solução aquosa de NaCl a 0,9% se utilizar sem a administração de cloridrato de doxorrubicina ou irinotecano ou carregadas com solução de cloridrato de doxorrubicina antes de posicionar o cateter.

- Escolha cuidadosamente a dimensão correta de Microesferas HepaSphere de acordo com a dimensão dos vasos alvo ao nível desejado de oclusão na

vascularização e a natureza da solução aquosa. Consulte a descrição de "COMPORTAMENTO DO INCHAÇO".

- As Microesferas HepaSphere poderão estar presentes fora do frasco. Como tal, o frasco deverá ser lidado de forma asséptica e afastado do principal campo esterilizado.
- 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. Remova o frasco da bolsa. A superfície externa do frasco é esterilizada.
- Para prevenir danos à 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 extremidade diagonalmente ao local de inserção. Pressione a extremidade 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 traseira do olhal da agulha já não seja visível. Tenha cuidado para não raspar a superfície superior da tampa de borracha com a parte traseira do olhal da agulha.
- Continue a aplicar uma força delicada à agulha na direção oposta à do olhal, 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.

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

OPÇÃO 1: PREPARAÇÃO PARA EMBOLIZAÇÃO SEM FÁRMACO (BRANDO)

O tempo aproximado de reconstituição quando utilizado sem um fármaco é de 10 min.

- Encha uma seringa de 10 ml com 100% de solução aquosa de NaCl a 0,9% ou um meio de contraste não-iônico (ou 50% de solução aquosa de NaCl a 0,9% e 50% contraste). 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 extremidades dos seus dedos e rode o frasco várias vezes. Isto transferirá o conteúdo seco do frasco para a parede lateral.

Nota: Puxe para trás 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 extremidades dos seus dedos e injete a quantidade total (10 ml) de meio de reconstituição no frasco, então 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 de aspiração e/ou ventilação, conforme aprovadas pelas instalações 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, agite 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 ela esteja submersa no líquido mas não esteja ocluída pela rolha. Aspire a totalidade do conteúdo do frasco para a seringa.

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 uma quantidade adicional de contraste não-iônico ou solução aquosa de NaCl a 0,9% à seringa de maneira a obter uma maior dispersão de microesferas.

Nota: As Microesferas HepaSphere reconstituídas conforme descrito acima poderão ser utilizadas na presença de agentes quimioterapêuticos tais como cisplatina, epirrubicina, cloridrato de doxorubicina, fluorouracilo, irinotecano e mitomicina depois da hidratação. No entanto para a administração de fármacos, as Microesferas HepaSphere apenas são indicadas para uso com cloridrato de doxorubicina (consulte a Opção 2 abaixo) ou irinotecano (consulte a Opção 3 abaixo).

- Caso as microesferas tenham sido reconstituídas utilizando 100% de NaCl a 0,9%, um meio de contraste não iônico deverá ser adicionado à seringa que contém as Microesferas HepaSphere para visualização numa fluoroscopia. Caso tenha sido usado um meio de contraste não iônico para reconstituir as microesferas, meio de contraste não-iônico adicional poderá ser adicionado.

OPÇÃO 2: PREPARAÇÃO PARA A EMBOLIZAÇÃO CARREGADA DE CLORIDRATO DE DOXORRUBICINA

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

Como orientação geral, o carregamento de cloridrato de doxorubicina liofilizado dissolvido numa solução de NaCl a 0,9% em Microesferas HepaSphere tardará uma hora. As Microesferas HepaSphere não deverão ser utilizadas antes de estarem totalmente hidratadas e expandidas. A cinética de carregamento de cloridrato de doxorubicina 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 doxorrubicina de 75 mg em cada frasco de 25 mg de Microesferas HepaSphere. Dissolva a dose desejada de cloridrato de doxorrubicina liofilizado em 20 ml de solução de NaCl a 0,9% para a injeção.

NUNCA USE ÁGUA PURA

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

- Aspire a solução de 20 ml de cloridrato de doxorrubicina em duas seringas de 30 ml separadas. Cada seringa de 30 ml deverá conter 10 ml de solução de cloridrato de doxorrubicina.
- Ligue uma das seringas de 30 ml contendo 10 ml da solução de cloridrato de doxorrubicina 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 extremidades 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 uma solução de 10 ml de cloridrato de doxorrubicina através da rolha do frasco. Continue a rolar o frasco nas extremidades 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 por 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 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 pelas instalações 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 a restante solução de 10 ml de cloridrato de doxorrubicina e introduza-a no frasco de Microesferas HepaSphere. Aspire o conteúdo do frasco das Microesferas HepaSphere para um 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 ela 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 carrega a 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 agite 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 se expandam totalmente e carregue o cloridrato de doxorrubicina. Durante esses 60 minutos, a seringa deverá ser agitada a cada 10 - 15 minutos de maneira a otimizar a distribuição do fármaco pelas esferas.
- Após esses 60 minutos, pouse a seringa para que as esferas repousem e purgue todo o sobrenadante e descarte-o seguindo as normas aprovadas pelas instalações.
- 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 a seringa 2 ou 3 vezes e aguarde por 5 min. até que seja alcançada a homogeneidade da solução.

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

OPÇÃO 3: PREPARAÇÃO PARA A EMBOLIZAÇÃO CARREGADA DE IRINOTECANO

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

Como orientação geral, o carregamento de irinotecano em Microesferas HepaSphere tardará 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 cada frasco de 25 mg de Microesferas HepaSphere. A solução de irinotecano está tipicamente disponível numa concentração de 20 mg/ml.
- 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 extremidades dos seus dedos e rode o frasco várias vezes. Isto transferirá o conteúdo seco do frasco para a parede lateral.

Nota: Puxe para trás 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 extremidades 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 por 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 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 pelas instalações 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 ela 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 carrega a 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 agite 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.
- Um volume maior de meio de contraste não-iónico poderá provocar a libertação de irinotecano no sobrenadante.
- Agite a seringa 2 ou 3 vezes e aguarde por 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 repetidamente a seringa para trás e para a frente para dispersar o conteúdo pela 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 as 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 carregadas de cloridrato de doxorrubicina/irinotecano/partículas. 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 válvula reguladora de 3 vias à seringa que contém as Microesferas HepaSphere carregadas com cloridrato de doxorrubicina/irinotecano/partículas para o microcateter de infusão e utilize uma seringa de 1 ml para injeção através da porta aberta da válvula reguladora de 3 vias.

Opção 2: Alíquotas em série de Microesferas HepaSphere carregadas com cloridrato de doxorrubicina, com irinotecano ou sem nenhum dos dois podem ser retiradas da seringa para uma seringa de injeção de 1 ml através de uma válvula 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 carregadas com cloridrato de doxorrubicina 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 monitorize 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 carregadas com cloridrato de doxorrubicina/irinotecano/partículas, aguarde pelo menos 5 minutos e depois realize um angiograma seletivo, depois dos 5 minutos aguarde 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.

ATENÇÃO

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 o refluxo de material embólico, resultando em embolização não direcionada. Remova o cateter enquanto aplica uma aspiração ligeira e descarte-o.

CONSERVAÇÃO E ARMAZENAMENTO

As Microesferas HepaSphere devem ser armazenadas num local seco e escuro, nos frascos e embalagens originais. Utilize até à data indicada no rótulo.

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.

Dimensão dos produtos secos (µm)	Código de cores (margens 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

INFORMAÇÃO NA EMBALAGEM

Símbolo	Designação
	Fabricante: Nome e Morada
	Prazo de validade: ano-mês-dia
	Código de lote
	Número de catálogo
	Não voltar a esterilizar
	Não utilize caso a embalagem esteja danificada
	Manter afastado da luz solar
	Manter seco
	Não voltar a utilizar
	Atenção: Consulte os documentos anexos
	Apirogénico
	Esterilizado através de irradiação
	Logótipo de marcação CE - Identificação de entidade notificada: 0459
	Dimensão das microesferas secas / Dimensão das microesferas hidratadas

Todos os eventos adversos sérios ou que representem risco de vida ou mortes associadas ao uso de Microesferas HepaSphere deverão ser relatados ao fabricante do dispositivo.

INSTRUÇÕES DE USO

USO PREVISTO

As Microesferas HepaSphere™ são indicadas para o uso na embolização de vasos sanguíneos 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. Elas foram projetadas para a embolização controlada e direcionada. As Microesferas HepaSphere podem ser carregadas com cloridrato de doxorubicina ou irinotecano e podem liberar o fármaco localmente no local da embolização. As Microesferas HepaSphere são biocompatíveis, hidrófilas, não reabsorvíveis, expansíveis e conformáveis. As Microesferas HepaSphere incham após a exposição a soluções aquosas. Elas estão disponíveis em uma variedade de tamanhos.

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

EMBALAGEM DO DISPOSITIVO

As Microesferas HepaSphere são contidas em um frasco estéril de 10 ml com tampa frizada, embalado em uma bolsa vedada. Conteúdo: 25 mg ou 50 mg de Microesferas HepaSphere secas por frasco, para serem reconstituídas antes do uso.

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 vasoespasmos
- Presença ou provável início de hemorragia
- Presença de aterosclerose grave

- Presença de vias de vasos colaterais que potencialmente ameaçam territórios normais durante a embolização
- Desvios 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 usado 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 complicações potenciais 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 seja aplicada a dose adequada de radiação 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/Etiodol.
- Preste muita atenção aos sinais de embolização não direcionada. Durante a injeção, monitore atentamente os sinais vitais do paciente para incluir SaO_2 (por exemplo, hipóxia, alterações do sistema nervoso central). Considere encerrar o procedimento, investigar um possível desvio 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 imageamento. A presença de anastomoses arteriovenosas, vasos de ramos 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 que não sejam o alvo, como o tecido nervoso.

PRECAUÇÕES

As Microesferas HepaSphere só podem ser usadas por médicos 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 desvios. 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 re-esterilize o conteúdo de um frasco que tenha sido aberto. A reutilização, o reprocessamento ou a re-esterilização podem comprometer a integridade estrutural do dispositivo e/ou causar a falha do dispositivo, o que por sua vez pode causar lesões ao paciente, doença ou morte. A reutilização, o reprocessamento ou a re-esterilização podem também criar um risco de contaminação do dispositivo e causar infecções no paciente ou infecções cruzadas, incluindo, mas não se limitando a, transmissão de doença(s) infecciosa(s) de um paciente para outro. A contaminação do dispositivo pode causar lesões, doenças 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. As microesferas incham cerca de quatro vezes o seu diâmetro em solução aquosa de NaCl a 0,9% e meios de contraste não iônicos, em comparação com seu diâmetro inicial seco. A magnitude do inchaço quando as esferas já estão carregadas com cloridrato de doxorubicina depende da quantidade de fármaco com a qual o produto é carregado. O cloridrato de doxorubicina liofilizado precisa ser reconstituído em solução de NaCl a 0,9%. As Microesferas HepaSphere ficam com um tamanho cerca de 20% menor quando carregadas com cloridrato de doxorubicina

e 30% menor quando carregadas com irinotecano, em comparação com o tamanho em solução aquosa pura de NaCl a 0,9%. 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.

Nota: 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

Nota: Se as Microesferas HepaSphere forem carregadas com cloridrato de doxorrubicina ou irinotecano, consulte as instruções de uso do fármaco adequado para obter informações sobre contra-indicações, advertências, precauções, complicações potenciais, 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:

- Paralisia resultante da embolização não direcionada ou lesão isquêmica decorrente de edema do tecido adjacente
- 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

- Isquemia em um local indesejável, incluindo AVC isquêmico, infarto isquêmico (incluindo infarto do miocárdio) e necrose tecidual
- Danos aos tecidos e oclusão do leito capilar
- Vasoespasmo
- Recanalização
- Cegueira, perda auditiva e perda do olfato
- Reações a corpos estranhos que exigem intervenção médica
- Infecções que exigem intervenção médica
- 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)
- Reação alérgica a medicamentos (por exemplo, analgésicos)
- Reação alérgica a meios de contraste não iônicos ou ao material embólico
- Lesão ou ruptura do vaso e hemorragia
- Morte
- Síndrome pós-embolização (tal como náusea, vômito, dor, febre)
- 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 em seu 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 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.

Nota: Para expandir adequadamente, as Microesferas HepaSphere precisam

ser expostas a um mínimo de 10 ml de solução para cloridrato de doxorrubicina ou solução salina e 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 fármaco 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:

Seco (µm)	Faixa aproximada de tamanho reconstituído (µm)	ID de 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

As Microesferas HepaSphere precisam ser reconstituídas com 100% de solução aquosa de NaCl a 0,9% ou de meio de contraste não iônico, ou 50% de meio de contraste não iônico e 50% de solução aquosa de NaCl a 0,9%, se elas forem usadas sem a aplicação de cloridrato de doxorrubicina ou irinotecano, ou carregadas com solução de cloridrato de doxorrubicina ou solução de irinotecano antes da colocação do 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".
- Microesferas HepaSphere podem estar presentes no exterior do frasco. Portanto, o frasco precisa ser manipulado de forma asséptica e longe do campo estéril principal.
- Verifique a compatibilidade das Microesferas HepaSphere com o tamanho do cateter a ser usado. Consulte a tabela acima.

- Inspeção a embalagem para confirmar que ela está intacta. Remova o frasco da bolsa. A superfície externa do frasco é estéril.
- 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 suave na agulha no sentido oposto ao bisel, para facilitar a entrada da agulha no local de inserção até que a parte traseira do bisel da agulha não esteja mais visível. Tenha cuidado para não remover a superfície da tampa de borracha com a com a parte de trás do bisel da agulha.
3. Continuando a aplicar uma força suave 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 algum impureza de borracha presente. Se a solução parecer contaminada, não a use.

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

OPÇÃO 1: PREPARAÇÃO PARA EMBOLIIZAÇÃO SEM FÁRMACO (BRANDO)

O tempo de reconstituição aproximado quando o uso é feito sem uma carga de fármaco é de 10 minutos.

- Encha uma seringa de 10 ml com 100% de solução aquosa de NaCl a 0,9% ou com meio de contraste não iônico (ou 50% de solução aquosa de NaCl a 0,9% e 50% de contraste). 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.

Nota: Levante apenas a tampa flip-top; não remova o anel de fixação nem 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.

Nota: 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 para 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.

Nota: Se o ar do frasco tiver sido previamente aspirado, uma injeção suave 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.

Nota: As Microesferas HepaSphere reconstituídas conforme descrito acima podem ser usadas na presença de agentes quimioterapêuticos como cisplatina, epirrubina, cloridrato de doxorubicina,

fluorouracila, irinotecano e mitomicina após a hidratação. No entanto, para a aplicação de fármacos, as Microesferas HepaSphere são indicadas apenas para uso com cloridrato de doxorubicina (consulte abaixo a Opção 2) ou irinotecano (consulte abaixo a Opção 3).

- Se as microesferas tiverem sido reconstituídas usando 100% de NaCl a 0,9%, o meio de contraste não iônico precisa ser adicionado à seringa contendo as Microesferas HepaSphere para visualização sob fluoroscopia. Se for usado um meio de contraste não iônico para reconstituir as microesferas, é possível adicionar uma quantidade extra desse meio de contraste não iônico extra.

OPÇÃO 2: PREPARAÇÃO PARA A EMBOLIZAÇÃO CARREGADA COM CLORIDRATO DE DOXORRUBICINA

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

Como diretriz geral, o carregamento de cloridrato de doxorubicina 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 doxorubicina pré-solubilizado pode variar, dependendo da concentração e do pH da solução.

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

Nota: Uma dose máxima de 75 mg de cloridrato de doxorubicina pode ser carregada em cada frasco de 25 mg de Microesferas HepaSphere. Solubilize 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 5 mg/ml. Concentrações de cloridrato de doxorubicina 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 doxorubicina em duas seringas

de 30 ml separadas. Cada seringa de 30 ml deve conter 10 ml de solução de cloridrato de doxorubicina.

- Conecte uma das seringas de 30 ml contendo 10 ml da solução de cloridrato de doxorubicina 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.
- Nota: Levante apenas a tampa flip-top; não remova o anel de fixação nem a rolha do frasco.
- Insira cuidadosamente a agulha de uma das seringas de 30 ml contendo 10 ml de solução de cloridrato de doxorubicina através da rolha do frasco. Continue rolando o frasco nas pontas dos dedos e injete todos os 10 ml de solução de cloridrato de doxorubicina 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.

Nota: 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 doxorubicina 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 doxorubicina. Coloque o frasco para 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 o êmbolo da seringa para baixo, removendo a 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 se expandam totalmente e fiquem carregadas com o cloridrato de doxorubicina. Durante os 60 minutos, a seringa precisa ser agitada a cada 10 a 15 minutos para otimizar a distribuição do fármaco 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 doxorubicina; 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.
- 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 A EMBOLIZAÇÃO CARREGADA COM IRINOTECANO

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

Nota: Levante apenas a tampa flip-top; não remova o anel de fixação nem 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.

Nota: 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 para 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 o êmbolo da seringa para baixo, removendo a 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.
- 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.

Nota: 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 doxorubicina/irinotecano/veículo. 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 doxorubicina/irinotecano/veículo 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: Aliquotas seriais de Microesferas HepaSphere carregadas com doxorubicina, com irinotecano ou com 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.

Nota: 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 doxorubicina/irinotecano/veículo, 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 suave 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.

ATENÇÃO

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 suave e descarte-o.

CONSERVAÇÃO E ARMAZENAMENTO

As Microesferas HepaSphere precisam ser armazenadas em local seco e escuro, nos seus frascos e embalagens originais. Use até a data indicada no rótulo.

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.

Tamanho dos produtos secos (µm)	Código de cores (bordas da etiqueta)	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

INFORMAÇÕES NA EMBALAGEM

Símbolo	Designação
	Fabricante: Nome e endereço
	Data de validade: ano-mês-dia
	Código do lote
	Número de catálogo
	Não re-esterilize
	Não use se a embalagem estiver danificada
	Mantenha protegido contra exposição à luz solar
	Mantenha seco
	Não reutilize
	Atenção: Consulte os documentos anexos
	Não pirogênico
	Esterilizado por irradiação
	Logotipo da marca da CE – Identificação do corpo notificado: 0459
	Tamanho das microesferas secas/tamanho das microesferas hidratadas

Todos os eventos adversos graves ou com risco de vida ou mortes associados ao uso das Microesferas HepaSphere devem ser comunicados ao fabricante do dispositivo.

GEBRUIKSINSTRUCTIES

BEDOELD GEBRUIK

HepaSphere™ Microspheres zijn bedoeld voor gebruik bij de embolisatie van bloedvaten met of zonder toediening van doxorubicine HCl voor therapeutische of pre-operatieve doeleinden gedurende de volgende procedures:

- Embolisatie van hepatocellulair carcinoom
- Embolisatie van metastases in de lever.

HepaSphere Microspheres die met irinotecan zijn gevuld, zijn bedoeld voor gebruik bij:

- Embolisatie van gemetastaseerde colorectale kanker (mCRC) van de lever.

BESCHRIJVING

HepaSphere Microspheres maken deel uit van een groep embolische middelen die op propriëtaire technologie gebaseerd zijn. Ze zijn ontworpen voor gecontroleerde, gerichte embolisatie. De HepaSphere Microspheres kunnen worden gevuld met doxorubicine HCl of irinotecan, en zijn in staat de medicatie plaatselijk op de embolisatielocatie af te geven. HepaSphere Microspheres zijn biocompatibele, hydrofiele, niet-resorbeerbare, uitzetbare en comformeerbare microsferen. HepaSphere Microspheres zwellen bij contact met waterige oplossingen. Ze zijn in diverse groottes beschikbaar.

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

VERPAKKING

HepaSphere Microspheres worden geleverd in steriele 10 ml-flesjes met krimpsluiting, verpakt in een verzegeld zakje.

Inhoud: 25 mg of 50 mg droge HepaSphere Microspheres per flesje die voor gebruik moeten worden gereconstitueerd.

CONTRA-INDICATIES

- Patiënten die vasculaire occlusieprocedures niet goed verdragen
- Vasculaire anatomie of bloedstroom die de juiste plaatsing van katheters of embolische injectie belet
- Aanwezigheid of verdenking van vasospasme

Dutch

- Aanwezigheid of waarschijnlijkheid van hemorragie
- Aanwezigheid van ernstige atheromateuze aandoening
- Aanwezigheid van collaterale vaten waardoor mogelijk risico voor normale gebieden ontstaat tijdens embolisatie
- Arterioveneuze shunts of fistels met hoge doorstroom en een lumenale diameter die groter is dan de geselecteerde grootte HepaSphere Microspheres
- Vaatweerstand perifeer aan de toevoerslagaders, die de doorgang van HepaSphere Microspheres naar de laesie belet
- Niet gebruiken in het vaatstelsel van de longen, het hart en het centrale zenuwstelsel
- Bekende gevoeligheid voor polyvinylalcohol-co-natriumacrylaat

WAARSCHUWINGEN

- De grootte van de HepaSphere Microspheres moet worden gekozen na bestuderen van de angiografische weergave van de bloedvaten. De HepaSphere Microspheres moeten passend zijn voor de grootte van het bloedvat dat naar het doel voert en moet een dusdanig formaat hebben dat passage van slagader naar ader wordt voorkomen.
- Een aantal van de HepaSphere Microspheres kan net iets te groot of te klein zijn. De arts moet zich er dus van verzekeren dat hij of zij de grootte van de HepaSphere Microspheres selecteert naar gelang de grootte van de doelvaten bij het gewenste occlusieniveau in de bloedvaten en na bestuderen van de angiografie.
- Gezien de significante complicaties van ongerichte embolisatie, dient men extreem voorzichtig te zijn met procedures waarbij de extracraniale circulatie voor het hoofd en de nek betrokken is. De arts dient een zorgvuldige afweging te maken tussen de potentiële voordelen van het gebruik van embolisatie en de potentiële complicaties van de procedure. Onder deze complicaties vallen blindheid, gehoorverlies, verlies van reuk, verlamming en de dood.
- Er kan zich ernstig door straling veroorzaakt huidletsel voordoen bij de patiënt als gevolg van blootstelling aan fluoroscopie, (ernstige) obesitas, röntgenopnames onder een hoek

en meerdere beeldopnamesessies of röntgenfotos. Raadpleeg het klinische protocol voor uw faciliteit om ervoor te zorgen dat de juiste dosis straling wordt toegepast voor elk specifiek type procedure dat wordt uitgevoerd.

- Het begin van stralingsletsel bij de patiënt kan worden vertraagd. Er dient overleg met de patiënt te worden gepleegd over mogelijke effecten van straling, waar men op moet letten en met wie men contact moet opnemen als zich symptomen voordoen.
- Reconstitueer HepaSphere Microspheres NIET in steriel water voor injectie. Restitutie in steriel water resulteert in extensief zwellen, wat het injecteren van HepaSphere Microspheres erg moeilijk maakt of zelfs kan beletten.
- Reconstitueer HepaSphere Microspheres niet met Lipiodol / Ethiodol.
- Houd zorgvuldig in de gaten of er tekenen zijn van ongerichte embolisatie. Zorg tijdens injectie voor zorgvuldige bewaking van de vitale functies van de patiënt, inclusief SaO_2 (bijv. hypoxie, veranderingen centraal zenuwstelsel). Indien zich tekenen van ongerichte embolisatie voordoen of de patiënt symptomen ontwikkelt, dient u te overwegen de procedure te beëindigen, te onderzoeken op mogelijke aftakking of dient u de grootte van de Microspheres te vergroten.
- Gebruik een grotere maat Microspheres als er niet snel angiografisch bewijs van embolisatie te zien is tijdens injectie van de Microspheres.

Waarschuwingen voor het gebruik van kleine microsferen:

- Indien het gebruik wordt overwogen van embolismiddelen die een kleinere diameter hebben dan de resolutie van uw beeldvormingsapparatuur, moet hier zorgvuldig over worden nagedacht. De aanwezigheid van arterioveneuze anastomosen, aftakkende bloedvaten die weglopen van het doelgebied of tevoorschijn komende bloedvaten die niet zichtbaar waren voorafgaand aan embolisatie, kan leiden tot ongerichte embolisatie en ernstige complicaties.
- Bij microsferen die kleiner zijn dan 100 micron is de waarschijnlijkheid van beëindiging van circulatie naar distale weefsels groter. Het gebruik van kleinere microsferen brengt een groter risico van ischemisch letsel met

zich mee en het risico van dit letsel moet voorafgaand aan embolisatie in overweging worden genomen. De mogelijke consequenties zijn onder meer zwelling, necrose, verlamming, abces en/of heviger post-embolisatiesyndroom.

- Zwelling na embolisatie kan leiden tot ischemie in weefsels grenzend aan het doelgebied. Er moet zorgvuldig worden gehandeld om ischemie van intolerant, niet-doelweefsel te vermijden, zoals zenuwweefsel.

VOORZORGSMATREGELEN

HepaSphere Microspheres mogen alleen worden gebruikt door artsen die getraind zijn in vasculaire embolisatieprocedures. De grootte en hoeveelheid van de microsferen moet zorgvuldig worden geselecteerd al naar gelang de te behandelen laesie en de mogelijke aanwezigheid van shunts. De arts kan als enige beslissen wat de meest passende tijd is om de injectie van HepaSphere Microspheres te stoppen.

Niet gebruiken als het flesje, de dop of het zakje beschadigd lijken.

Alleen voor gebruik bij één enkele patiënt - Inhoud wordt steriel geleverd -

U mag in geen geval de inhoud van een geopend flesje hergebruiken, recyclen of opnieuw steriliseren. Hergebruik, recyclen of opnieuw steriliseren kan de structurele integriteit van de microsferen compromitteren en/of tot non-werking leiden, wat op zijn beurt kan leiden tot letsel, ziekte of dood van de patiënt. Hergebruik, recyclen of opnieuw steriliseren kan ook een risico scheppen dat de microsferen verontreinigd raken en/of dat patiëntbesmetting of kruisbesmetting ontstaat, inclusief maar niet beperkt tot het overbrengen van infectieziekte(n) van de ene patiënt aan de andere. Verontreiniging van de microsferen kan leiden tot letsel, ziekte of de dood van de patiënt. Alle procedures dienen te worden uitgevoerd met inachtneming van de erkende aseptische technieken.

Gebruik HepaSphere Microspheres NIET in hun oorspronkelijke, droge toestand.

Ze moeten worden gereconstitueerd voor gebruik. HepaSphere Microspheres zwellen op in waterige oplossingen. Hoeveel zwelling plaatsvindt, is afhankelijk van de ionische concentratie van de

oplossing. De microsferen zwellen tot ongeveer vier keer hun oorspronkelijke diameter in 0,9% NaCl waterige oplossing en niet-ionische contrastmedia, in vergelijking met hun oorspronkelijke droge diameter. De hoeveelheid zwelling wanneer geladen met doxorubicine HCl hangt af van de hoeveelheid medicatie waarmee het product wordt geladen. Gelyofiliseerd doxorubicine HCl moet worden gereconstitueerd in een NaCl 0,9%-oplossing. HepaSphere Microspheres nemen ongeveer 20% in grootte toe wanneer ze met doxorubicine worden geladen en 30% wanneer ze met irinotecan worden geladen, in vergelijking met de grootte in een pure NaCl 0,9% waterige oplossing. HepaSphere Microspheres zijn comprimeerbaar en kunnen makkelijk via microkatheters worden geïnjecteerd. Injectie van de HepaSphere Microspheres voordat ze volledig zijn uitgezet, kan echter resulteren in het niet bereiken van het bedoelde embolisatiedoel en kan mogelijk leiden tot embolisatie van een groter weefselgebied.

Opmerking: De maximaal aanbevolen concentratie van doxorubicine HCl is 5mg/ml. Concentraties van doxorubicine HCl die hoger zijn dan 5mg/ml doen de viscositeit van de oplossing aanzienlijk toenemen, wat ervoor zorgt dat dit lastig te hanteren is met HepaSphere Microspheres. De maximaal aanbevolen concentratie van irinotecan is 20 mg/ml.

Bij patiënten van wie bekend is dat zij allergisch zijn tegen niet-ionische contrastmedia, moeten mogelijk corticosteroïden worden toegediend alvorens tot embolisatie over te gaan. Er kunnen extra evaluaties of voorzorgsmaatregelen nodig zijn bij het verzorgen van periprocedurale zorg voor patiënten met de volgende aandoeningen:

- Haemorrhagische diathese of hypercoagulatieve toestand
- Immungecompromitteerd

Opmerking: Als u HepaSphere Microspheres laadt met doxorubicine HCl of irinotecan, dient u vóór gebruik de bijbehorende gebruiksinstructies te lezen voor informatie omtrent contra-indicaties, waarschuwingen, voorzorgsmaatregelen, mogelijke complicaties, dosering en behandeling van de patiënt.

MOGELIJKE COMPLICATIES

Vasculaire embolisatie is een zeer risicovolle procedure. Complicaties

kunnen zich op elk tijdstip tijdens of na de procedure voordoen. Mogelijke complicaties zijn onder meer:

- Verlamming als gevolg van niet-gerichte embolisatie of ischemisch letsel door oedeem in het aangrenzende weefsel
- Ongewenste reflux of passage van HepaSphere Microspheres naar normale slagaders aangrenzend aan de doel-laesie of door de laesie naar andere slagaders of vaatbedden, zoals de interne halsslagader, het longvaatstelsel of de coronaire circulatie
- Longembolie als gevolg van arterioveneuze shunting
- Ischemie op een ongewenste locatie, waaronder ischemische beroerte, ischemische infarcten (inclusief myocardiinfarct) en weefselnecrose
- Occlusie van het capillaire bed en weefselbeschadiging
- Vasospasme
- Rekanalisatie
- Blindheid, gehoorverlies en reukverlies
- Afweerreacties waardoor medische interventie noodzakelijk is
- Infecties waardoor medische interventie noodzakelijk is
- Complicaties in verband met katheterisatie (bijvoorbeeld hematoom op de inbrengingslocatie, vorming van stolsels aan de tip van de katheter en het daaropvolgend loskomen van dit stolsel en zenuw- en/of bloedsomloopletsel dat in beenletsel kan resulteren)
- Allergische reacties op medicatie (bijvoorbeeld pijnstillers)
- Allergische reactie op niet-ionische contrastmedia of embolisch materiaal
- Scheuren en bloeding van bloedvat of laesie
- Dood
- Post-embolisatiesyndroom (zoals misselijkheid, braken, pijn en koorts)
- U vindt meer informatie in de sectie Waarschuwingen

ZWELGEDRAG

HepaSphere Microspheres zwellen tijdens reconstitutie met NaCl 0,9% waterige oplossing en niet-ionische contrastmedia. Wanneer HepaSphere Microspheres worden gehydrateerd in 100% NaCl 0,9% waterige oplossing of een niet-ionisch contrastmedium of 50% niet-ionisch contrastmedium en 50% NaCl 0,9% waterige oplossing, zwellen ze op tot ongeveer 4 keer hun oorspronkelijke droge

diameter. Dit duurt ongeveer 10 minuten. HepaSphere Microspheres met een diameter van ongeveer 50-100 microns in droge toestand zullen bijvoorbeeld opzwellen tot ongeveer 200-400 microns tijdens reconstitutie zoals die hierna wordt aanbevolen. Gezien de inherente variabiliteit van het opzwellingsproces, kan een aantal van de HepaSphere Microspheres net iets te groot of te klein zijn. De arts moet zich er dus van verzekeren dat hij of zij de grootte van de HepaSphere Microspheres zorgvuldig selecteert naar gelang de grootte van de doel-bloedvaten bij het gewenste occlusieniveau in de bloedvaten en de aard van de waterige oplossing.

Opmerking: Voor een juiste opzwellen moeten HepaSphere Microspheres worden blootgesteld aan een minimum van 10 ml oplossing voor doxorubicine HCl of zoutoplossing en een minimum van 5 ml voor irinotecan. De hoeveelheid zwelling wanneer geladen met doxorubicine HCl hangt af van de hoeveelheid medicatie waarmee het product wordt geladen. De grootte van HepaSphere Microspheres ondergaat een reductie van ongeveer 20% wanneer ze worden geladen met doxorubicine HCl vergeleken met de grootte in een pure NaCl 0,9% waterige oplossing en een reductie van 30% wanneer geladen met irinotecan.

COMPATIBILITEIT KATHETERS

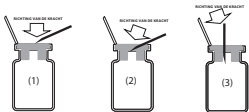
HepaSphere Microspheres kunnen worden geïnjecteerd met microkatheters met de volgende specificaties:

Droog (µm)	Benadering groottebereik gereconstitueerd product (µm)	Grootte-ID Katheter (mm)
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

INSTRUCTIES

HepaSphere Microspheres moeten worden gereconstitueerd met 100% NaCl 0,9% waterige oplossing of een niet-ionisch contrastmedium of een mengsel van 50% niet-ionisch contrastmedium en 50% NaCl 0,9% waterige oplossing indien deze worden gebruikt zonder toediening van doxorubicine HCl of irinotecan of als

- ze worden geladen met een doxorubicine HCl-oplossing of irinotecan-oplossing voordat de katheter wordt geplaatst.
- Selecteer de grootte van de HepaSphere Microspheres zorgvuldig al naar gelang de grootte van de doelbloedvaten bij het gewenste occlusieniveau in het vatenstelsel en de aard van de waterige oplossing. Zie de beschrijving van "ZWELGEDRAG".
 - Er kunnen zich HepaSphere Microspheres buiten het flesje bevinden. Het flesje moet daarom aseptisch worden gehanteerd, buiten het belangrijkste steriele veld.
 - Zorg ervoor dat de HepaSphere Microspheres compatibel zijn met de kathetermaat die u wilt gebruiken. Zie de bovenstaande tabel.
 - Inspecteer het pakket om te bevestigen dat het intact is. Verwijder het flesje uit het zakje. Het buitenoppervlak van het flesje is steriel.
 - Plaats de injectienaald als volgt om te voorkomen dat er gaten ontstaan in de rubber stop:
 1. Houd de naald zodanig dat de schuine kant naar boven wijst en plaats de punt diagonaal ten opzichte van de insteeklocatie. Druk de punt tegen het midden van de insteeklocatie.
 2. Oefen voorzichtig kracht uit op de naald in de richting die tegenovergesteld is aan de schuine van de naald om de naald zachtjes in de insteeklocatie te duwen tot de hielsectie van de naald niet meer zichtbaar is. Pas op dat u niet het naar boven gerichte oppervlak van de rubber kap wegschraapt met de hiel van de naaldpunt.
 3. Blijf voorzichtig kracht uitoefenen op de naald in de richting die tegenovergesteld is aan de schuine van de naald en steek de naald verticaal door de rubber kap.
 - 4. Onderzoek de oplossing na voorbereiding zorgvuldig om te zien of er geen rubber onzuiverheden in de oplossing zitten. Als de oplossing verontreinigd lijkt te zijn, dient u deze niet te gebruiken.



HEPASPHERE MICROSPHERES KUNNEN GEVULD MET DOXORUBICINE HCl OF IRINOTECAN OF ZONDER LADING WORDEN GEBRUIKT.

OPTIE 1: VOORBEREIDING VOOR EMBOLISATIE ZONDER MEDICATIE (NEUTRAAL)

Het gebruiksklaar maken duurt ongeveer 10 minuten wanneer de microsfeer niet met medicatie wordt geladen.

- Vul een injectiespuit van 10ml met 100% NaCl 0,9% waterige oplossing of niet-ionisch contrastmedium (of 50% NaCl 0,9% waterige oplossing en 50% contrastmedium). Sluit de spuit aan op een naald met een diameter van 20 gauge of groter.
- U zorgt voor een juiste reconstitutie van de HepaSphere Microspheres door het flesje horizontaal tussen uw vingertoppen te houden en het een aantal keren te rollen. Hierdoor wordt de droge inhoud van het flesje naar de zijwand gebracht.

Opmerking: Open alleen de openklapbare dop van het flesje. Verwijder in geen geval de krimpring of de stop.

- Plaats de naald van de injectiespuit zorgvuldig door de stop van het flesje. Blijf het flesje tussen uw vingertoppen heen en weer rollen en injecteer de volledige hoeveelheid (10ml) reconstitutiemedium in het flesje. Plaats het flesje dan verticaal en trek vervolgens voorzichtig de spuit terug, met naald en al.

Opmerking: Het flesje is hermetisch gesloten. Als er geen automatische aspiratie van de spuit in het flesje plaatsvindt, dient u voorzichtig handmatig lucht uit het flesje in de spuit te aspireren voordat u de reconstitutie vloeistof injecteert. U kunt de juiste aspiratie- en/of ontluchtingstechnieken, zoals goedgekeurd door de medische faciliteit, toepassen voor een makkelijkere injectie van reconstitutiemedium in het flesje. Als aspiratie van lucht uit het flesje wordt uitgevoerd alvorens tot reconstitutie over te gaan, dient u voorzichtig te zijn dat u geen sferen uit het flesje verwijdert.

- Zorg voor een homogene reconstitutie van de HepaSphere Microspheres door het flesje een paar keer te schudden zodat de vloeistof 5-10 keer met de stop in contact komt.
- Wacht minimaal 10 minuten om de HepaSphere Microspheres de kans te geven volledig te reconstitueren en

te zwellen.

- Gebruik een injectiespuit van 30 ml en een naald met een gauge van 20 of groter om de inhoud van het flesje te aspireren. Breng het flesje in een verticale positie, waarbij de onderkant van het flesje omhoog wijst. Trek de naald terug, zodat deze in de vloeistof is ondergedompeld maar niet door de stopper wordt verhuuld. aspireer de volledige inhoud van het flesje in de injectiespuit.

Opmerking: Als de lucht eerder uit het flesje is geaspireerd, kunt u de injectiespuit gebruiken om voorzichtig lucht te injecteren voordat u de inhoud van het flesje aspireert. Hierdoor krijgt u een makkelijker aspiratie van de inhoud van het flesje in de injectiespuit. Als niet de gehele inhoud is verwijderd, kunt u wat meer lucht inbrengen en het aspiratieproces herhalen. U kunt een extra hoeveelheid niet-ionische contrastvloeistof of NaCl 0,9% waterige oplossing in de injectiespuit toevoegen om een grotere verspreiding van de microsferen te bereiken.

Opmerking: HepaSphere Microspheres die zoals hiervoor beschreven zijn gereconstitueerd, kunnen na hydratatie worden gebruikt in aanwezigheid van chemotherapeutische middelen als cisplatine, epirubicine, doxorubicine HCl, fluorouracil, irinotecan en mitomycine. HepaSphere Microspheres zijn voor het toedienen van medicatie alleen geïndiceerd voor gebruik met doxorubicine HCl (zie onder Optie 2) of irinotecan (zie onder Optie 3).

- Als de microsferen zijn gereconstitueerd met 100% NaCl 0,9%, moet niet-ionisch contrastmedium worden toegevoegd in de spuit waarin de HepaSphere Microspheres zich bevinden, voor visualisatie onder fluoroscopie. Als een niet-ionisch contrastmedium is gebruikt om de microsferen te reconstitueren, kan er meer niet-ionisch contrastmedium worden toegevoegd.

OPTIE 2: VOORBEREIDING VOOR EMBOLISATIE GEVULD MET DOXORUBICINE HCl

WAARSCHUWING: Liposomale samenstellingen van doxorubicine HCl zijn niet geschikt voor gebruik in HepaSphere Microspheres. Over het algemeen duurt het laden van gelyofiliseerde doxorubicine HCl, opgelost in een NaCl 0,9%-oplossing, in HepaSphere

Microspheres één uur. Gebruik de HepaSphere Microspheres in geen geval voordat deze volledig gehydrateerd en gezwollen zijn. De laadkinetica van voor-opgeloste doxorubicine HCl kan variëren, afhankelijk van de concentratie en pH van de oplossing.

- Kies de juiste dosis doxorubicine HCl die u in de HepaSphere Microspheres wilt laden.

Opmerking: In elk flesje van 25 mg HepaSphere Microspheres kan een maximumdosis van doxorubicine 75mg HCl worden geladen. Los de gewenste dosis gelyofliseerd doxorubicine HCl op in 20 ml NaCl 0,9% oplossing voor injectie.

GBEBRIJK NOOIT PUUR WATER

Opmerking: De maximaal aanbevolen concentratie van doxorubicine HCl is 5mg/ml. Concentraties van doxorubicine HCl die hoger zijn dan 5mg/ml doen de viscositeit van de oplossing aanzienlijk toenemen, wat ervoor zorgt dat dit lastig te hanteren is met HepaSphere Microspheres.

- Aspireer de 20ml doxorubicine HCl-oplossing in twee afzonderlijke 30ml-sputen. Elke 30ml-sput dient 10ml doxorubicine HCl-oplossing te bevatten.
- Sluit een van de 30ml-sputen met de 10ml doxorubicine-oplossing aan op een naald met een diameter van 20 gauge of groter.
- U zorgt voor een juiste reconstitutie van de HepaSphere Microspheres door het flesje met de HepaSphere Microspheres horizontaal tussen uw vingertoppen te houden en het een aantal keren te rollen. Hierdoor wordt de droge inhoud van het flesje naar de zijwand gebracht.
- **Opmerking:** Open alleen de openklapbare dop van het flesje. Verwijder in geen geval de krimpring of de stop.
- Steek de naald van een van de 30ml-sputen die 10ml doxorubicine HCl bevatten voorzichtig door de stop van het flesje. Blijf het flesje tussen uw vingertoppen heen en weer rollen en injecteer de volledige inhoud van de spuit in het flesje.
- Plaats het flesje met de HepaSphere Microspheres in een verticale positie. Verwijder voorzichtig de spuit met daaraan de naald en laat het flesje 10 minuten staan zodat de sferen volledig gehydrateerd raken.
- Tijdens deze hydratatieperiode van 10 minuten dient u het flesje met de

HepaSphere Microspheres een aantal keren op en neer te schudden, zodat de vloeistof in contact komt met de grijze stop. Herhaal dit proces elke 2-3 minuten om zo een homogene reconstitutie van de HepaSphere Microspheres te bereiken.

Opmerking: Het flesje is hermetisch gesloten. Als er geen automatische aspiratie van de spuit in het flesje plaatsvindt, dient u voorzichtig handmatig lucht uit het flesje in de spuit te aspireren voordat u de reconstitutie vloeistof injecteert. U kunt de juiste aspiratie- en/of ontluuchtingstechnieken, zoals goedgekeurd door de medische faciliteit, toepassen voor een makkelijkere injectie van reconstitutiemediën in het flesje. Als aspiratie van lucht uit het flesje wordt uitgevoerd alvorens tot reconstitutie over te gaan, dient u voorzichtig te zijn dat u geen sferen uit het flesje verwijdert.

- Na de hydratatieperiode van 10 minuten dient u een naald van gauge 20 of groter aan de tweede 30ml-sput met de resterende 10ml doxorubicine HCl-oplossing te bevestigen. Steek ook deze in het flesje met de HepaSphere Microspheres. Aspireer de inhoud van het HepaSphere Microspheres-flesje in de 30ml-sput die de resterende 10 ml doxorubicine HCl-oplossing bevat. Breng het flesje in een verticale positie, waarbij de onderkant van het flesje omhoog wijst. Trek de naald terug, zodat deze in de vloeistof is ondergedompeld maar niet door de stopper wordt verhuuld. Aspireer de volledige inhoud van het flesje in de injectiesput.
- Voordat u de naald uit het flesje met de HepaSphere Microspheres haalt, dient u terwijl u de spuit verticaal houdt, voorzichtig aan de zuiger van de spuit te trekken zodat u resten oplossing verwijdert die zich mogelijk nog in de schacht van de naald bevinden.
- Vervang de naald door een spuitdop en schud de spuit heen en weer om de inhoud binnen de spuit te spreiden.
- Wacht minimaal 60 minuten om de HepaSphere Microspheres de kans te geven volledig te zwellen en de doxorubicine HCl te laden. Gedurende deze 60 minuten dient u de spuit elke 10-15 minuten te schudden, voor een optimale distributie van de stof in de sferen.
- Laat de spuit na 60 minuten staan, zodat de sferen tot rust komen en

decanteer het supernatans en verwijder dit conform de goedgekeurde normen van de faciliteit.

- Voeg minimaal 20ml niet-ionisch contrastmedium toe aan de 30ml-spuut met de met doxorubicine HCl geladen HepaSphere Microspheres. Een groter volume oplossing kan echter meer controle geven tijdens embolisatie. Schud de spuit 2 of 3 keer en wacht 5 minuten tot de oplossing homogeen is.
- Voordat u injecteert, dient u te controleren of de sferen in suspensie zijn. Zo niet, dan dient u de spuit een paar keer te schudden om de inhoud binnen de spuit te verspreiden.

OPTIE 3: VOORBEREIDING VOOR EMBOLISATIE GEVULD MET IRINOTECAN

HepaSphere Microspheres die met irinotecan zijn geladen, zijn alleen geschikt voor de maten 20-40µ, 30-60µ en 50-100µ.

Over het algemeen duurt het laden van irinotecan in HepaSphere Microspheres 30 minuten. Gebruik de HepaSphere Microspheres in geen geval voordat deze volledig gehydrateerd en gezwollen zijn.

- Kies de juiste dosis irinotecan-oplossing die u in de HepaSphere Microspheres wilt laden. In elk flesje van 25 mg HepaSphere Microspheres kan een maximumdosis van 100 mg irinotecan worden geladen. Irinotecan-oplossing is normaal gesproken beschikbaar in een concentratie van 20 mg/ml.
- Aspireer de irinotecan in een spuit die aan een naald is gekoppeld met een diameter van 20 gauge of groter.
- U zorgt voor een juiste reconstitutie van de HepaSphere Microspheres door het flesje met de HepaSphere Microspheres horizontaal tussen uw vingertoppen te houden en het een aantal keren te rollen. Hierdoor wordt de droge inhoud van het flesje naar de zijwand gebracht.

Opmerking: Open alleen de openklapbare dop van het flesje. Verwijder in geen geval de krimpring of de stop.

- Steek de naald van de spuit die de irinotecan-oplossing bevat voorzichtig door de stop van het flesje. Blijf het flesje tussen uw vingertoppen heen en weer rollen en injecteer de irinotecan-oplossing in het flesje.
- Plaats het flesje met de HepaSphere Microspheres in een verticale positie. Verwijder voorzichtig de spuit met daaraan de naald en laat het flesje

30 minuten staan zodat de sferen volledig gehydrateerd raken.

- Tijdens deze 30 minuten dient u het flesje met de HepaSphere Microspheres een aantal keren op en neer te schudden, zodat de vloeistof in contact komt met de grijze stop. Herhaal dit proces elke 2-3 minuten om zo een homogene reconstitutie van de HepaSphere Microspheres te bereiken.

Opmerking: Het flesje is hermetisch gesloten. Als er geen automatische aspiratie van de spuit in het flesje plaatsvindt, dient u voorzichtig handmatig lucht uit het flesje in de spuit te aspireren voordat u de reconstitutievloeistof injecteert. U kunt de juiste aspiratie-en/of ontluchtingstechnieken, zoals goedgekeurd door de medische faciliteit, toepassen voor een makkelijkere injectie van reconstitutiemediën in het flesje. Als aspiratie van lucht uit het flesje wordt uitgevoerd alvorens tot reconstitutie over te gaan, dient u voorzichtig te zijn dat u geen sferen uit het flesje verwijdert.

- Na de 30 minuten die nodig zijn voor hydratatie en laden, dient u een naald van 20 gauge of groter op een spuit van de juiste grootte te zetten en dient u deze in het flesje met de HepaSphere Microspheres te steken. Aspireer de inhoud van het flesje met de HepaSphere Microspheres in de spuit. Breng het flesje in een verticale positie, waarbij de onderkant van het flesje omhoog wijst. Trek de naald terug, zodat deze in de vloeistof is ondergedompeld maar niet door de stopper wordt verhuld. Aspireer de volledige inhoud van het flesje in de injectiespuit.
- Voordat u de naald uit het flesje met de HepaSphere Microspheres haalt, dient u terwijl u de spuit verticaal houdt, voorzichtig aan de zuiger van de spuit te trekken zodat u resten oplossing verwijdert die zich mogelijk nog in de schacht van de naald bevinden.
- Vervang de naald door een spuitdop en schud de spuit heen en weer om de inhoud binnen de spuit te spreiden.
- Voeg onmiddellijk voor gebruik een gelijk volume niet-ionisch contrastmedium toe aan de spuit die de met irinotecan geladen HepaSphere Microspheres bevat.
- Een groter volume niet-ionische contrastmedia kan leiden tot afgifte van de irinotecan in het supernatans.

- Schud de spuit 2 of 3 keer en wacht 5 minuten tot de oplossing homogeen is.
- Controleer alvorens te injecteren of de microsferen in suspensie zijn. Als dit niet het geval is, dient u de spuit heen en weer te schudden om de inhoud binnen de spuit te verspreiden.
- Het supernatans dient niet te worden verwijderd.

INSTRUCTIES VOOR TOEDIENING

- Gebruik beeldvorming met hoge resolutie om een zorgvuldige evaluatie uit te voeren van het bloedvatennetwerk dat aan de doellaesie verbonden is.

Opmerking: Het is belangrijk dat u bepaalt of er arterioveneuze shunts aanwezig zijn voordat u met de embolisatie begint.

- Gebruik standaardtechnieken om de toedieningskatheter in het doelvat te positioneren, met de tip van de katheter zo dicht mogelijk bij het embolisatiedoel.
- Gebruik een injectiespuit die niet groter is dan 3ml voor het toedienen van de met doxorubicine/irinotecan/neutraal geladen HepaSphere Microspheres. Wij raden aan een injectiespuit van 1ml te gebruiken.
- Aspireer het HepaSphere Microspheres-mengsel in de injectienaald.
- Er kunnen twee methoden voor embolische aliquot-sekwestratie worden gebruikt:

Optie 1: Sluit een 3-weg-plugkraan aan op de spuit met de met doxorubicine/irinotecan/neutraal geladen HepaSphere Microspheres en op de infusiemicrokatheter en gebruik een 1ml spuit voor injectie door de open poort van de plugkraan.

Optie 2: Seriële aliquots van de met doxorubicine/irinotecan/neutraal geladen HepaSphere Microspheres kunnen uit de spuit naar een 1ml-injectiespuit worden getrokken via een 3-weg-plugkraan die niet aan de infusiekatheter is bevestigd. De 1ml-spuit met elke aliquot kan onafhankelijk aan de infusie-microkatheter worden bevestigd en geïnjecteerd.

- Schud de spuit heen en weer om de homogene suspensie van het HepaSphere Microspheres-mengsel te behouden.
- Injecteer de aliquot van HepaSphere Microspheres onder voortdurende fluoroscopische begeleiding op een langzame, niet te krachtige, pulserende wijze over een periode van ongeveer

1 minuut per ml microsfeeroplossing. Injecteer altijd tijdens onbelemmerde doorstroom en houd in de gaten of er geen reflux optreedt.

Opmerking: Reflux van embolische sferen kan onmiddellijke ischemie veroorzaken in niet-bedoelde weefsels en vaten.

- Indien zich tijdens het toedienen van de met doxorubicine/irinotecan/neutraal geladen HepaSphere Microspheres stagnatie voordoet in de toevoerpedikel, dient u minimaal 5 minuten te wachten, waarna u een selectieve angiogram dient uit te voeren om het stoppen van anterograde doorstroom te verifiëren.
- Indien er geen stilval van de anterograde doorstroom heeft plaatsgevonden, dient u de infusie onder fluoroscopische begeleiding voort te zetten tot de gewenste devascularisatie is verkregen.
- Verwijder zodra de HepaSphere Microsphere-infusie voltooid is, de katheter, terwijl u behoedzame aspiratie handhaaft om te voorkomen dat u eventuele resterende HepaSphere Microspheres losmaakt die zich mogelijk nog in de lumen van de katheter bevinden. Voer de katheter na verwijdering af en gebruik deze niet opnieuw.
- Voer eventuele open flesjes of niet-gebruikte HepaSphere Microspheres af.

LET OP

Indien de katheter geblokkeerd raakt of tijdens de infusie significante weerstand wordt ondervonden, dient u niet te proberen de katheter met excessieve druk door te spoelen, aangezien er reflux van embolisch materiaal kan optreden met ongerichte embolisatie als gevolg. Verwijder de katheter terwijl u behoedzame aspiratie toepast en voer deze af.

CONSERVERING EN OPSLAG

HepaSphere Microspheres moeten worden opgeslagen op een droge, donkere plaats en in hun oorspronkelijke flesjes en verpakking. Gebruik ze vóór de op het etiket aangegeven datum.

Wanneer de reconstitutieprocedure voltooid is, dient u de HepaSphere Microspheres-oplossing bij een temperatuur van 2-8°C op te slaan en dien u deze - indien niet onmiddellijk gebruikt - binnen 24 uur te gebruiken. HepaSphere Microspheres kunnen niet meer worden

bewaard zodra een contrastmedium is toegevoegd.

Grootte van droge producten (µm)	Kleurcode (randen van etiketten)	Hoeveelheid microsferen (mg)	Meer informatie
20-40	Grijs	25 50	V 125 HS V 150 HS
30-60	Oranje	25 50	V 225 HS V 250 HS
50-100	Geel	25 50	V 325 HS V 350 HS
100-150	Blauw	25 50	V 525 HS V 550 HS
150-200	Rood	25 50	V 725 HS V 750 HS

INFORMATIE OP VERPAKKING

Symbool	Betekenis
	Fabrikant: naam en adres
	Uiterste gebruiksdatum: jaar-maand-dag
	Partijcode
	Catalogusnummer
	Niet opnieuw steriliseren
	Niet gebruiken als de verpakking beschadigd is
	Buiten bereik van zonlicht houden
	Droog houden
	Niet hergebruiken
	Let op: raadpleeg de begeleidende documentatie
	Niet-pyrogeen
	Gesteriliseerd met behulp van straling
	Logo EC-merk - Identificatie aangemelde instantie: 0459
	Grootte van droge microsferen / Grootte van gehydrateerde microsferen

Rapporteer alle ernstige of levensbedreigende nadelige effecten in verband met het gebruik van HepaSphere Microspheres aan de fabrikant van de microsferen.

BRUKSANVISNINGAR

AVSEDD ANVÄNDNING

HepaSphere™ Microspheres är indikerade för användning vid embolisering av blodkärl med eller utan försörjning av doxorubicin HCl för behandlingssyften eller preoperativa syften vid följande procedurer:

- Embolisering av hepatocellulär cancer.
- Embolisering av metastaser på levern.

HepaSphere Microspheres laddade med irinotekan är indikerade för användning vid:

- Embolisering av metastaserad kolorektalcancer (mCRC) på levern.

BESKRIVNING

HepaSphere Microspheres ingår i en familj med embolisera medel som är baserade på egenutvecklad teknik. De är avsedda för kontrollerad, inriktad embolisering. HepaSphere Microspheres kan laddas med doxorubicin HCl eller irinotekan och de kan släppa ut läkemedlet lokalt vid emboliseringsstället. HepaSphere Microspheres är biokompatibla, hydrofila, icke resorberbara, expanderbara och anpassningsbara mikrosfärer. HepaSphere Microspheres väller när de utsätts för vattenlösningar. De finns tillgängliga i ett antal olika storlekar.

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

ENHETSFÖRPACKNING

HepaSphere Microspheres 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 Microspheres per flaska som ska spås ut före användning.

KONTRAINDIKATIONER

- Patienter intoleranta mot vaskulär 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 kärlbanor som kan utsätta normala områden för risk under embolisering

- Arteriovenösa shuntar eller fistlar med en luminal diameter större än den valda storleken av HepaSphere Microspheres
- Vaskulärt motstånd perifert till matningsartärerna, vilket förhindrar passage av HepaSphere Microspheres 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 Microspheres måste väljas efter beaktande av det arteriovenösa angiografiska utseendet. Storleken på HepaSphere Microspheres 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 Microspheres kan ligga något utanför intervallet, så läkaren ska noggrant välja storleken på HepaSphere Microspheres enligt storleken på målkärlet vid önskad nivå av ocklusion 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, förlorad hörsel, förlorat luktsinne, förlamning och dödsfall.
- Patienten kan drabbas av svåra strålningsinducerade hudskador på grund av längre perioder av fluoroskopisk exponering, överviktig patient, vinklad projicering av röntgenstrålning och flera sessioner med bildregistrering eller radiografi. Se din vårdinrättnings regler 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 Microspheres FÅR INTE rekonstitueras med sterilt vatten för injektion. Rekonstitution med sterilt vatten leder till omfattande svällande som gör injektionen av HepaSphere Microspheres mycket svår eller omöjlig att utföra.
- Rekonstituera inte HepaSphere Microspheres med Lipiodol/Ethiodol.
- Var uppmärksam på tecken på felaktigt riktad embolisering. Under injektioner ska du noggrant övervaka patientens vitala tecken, inklusive SaO_2 (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 finns 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, varbildning och/eller allvarigare 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, t.ex. nervvävnad.

FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER

HepaSphere Microspheres får endast användas av läkare med utbildning i vaskulära emboliseringsingrepp. Mikrosfärernas 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 Microspheres.

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

Endast för användning på en patient – Innehållet levereras sterilt – förbjudet att återanvända, ombearbeta eller omsterilisera innehållet i en flaska som har öppnats. Återanvändning, ombearbetning eller omsterilisering kan äventyra enhetens strukturella säkerhet eller leda till att enheten slutar fungera, vilket kan orsaka patienten blir skadad, sjuk eller avlider. Återanvändning, ombearbetning eller omsterilisering kan också skapa en risk för kontamination av enheten och/eller orsaka patientinfektion eller korsinfektion, inklusive, men inte begränsat till, överföring av infektionssjukdomar från en patient till en annan. Kontamination av enheten kan leda till att patienten skadas, blir sjuk eller avlider. Alla ingrepp måste utföras enligt godkänd aseptisk teknik.

HepaSphere Microspheres FÅR INTE får inte användas i sitt ursprungliga, torra tillstånd. De måste rekonstitueras före användning. HepaSphere Microspheres sväller i vattenlösning. Hur mycket de sväller beror på vätskans jonkoncentration. Mikrosfärerna sväller till ungefär fyra gånger deras diameter i vattenlösning med 0,9 % natriumklorid och icke-joniskt kontrastmedel, jämfört med deras ursprungliga diameter i torrt tillstånd. Hur mycket de sväller när de laddas med doxorubicin HCl beror på mängden läkemedel som produkten laddas med. Lyofiliserad doxorubicin HCl måste rekonstitueras med en lösning med 0,9 % natriumklorid. HepaSphere Microspheres minskar i storlek med ungefär 20 % när de laddas med doxorubicin HCl, och med 30 % när de laddas med irinotekan, jämfört med storleken i ren vattenlösning med 0,9 % natriumklorid. HepaSphere Microspheres kan sammanpressas och kan enkelt injiceras genom mikrokatetrar. Injektion av HepaSphere Microspheres 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 Microspheres. 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 Microspheres 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.

MÖJLIGA 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 begränsat till, följande:

- Förlamning på grund av felaktigt riktad embolisering eller ischemiska skador från ödem i närliggande vävnad
- Önskat återflöde eller passage av HepaSphere Microspheres 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
- Ischemi på oönskat ställe, inklusive ischemisk stroke, ischemisk infarkt (inklusive myokardiell infarkt) och vävnadsnekros
- Ocklusion av kapillärbädd och vävnadsskador
- Vasospasm
- Rekanalisering
- Blindhet, förlorad hörsel och förlorat luktsinne
- Reaktion på främmande föremål som kräver medicinska ingrepp
- Infektion som kräver medicinska ingrepp
- Komplikationer kopplade till kateterisering (t.ex. hematoma vid ingångsstället, koagelbildning vid kateterspetsen och efterföljande

förskjutning samt nerv- och/eller cirkulationsskador som kan leda till benskadorna)

- Allergisk reaktion på läkemedel (t.ex. analgetika)
- Allergisk reaktion på icke-joniskt kontrastmedel eller emboliskt material
- Käril- eller lesionsruptur och blödning
- Dödsfall
- Post-emboliseringssyndrom (såsom illamående, kräkningar, smärta, feber)
- Mer information finns under avsnittet Varningar

SVÄLLANDE

HepaSphere Microspheres sväller vid rekonstitution med vattenlösning med 0,9 % natriumklorid och icke-joniskt kontrastmedel. När HepaSphere Microspheres hydratiseras i 100 % vattenlösning med 0,9 % natriumklorid eller icke-joniskt kontrastmedel, 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 Microspheres 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 Microspheres att ligga något utanför intervallet efter rekonstitution. Därför ska läkaren noggrant välja storleken på HepaSphere Microspheres enligt storleken på målkärlen vid önskad nivå av ocklusion i vaskulaturen och vattenlösningens beskaffenhet.

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

KATETERKOMPATIBILITET

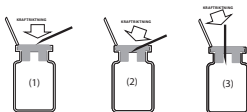
HepaSphere Microspheres kan injiceras med mikrokatetrar med följande specifikationer:

Torr produkt (µm)	Ungefärligt storleksintervall för rekonstituerad produkt (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

INSTRUKTIONER

HepaSphere Microspheres måste rekonstitueras med 100 % vattenlösning med 0,9 % natriumklorid eller icke-joniskt kontrastmedel, eller 50 % icke-joniskt kontrastmedel och 50 % vattenlösning med 0,9 % natriumklorid vid användning utan tillförsel av doxorubicin HCl eller irinotekan, eller laddas med doxorubicin HCl-lösning eller irinotekanlösning innan katetern positioneras.

- Välj noggrant storlek på HepaSphere Microspheres efter storleken på målkärlen vid önskad nivå av ocklusion i vaskulaturen och vattenlösningens beskaffenhet. Se informationen under "SVÄLLANDE".
 - HepaSphere Microspheres kan förekomma utanför flaskan. Därför måste flaskan hanteras aseptiskt utanför det sterila huvudfältet.
 - Säkerställ att HepaSphere Microspheres är kompatibla med avsedd storlek på katetern som ska användas. Se tabellen ovan.
 - Inspektera förpackningen för att bekräfta att den är intakt. Ta ut flaskan ur påsen. Flaskan yttre är steril.
 - För att förhindra penetrering av gummimembranet ska du föra in injektionskanylen på följande sätt:
1. Håll i kanylen så att avfasningen är riktad uppåt och positionera spetsen diagonalt med insättningsstället. Tryck spetsen mot mitten av insättningsstället.
 2. 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.
 3. Fortsätt trycka försiktigt på kanylen i motsatt riktning av avfasningen och för långsamt in kanylen vertikalt genom gummilocket.



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

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

ALTERNATIV 1: PREPARATION FÖR EMBOLISERING UTAN LÄKEMEDEL (BLINDPREPARAT)

Den ungefärliga rekonstitutionstiden vid användning utan laddning av läkemedel är 10 min.

- Fyll en 10 ml-spruta med 100 % vattenlösning med 0,9 % natriumklorid eller icke-joniskt kontrastmedel (eller 50 % vattenlösning med 0,9 % natriumklorid och 50 % kontrastmedel). Anslut sprutan till en kanyl med en diameter på 20 gauge eller större.
 - För att säkerställa korrekt rekonstitution av HepaSphere Microspheres 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 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 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

Microspheres ska du skaka 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 Microspheres 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.

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 Microspheres 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 Microspheres endast indikerat för användning med doxorubicin HCl (se Alternativ 2 nedan) eller irinotekan (se Alternativ 3 nedan).

- Om mikrosfärerna har rekonstituerats med 100 % lösning med 0,9 % natriumklorid måste icke-joniskt kontrastmedel tillsättas i sprutan som innehåller HepaSphere Microspheres för visualisering under genomlysning. Om icke-joniskt kontrastmedel användes för att rekonstituera mikrosfärerna kan ytterligare icke-joniskt kontrastmedel tillsättas.

ALTERNATIV 2: FÖRBEREDELSE FÖR EMBOLISERING LADDAD MED DOXORUBICIN HCl

VARNING: Liposomala formuleringar med doxorubicin HCl lämpar sig inte för laddning i HepaSphere Microspheres.

Som en allmän riktlinje tar det en timme att ladda lyofiliserad doxorubicin HCl som solubiliseras i en lösning med

0,9 % natriumklorid i HepaSphere Microspheres. HepaSphere Microspheres 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 Microspheres med.

Obs! En maximal dos av 75 mg doxorubicin HCl kan laddas i varje flaskas med 25 mg HepaSphere Microspheres. 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 Microspheres.

- 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 Microspheres ska du ta tag i flaskan med HepaSphere Microspheres 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. Försätt rulla flaskan mellan fingerspetsarna och injicera hela mängden med 10 ml doxorubicin HCl-lösning i flaskan.
- Placera flaskan med HepaSphere Microspheres 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 Microspheres 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 Microspheres.

Obs! Flaskan är hermetiskt sluten. Om aspiration från sprutan till flaskan inte sker automatiskt ska du försiktigt aspirera luft 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 Microspheres. Aspirera innehåller i flaskan med HepaSphere Microspheres i en 30 ml-spruta som innehåller de återstående 10 ml med doxorubicin HCl-lösning. Roterar 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 Microspheres ska du hålla sprutan vertikalt och försiktigt dra sprutans kolv nedåt för att ta bort eventuell lösning som kan finnas i nålnavet.
- Byt ut kanylen mot sprutans skyddslock och skaka sprutan upp och ned upprepade gånger så att innehåll i sprutan blandas.
- Vänta minst 60 minuter för att låta HepaSphere Microspheres expandera helt så att doxorubicin HCl laddas. Under de 60 minuterna ska sprutan skakas var 10–15 minuter för att optimera fördelningen 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 Microspheres, även om större volym med lösning kan ge bättre kontroll under embolisering. Skaka på sprutan 2 eller 3 gånger och vänta 5

minuter tills lösningen är homogen.

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

ALTERNATIV 3: FÖRBEREDELSE FÖR EMBOLISERING LADDAD MED IRINOTEKAN

HepaSphere Microspheres laddade med irinotekan kan endast användas i storlekarna 20–40 µ, 30–60 µ och 50–100 µ.

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

- Välj lämplig dos av irinotekanlösning att ladda HepaSphere Microspheres med. En maximal dos av 100 mg irinotekan kan laddas i varje flaska med 25 mg HepaSphere Microspheres. Irinotekanlösning finns vanligtvis tillgänglig i en koncentration på 20 mg/ml.
- Aspirera irinotekanen i en spruta ansluten till en kanyl med en diameter på 20 gauge eller större.
- För att säkerställa korrekt rekonstitution av HepaSphere Microspheres ska du ta tag i flaskan med HepaSphere Microspheres 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. Fortsätta rulla flaskan mellan fingerspetsarna och injicera irinotekanlösningen i flaskan.
- Placera flaskan med HepaSphere Microspheres vertikalt. Ta försiktigt bort flaskan med nålen monterad och låt flaskan stå i 30 minuter så att sfärerna hydratiseras ordentligt.
- Under dessa 30 minuter ska du skaka flaskan med HepaSphere Microspheres 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 Microspheres.

Obs! Flaskan är hermetiskt sluten. Om aspiration från sprutan till flaskan inte sker automatiskt ska du försiktigt aspirera luft 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 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 Microspheres. Aspirera innehållet i flaskan med HepaSphere Microspheres 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 Microspheres ska du hålla sprutan vertikalt och försiktigt dra sprutans kolv nedåt för att ta bort eventuell lösning som kan finnas i nålnavet.
- Byt ut kanylen med ett sprutskyddslock och skaka sprutan fram och tillbaka för att blanda innehållet i sprutan.
- Tillsätt en lika stor volym med icke-joniskt kontrastmedel i sprutan som innehåller irinotekan laddad med HepaSphere Microspheres direkt före användning.
- Större volym av icke-joniskt kontrastmedel kan leda till att irinotekan frigörs i supernatanten.
- Skaka 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 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 målkärlet och kateterspetsen så nära emboliseringsmålet som möjligt.
- Använd en injektionskanyl som inte är större än 3 ml för tillförsel av doxorubicin/irinotekan/blindpreparat laddad med HepaSphere Microspheres. Användning av en 1 ml-injektionsspruta rekommenderas.
- Aspirera HepaSphere Microspheres-blandningen i injektionssprutan.
- Två metoder för sekvestering av embolisk alikvot för injektion kan användas:
Alternativ 1: Anslut en trevägskran på sprutan som innehåller HepaSphere Microspheres laddade med doxorubicin/irinotekan/blindpreparat och infusionsmikrokatetern och använd en 1 ml-spruta för injektion genom trevägskranens öppna port.
Alternativ 2: Seriella alikvoter av HepaSphere Microspheres laddade med doxorubicin/irinotekan/blindpreparat 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 sprutan fram och tillbaka för att bibehålla homogen suspension av HepaSphere Microspheres-blandningen.
- Under vägledning med genomlysning injicerar du alikvoten med HepaSphere Microspheres 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 tillförselpedikeln uppstår vid tillförsel av doxorubicin/irinotekan/blindpreparat laddad med HepaSphere Microspheres 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 genomlysning till önskad devaskularisering har erhållits.
- Efter att infusionen av HepaSphere Microsphere är slutförd ska du ta bort katetern samtidigt som du bibehåller

försiktigt aspiration för att undvika förskjutning av eventuella HepaSphere Microspheres som kan finnas kvar i kateterlumen. Kassera katetern efter borttagning och återanvänd den inte.

- Kassera alla öppna flaskor eller oanvända HepaSphere Microspheres.

VARNING

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.

KONSERVERING OCH FÖRVARING

HepaSphere Microspheres måste förvaras på en torr och mörk plats i sina ursprungliga flaskor och förpackningar. Använd före datumet som står angivet på märkningen.

När rekonstitutionsproceduren är slutför ska du förvara lösningen med HepaSphere Microspheres i förhållanden med 2–8 °C och använd dem inom 24 timmar, OM de inte används direkt. Förvara inte HepaSphere Microspheres efter att kontrastmedlet har tillsatts.

Storlek på torra produkter (µm)	Färgkod (etikettgränser)	Mängd 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

INFORMATION PÅ FÖRPACKNINGEN

Symbol	Beteckning
	Tillverkare: Namn och adress
	Förbrukningsdatum: år-månad-dag
	Satsnummer
	Katalognummer
	Får ej omsteriliseras
	Använd ej om förpackning har skadats.
	Utsätt inte för solljus
	Ska hållas torr
	Får ej återanvändas
	Försiktighet: Konsultera medföljande dokument.
	Icke-pyrogen
	Steriliserad med irradiation
	CE-märke – Identifiering av allmänt organ: 0459
	Storlek på torra mikrosfärer/storlek på hydratiserade mikrosfärer

Alla allvarliga eller livshotande biverkningar eller dödsfall kopplade till användningen av HepaSphere Microspheres ska rapporteras till tillverkaren.

BRUGSANVISNING

TILSIGTET ANVENDELSE

HepaSphere™ mikrosfærer er indiceret til embolisering af blodkar med eller uden tilførsel af doxorubicin HCl til terapeutiske eller præoperative formål i forbindelse med følgende indgreb:

- Embolisering af carcinoma hepatocellulare
- Embolisering af levermetastaser.

Irinotecan-belastede HepaSphere mikrosfærer er indiceret til:

- Embolisering af metastatisk kolorektalkræft (mCRC) i leveren.

BESKRIVELSE

HepaSphere mikrosfærer er en del af en familie af emboliske midler, som er baseret på beskyttede teknologier. De er designet til kontrolleret, målrettet embolisering. HepaSphere mikrosfærene kan belastes med doxorubicin HCl eller irinotecan og er i stand til at frigive lægemidlet lokalt ved emboliseringsstedet. HepaSphere mikrosfærer er biokompatible, hydrofile, ikke-resorberbare, ekspanderbare og konforme mikrosfærer. HepaSphere mikrosfærer svulmer op ved udsættelse for vandopløsninger. De fås i en række forskellige størrelser.

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

EMBALLAGE

HepaSphere mikrosfærer er indeholdt i et sterilt 10 ml hætteglas med en bølgeprofileret hætte emballeret i en forseglet pose.

Indhold: 25 mg eller 50 mg tørre HepaSphere mikrosfærer pr. hætteglas, der skal rekonstitueres før brug.

KONTRAINDIKATIONER

- Patienter, som er intolerante over for vaskulære okklusionsindgreb
- Vaskulær anatomi eller blodgennemstrømning hindrer korrekt kateterplacering eller embolisk injektion
- Tilstedeværelse af eller mistanke om vasospasme
- Tilstedeværelse af eller sandsynlighed for blødning
- Tilstedeværelse af alvorlig aterosklerotisk sygdom
- Tilstedeværelse af vas collaterale-baner, som potentielt er til fare for normale områder under embolisering
- Højstrøms arteriovenøs shunt eller fistel med luminal diameter, som er større end den valgte størrelse

- Karmodstand perifert i forhold til forsyningsarterier, der forhindrer passage af HepaSphere mikrosfærer ind i læsionen
- Må ikke anvendes i lunge- eller koronarvaskulaturen og centralnervesystemvaskulaturen
- Kendt overfølsomhed over for polyvinylalkohol-co-natriumacrylat.

ADVARSLER

- HepaSphere mikrosfærernes størrelse skal vælges baseret på evaluering af det angiografiske billede af den arteriovenøse vaskulatur. HepaSphere mikrosfærernes størrelse bør vælges til både at være passende for størrelsen af karret, der forsyner emboliseringsstedet, og for at forhindre passage fra arterie til vene.
- Nogle af HepaSphere mikrosfærene kan være lidt uden for området, så lægen skal være sikker på at vælge størrelsen af HepaSphere mikrosfærer omhyggeligt baseret på størrelsen af karrene i målområdet på det ønskede okklusionsniveau i vaskulaturen, og baseret på evaluering af det angiografiske billede af den arteriovenøse vaskulatur.
- På grund af de betydelige komplikationer som følge af ikke-målrettet embolisering, bør der udvises ekstrem forsigtighed i forbindelse med eventuelle indgreb, der omfatter ekstrakranial cirkulation, som omfatter hoved og hals, og lægen bør nøje overveje de mulige fordele ved at bruge embolisering i forhold til indgrebs risici og mulige 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, vinklet røntgenstråling og flere billedoptagelser eller røntgenbilleder. Der henvises til hospitalets kliniske protokol for at sikre, at en korrekt stråledosis anvendes for hver specifik type indgreb, der udføres.
- Forekomsten af strålingsskader på patienten kan være forsinket. Patienter bør rådgives om potentielle strålingsskader, hvad man skal kigge efter, og hvem man skal kontakte, hvis der opstår symptomer.
- HepaSphere mikrosfærer MÅ IKKE rekonstitueres i sterilt vand til injektion. Rekonstitution i sterilt vand resulterer i omfattende hævelser, der gør injektionen af HepaSphere mikrosfærer meget vanskeligt eller kan forhindre injektion.

- HepaSphere mikrosfærer må ikke rekonstitueres med Lipiodol/Ethiodol.
- Vær særlig opmærksom på tegn på ikke-målrettet embolisering. Under injektion skal du omhyggeligt monitorere patientens puls, åndedræt, temperatur og blodtryk for SaO_2 (f.eks. hypoxi, forandringer i centralnervesystemet). Overvej afslutning af indgrebet, at undersøge for mulig anlæggelse af shunt, eller at øge mikrosfærernes størrelse, hvis eventuelle tegn på ikke-målrettet embolisering opstår, eller patientens symptomer forværres.
- Overvej at bruge større mikrosfærer, hvis angiografisk bevis for embolisering ikke kan påvises hurtigt under injektion af mikrosfærerne.

Advarsler om brug af små mikrosfærer:

- Overvej nøje påtænkt brug af emboliske midler, der er mindre i diameter end dit billedudstyrs opløsningsevne. Tilstedeværelsen af arteriovenøse anastomoser, kargrene, der fører bort fra målområdet eller opdukkende kar, som ikke er tydelige før embolisering, kan føre til ikke-målrettet embolisering og alvorlige komplikationer.
- Mikrosfærer, som er mindre end 100 mikron, er mere tilbøjelige til at lukke for cirkulation til distalt væv. Brug af mikrosfærer i mindre størrelser medfører større risiko for iskæmisk beskadigelse, og der skal tages hensyn til konsekvenserne af en sådan beskadigelse før embolisering. De potentielle konsekvenser omfatter hævelser, nekrose, lammelse, bylder og/eller mere alvorligt post-emboliseringssyndrom.
- Post-emboliseringshævelser kan resultere i iskæmi i tilstødende væv i målområdet. Der skal udvises varsomhed for at undgå iskæmi i intolerant, ikke-målrettet væv såsom nervevæv.

FORHOLDSREGLER

HepaSphere mikrosfærer må kun anvendes af læger uddannet i vaskulære emboliseringsindgreb. Størrelsen og antallet af mikrosfærer skal udvælges omhyggeligt i henhold til den læsion, der skal behandles, og den potentielle tilstedeværelse af shunt. Kun lægen kan bestemme det mest passende tidspunkt til at stoppe injektionen af HepaSphere mikrosfærer.

Må ikke anvendes, hvis hætteglasset, hættens eller posens synes beskadiget.

Kun til brug på en enkelt patient -

Indholdet leveres sterilt - Du må aldrig genbruge, genbehandle eller resterilisere indholdet af et hætteglas, der har været åbnet. Genbrug, genbehandling eller resterilisering kan kompromittere anordningens strukturelle integritet og/eller medføre funktionsfejl, som kan resultere i patientskade, -sygdom eller -død. Genbrug, genbehandling eller resterilisering kan også medføre risiko for kontaminering af anordningen og/eller forårsage infektion eller krydsinfektion hos patienten, herunder, men ikke begrænset til, overførsel af smitsomme sygdomme fra patient til patient. Kontaminering af anordningen kan medføre patientskade, -sygdom eller -død. Alle indgreb skal udføres i henhold til den accepterede aseptiske teknik.

HepaSphere mikrosfærer MÅ IKKE anvendes i deres oprindelige tørtilstand.

De skal rekonstitueres før brug. HepaSphere mikrosfærer svulmer op i vandopløsning. Omfanget af opsvulmning afhænger af opløsningens ionkoncentration. Mikrosfærerne svulmer op til ca. fire gange deres diameter i 0,9 % NaCl vandopløsning og ikke-ionisk kontrastmiddel, sammenlignet med deres oprindelige tørdiameter. Omfanget af opsvulmning ved belastning med doxorubicin HCl afhænger af mængden af lægemiddel, som produktet er belastet med. Frysetørret doxorubicin HCl skal rekonstitueres i NaCl 0,9 % opløsning. HepaSphere mikrosfærer gennemgår en størrelsesreduktion på omkring 20 % ved belastning med doxorubicin HCl, og 30 % ved belastning med irinotecan, sammenlignet med størrelsen i en ren NaCl 0,9 % vandopløsning. HepaSphere mikrosfærer er komprimerbare og kan let injiceres gennem mikrokatter. Injektion af HepaSphere mikrosfærer, før de er fuldstændigt udvidede, kan dog resultere i, at det tilsigtede emboliseringssted ikke nås, hvilket kan forårsage 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 forøge opløsningens viskositet væsentligt 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 sundhedsplejen for patienter med følgende sygdomme før indgrebet:

- Hæmoragisk diatese eller hyperkoagulativ tilstand
- Immunkompromittering.

Bemærk: Hvis du belaster HepaSphere mikrosfærer med doxorubicin HCl eller irinotecan, henvises der til det relevante lægemiddels brugsanvisning for information om kontraindikationer, advarsler, forholdsregler, mulige komplikationer, dosering og patientbehandling før brug.

MULIGE KOMPLIKATIONER

Vaskulær embolisering er et høj-risiko-indgreb. Komplikationer kan opstå når som helst under eller efter indgrebet, og kan omfatte, men er ikke begrænset til, følgende:

- Lammelse som følge af ikke-måltrettet embolisering eller iskæmisk beskadigelse på grund af ødem i tilstødende væv
- Uønsket tilbageløb eller passage af HepaSphere mikrosfærer til normale arterier beliggende ved siden af mållæsionen eller igennem læsionen til andre arterier eller arteriebaner, såsom arteria carotis interna eller lunge- og koronarvaskulaturen
- Lungeemboli på grund af arteriovenøs shunt
- Iskæmi på et uønsket sted, herunder iskæmisk slagtilfælde, iskæmisk infarkt (herunder myokardieinfarkt), og vævsnekrose
- Okklusion af og vævsskader i kapillærbane
- Vasospasme
- Rekanalisering
- Blindhed, høretab og tab af lugtesans
- Fremmedlegemereaktioner, som nødvendiggør indgreb
- Infektion, som nødvendiggør indgreb
- Komplikationer relateret til kateterisation (f.eks. hæmatom på indgrebsstedet, koageldannelse ved spidsen af katetret og efterfølgende løsrivning, og nerve- og/eller kredsløbsforstyrrelsesskader, der kan resultere i benskade)
- Overfølsomhedsreaktion over for lægemidler (f.eks. analgetika)
- Overfølsomhedsreaktion over for ikke-ioniske kontrastmidler eller embolisk materiale
- Kar- eller læsionsbrud og blødning

- Død
- Post-emboliseringssyndrom (såsom kvalme, opkastning, smerter, feber)
- Yderligere oplysninger findes i afsnittet Advarsler

OPSVULMNINGSEVNE

HepaSphere mikrosfærer svulmer op under rekonstitution i NaCl 0,9 % vandopløsning og ikke-ionisk kontrastmiddel. Når de hydreres i 100 % NaCl 0,9 % vandopløsning eller ikke-ionisk kontrastmiddel eller 50 % ikke-ionisk kontrastmiddel og 50 % NaCl 0,9 % vandopløsning, vil HepaSphere mikrosfærene svulme op til ca. 4 gange deres oprindelige tørdiameter på ca. 10 minutter. For eksempel vil HepaSphere mikrosfærer med en diameter på ca. 50-100 mikron i deres tørtilstand udvides til ca. 200-400 mikron under rekonstitution, som anbefalet nedenfor. På grund af opsvulmningsprocessens iboende foranderlighed, vil nogle af HepaSphere mikrosfærene være lidt uden for dette område efter rekonstitution, så lægen skal være sikker på at vælge størrelsen af HepaSphere mikrosfærer omhyggeligt baseret på størrelsen af karrene i målområdet på det ønskede okklusionsniveau i vaskulaturen og vandopløsningens beskaffenhed.

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 opløsning for irinotecan. Omfanget af opsvulmning ved belastning med doxorubicin HCl afhænger af mængden af lægemiddel, som produktet er belastet med. HepaSphere mikrosfærer gennemgår en størrelsesreduktion på omkring 20 % ved belastning med doxorubicin HCl i forhold til størrelsen i ren NaCl 0,9 % vandopløsning, og ca. 30 % ved belastning med irinotecan.

KATETERKOMPATIBILITET

HepaSphere mikrosfærer kan injiceres med mikrokatetre med følgende specifikationer:

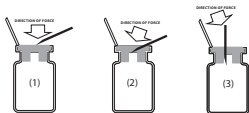
Tør (µm)	Rekonstitueret størrelsesområde (µm) (ca.)	Kateter-ID (in.)
20-40	80-160	≥0,020
30-60	120-240	≥0,021
50-100	200-400	≥0,021
100-150	400-600	≥0,024
150-200	600-800	≥0,027

VEJLEDNING

HepaSphere mikrosfærer skal rekonstitueres med 100 % NaCl 0,9 % vandopløsning eller ikke-ionisk kontrastmiddel, eller 50 % ikke-ionisk kontrastmiddel og 50 % NaCl 0,9 % vandopløsning ved brug uden tilførsel af doxorubicin HCl eller irinotecan, eller belastet med doxorubicin HCl-opløsning eller irinotecan-opløsning før placering af katetret.

- Du skal omhyggeligt udvælge størrelsen af HepaSphere mikrosfærer baseret på størrelsen af karrene i målområdet på det ønskede okklusionsniveau i vaskulaturen og vandopløsningens beskaffenhed. Se beskrivelsen i afsnittet "OPSVULMNINGSEVNE".
- HepaSphere mikrosfærer kan være til stede uden for hætteglasset. Derfor skal hætteglasset håndteres aseptisk på afstand af det sterile felt.
- Kontrollér foreneligheden mellem HepaSphere mikrosfærene og katetret i den tilsigtede størrelse. Se tabellen ovenfor.
- Undersøg emballagen for at bekræfte, at den er intakt. Fjern hætteglasset fra posen. Hætteglassets yvendige overflade er steril.
- For at forhindre udkerning af gummiproppen, skal du indsætte kanylen som følger:

1. Hold nålen, så affasningen vender opad, og positionér spidsen diagonalt i forhold til indsættelsesstedet. Tryk spidsen mod midten af indsættelsesstedet.
2. Skub forsigtigt nålen i den modsatte retning af affasningen for at indføre nålen nænsomt i indsættelsesstedet, indtil nålens hælsektion ikke længere er synlig. Pas på ikke at skrabe den øverste overflade af gummihætten med nålspidsens hæl.
3. Fortsæt med at skubbe nålen i den modsatte retning, og indsæt langsomt nålen lodret igennem gummihætten.



4. Efter forberedelse skal du undersøge opløsningen nøje for at afgøre, om der er nogen tilstedeværende gummiurenheder. Hvis opløsningen er forurenset, må den ikke tages i brug.

HEPASPHERE MIKROSFÆRER KAN BRUGES MED ELLER UDEN BELASTNING AF DOXORUBICIN HCl ELLER IRINOTECAN.

MULIGHED 1: FORBEREDELSE TIL EMBOLISERING UDEN LÆGEMIDDEL (NEUTRAL)

Den omtrentlige rekonstitutionstid ved brug uden belastning af et lægemiddel er 10 min.

- Fyld en 10 ml sprøjte med 100 % NaCl 0,9 % vandopløsning eller ikke-ionisk kontrastmiddel (eller 50 % NaCl 0,9 % vandopløsning og 50 % kontrastmiddel). Forbind sprøjten med en nål på 20 gauge i diameter eller større.
- For at sikre korrekt rekonstitution af HepaSphere mikrosfærer, skal du tage fat i hætteglasset horisontalt med fingerspidserne og rulle hætteglasset flere gange. Dette vil overføre hætteglassets tørrindhold til sidevæggen.

Bemærk: Åbn kun vippehætten, fjern ikke krympeskiven eller proppen fra hætteglasset.

- Indsæt forsigtigt sprøjtekanylen igennem proppen på hætteglasset. Fortsæt med at rulle hætteglasset frem og tilbage med fingerspidserne, injicér den fulde mængde (10 ml) af rekonstitutionsmidlet i hætteglasset, og placér derefter hætteglasset lodret og fjern sprøjten forsigtigt med nålen påsat.

Bemærk: Hætteglasset er hermetisk lukket.

Hvis aspiration fra sprøjten til hætteglasset ikke sker automatisk, skal du aspirere luft fra hætteglasset til sprøjten manuelt, før injektion af rekonstitutionsvæsken. Korrekte aspirations- og/eller udluftningsteknikker, som er godkendt af hospitalet, kan anvendes til at lette injektion af rekonstitutionsmidlet i hætteglasset. Hvis aspiration af luft fra hætteglasset udføres før rekonstitution, skal du udvise forsigtighed for ikke at fjerne sfærene fra hætteglasset.

- For at sikre en homogen rekonstitution af HepaSphere mikrosfærer, skal du omryste hætteglasset op og ned, så væsken kommer i kontakt med proppen 5-10 gange.
- Vent mindst 10 minutter for at tillade rekonstitution og fuldstændig udvidelse af HepaSphere mikrosfærene.
- Anvend en 30 ml sprøjte og 20 gauge eller større nål til at aspirere hætteglassets indhold. Vend hætteglasset lodret med bunden af hætteglasset opad. Træk nålen tilbage, så den er nedsænket i væsken, men ikke okkluderet af proppen. Aspirér hele hætteglassets indhold i sprøjten.

Bemærk: Hvis luften er blevet aspireret fra hætteglasset tidligere, vil forsigtig injektion af luft ved hjælp af sprøjten før aspiration af hætteglassets indhold sikre en lettere aspiration af hætteglassets indhold i sprøjten. Hvis alt indholdet ikke aspireres, skal du tilføje en ekstra mængde luft og gentage aspirationsprocessen. Det er muligt at tilføje en ekstra mængde ikke-ionisk kontrastmiddel eller NaCl 0,9 % vandopløsning i sprøjten for at få en større spredning af mikrosfæerne.

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 lægemiddeltilførsel er HepaSphere mikrosfærer kun indiceret til brug sammen med doxorubicin HCl (se Mulighed 2 nedenfor) eller irinotecan (se Mulighed 3 nedenfor).

- Hvis mikrosfæerne blev rekonstitueret ved brug af 100 % NaCl 0,9 %, skal ikke-ionisk kontrastmiddel tilsættes i sprøjten med HepaSphere mikrosfærer med henblik på fluoroskopisk visualisering. Hvis ikke-ionisk kontrastmiddel er blevet anvendt til at rekonstituere mikrosfæerne, kan der tilsættes yderligere ikke-ionisk kontrastmiddel.

MULIGHED 2: FORBEREDELSE TIL EMBOLISERING BELASTET MED DOXORUBICIN HCl

ADVARSEL: Liposomale formuleringer af doxorubicin HCl er ikke egnede til belastning i HepaSphere mikrosfærer.

Som en generel retningslinje vil belastning af frysetørret doxorubicin HCl i NaCl 0,9 % opløsning i HepaSphere mikrosfærer tage en time. HepaSphere mikrosfæerne bør ikke anvendes, før de er fuldstændigt hydrerede og udvidede. Belastningskinetikken i prae-opløst doxorubicin HCl kan variere afhængigt af opløsningens koncentration og pH-værdi.

- Vælg den passende dosis doxorubicin HCl til belastning i HepaSphere mikrosfæerne.

Bemærk: En maksimal dosis af doxorubicin HCl på 75 mg kan tilføres i hvert hætteglas med 25 mg HepaSphere mikrosfærer. Fortynd 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 forøge opløsningens viskositet væsentligt og gøre den vanskelig at håndtere med HepaSphere mikrosfærer.

- Aspirér 20 ml doxorubicin HCl-opløsning i to separate 30 ml sprøjter. Hver 30 ml sprøjte skal indeholde 10 ml doxorubicin HCl-opløsning.
- Slut den ene af 30 ml-sprøjterne med 10 ml doxorubicin HCl-opløsning til en nål på 20 gauge i diameter eller større.
- For at sikre korrekt rekonstitution af HepaSphere mikrosfæerne, skal du tage fat i hætteglasset med HepaSphere mikrosfærer placeret vandret, og rulle det frem og tilbage flere gange med fingerspidserne. Dette vil overføre hætteglassets tørrindhold til sidevæggen.
- Bemærk: Åbn kun vippehætten, fjern ikke krympeskiven eller proppen fra hætteglasset.
- Indsæt forsigtigt nålen i en af 30 ml-sprøjterne med 10 ml doxorubicin HCl-opløsning igennem proppen på hætteglasset. Fortsæt med at rulle hætteglasset frem og tilbage med fingerspidserne, og injicér derefter hele 10 ml doxorubicin HCl-opløsningen i hætteglasset.
- Placer hætteglasset med HepaSphere mikrosfærer lodret. Fjern forsigtigt sprøjten med nålen påsat, og lad hætteglasset stå i 10 minutter for hydrere mikrosfæerne fuldstændigt.
- I løbet af perioden på 10 minutter skal du omryste hætteglasset med HepaSphere mikrosfærer flere gange, så væsken kommer i kontakt med den grå prop. Gentag denne fremgangsmåde hver 2-3 minutter for at sikre en homogen rekonstitution af HepaSphere mikrosfæerne.

Bemærk: Hætteglasset er hermetisk lukket. Hvis aspiration fra sprøjten til hætteglasset ikke sker automatisk, skal du aspirere luft fra hætteglasset til sprøjten manuelt, før injektion af rekonstitutionsvæsken. Korrekte aspirations- og/eller udluftningsteknikker, som er godkendt af hospitalet, kan anvendes til at lette injektion af rekonstitutionsmidlet i hætteglasset. Hvis aspiration af luft fra hætteglasset udføres før rekonstitution, skal du udvise forsigtighed for ikke at fjerne sfæerne fra hætteglasset.

- Efter hydreringsperioden på 10 minutter skal du forbinde en 20 gauge eller større nål med den anden 30 ml-sprøjte med den resterende 10 ml doxorubicin HCl-opløsning og indsætte den i hætteglasset med HepaSphere

- mikrosfærer. Aspirér hætteglassets indhold af HepaSphere mikrosfærer i 30 ml-sprøjten med de resterende 10 ml doxorubicin HCl-opløsning. Vend hætteglasset lodret med bunden af hætteglasset opad. Træk nålen tilbage, så den er nedsænket i væsken, men ikke okkluderet af proppen. Aspirér hele hætteglassets indhold i sprøjten.
- Før du fjerner nålen fra hætteglasset med HepaSphere mikrosfærer, skal du forsigtigt trykke sprøjtestemplet nedad for at fjerne eventuel resterende opløsning i nålen, mens du holder sprøjten lodret.
 - Udskift nålen med en sprøjtehætte, og omryst sprøjten for at fordele indholdet inde i sprøjten.
 - Vent mindst 60 minutter for at tillade fuldstændig udvidelse af HepaSphere mikrosfærene, hvorefter doxorubicin HCl kan tilføres. I løbet af de 60 minutter bør sprøjten omrystes hver 10-15 minutter for at optimere lægemidlets fordeling i sfærene.
 - Efter 60 minutter skal du lade sprøjten stå, så sfærene kan falde til ro og udskille al supernatant, og bortskaf den derefter i henhold til hospitalets godkendte standarder.
 - Tilsæt mindst 20 ml ikke-ionisk kontrastmiddel i 30 ml-sprøjten med doxorubicin HCl-belastede HepaSphere mikrosfærer; en større opløsningsmængde kan dog give bedre kontrol under embolisering. Omryst sprøjten 2 eller 3 gange, og vent 5 minutter, indtil opløsningen er homogen.
 - Før injektion skal du kontrollere, at sfærene er opslæmmede, og hvis ikke, skal sprøjten omrystes for at fordele indholdet i sprøjten.

MULIGHED 3: FORBEREDELSE TIL EMBOLISERING BELASTET MED IRINOTECAN

Irinotecan-belastede HepaSphere mikrosfærer gælder kun for størrelserne 20-40 µ, 30-60 µ og 50-100 µ.

Som en generel retningslinje vil belastning af irinotecan i HepaSphere mikrosfærer tage 30 minutter. HepaSphere mikrosfærene bør ikke anvendes, før de er fuldstændigt hydrerede og udvidede.

- Vælg den passende dosis irinotecan-opløsning til belastning i HepaSphere mikrosfærene. En maksimal dosis på

100 mg irinotecan kan tilføres i hvert hætteglas med 25 mg HepaSphere mikrosfærer. Irinotecan-opløsning er typisk tilgængelig i en koncentration på 20 mg/ml.

- Aspirér irinotecan-opløsningen i en sprøjte forbundet med en nål på 20 gauge i diameter eller større.
- For at sikre korrekt rekonstitution af HepaSphere mikrosfærene, skal du tage fat i hætteglasset med HepaSphere mikrosfærer placeret vandret, og rulle det frem og tilbage flere gange med fingerspidserne. Dette vil overføre hætteglassets tørindhold til sidevæggen.

Bemærk: Åbn kun vippehætten; fjern ikke krympeskiven eller proppen fra hætteglasset.

- Indsæt forsigtigt nålen på sprøjten med irinotecan-opløsning igennem proppen på hætteglasset. Fortsæt med at rulle hætteglasset frem og tilbage med fingerspidserne, og injicér irinotecan-opløsningen i hætteglasset.
- Placer hætteglasset med HepaSphere mikrosfærer lodret. Fjern forsigtigt sprøjten med nålen påsat, og lad hætteglasset stå i 30 minutter for hydrere mikrosfærene fuldstændigt.
- I løbet af perioden på 30 minutter skal du omryste hætteglasset med HepaSphere mikrosfærer flere gange, så væsken kommer i kontakt med den grå prop. Gentag denne fremgangsmåde hver 2-3 minutter for at sikre en homogen rekonstitution af HepaSphere mikrosfærene.

Bemærk: Hætteglasset er hermetisk lukket. Hvis aspiration fra sprøjten til hætteglasset ikke sker automatisk, skal du aspirere luft fra hætteglasset til sprøjten manuelt, før injektion af rekonstitutionsvæsken. Korrekte aspirations- og/eller udluftningsteknikker, som er godkendt af hospitalet, kan lette injektion af rekonstitutionsmidlet i hætteglasset. Hvis aspiration af luft fra hætteglasset udføres før rekonstitution, skal du udvise forsigtighed for ikke at fjerne sfærene fra hætteglasset.

- Efter den 30 minutters hydrerings- og belastningsperiode, skal du forbinde en 20 gauge eller større nål med en sprøjte af passende størrelse og indsætte den i hætteglasset med HepaSphere mikrosfærer. Aspirér hætteglassets indhold af HepaSphere mikrosfærer i sprøjten. Vend hætteglasset lodret med bunden af hætteglasset opad. Træk nålen tilbage, så den er nedsænket

i væsken, men ikke okkluderet af proppen. Aspirér hele hætteglassets indhold i sprøjten.

- Før du fjerner nålen fra hætteglasset med HepaSphere mikrosfærer, skal du forsigtigt trykke sprøjtestemplet nedad for at fjerne eventuel resterende opløsning i nålen, mens du holder sprøjten lodret.
- Udskift nålen med en sprøjtehætte, og omryst sprøjten for at fordele indholdet inde i sprøjten.
- Tilsæt samme mængde af ikke-ionisk kontrastmiddel til sprøjten med irinotecan-belastede HepaSphere mikrosfærer umiddelbart før brug.
- Større volumen af ikke-ioniske kontrastmidler kan føre til frigivelse af irinotecan i supernatanten.
- Omryst sprøjten 2 eller 3 gange, og vent 5 minutter, indtil opløsningen er homogen.
- Før injektion skal du kontrollere, at mikrosfærene er opslæmmede. Hvis ikke, skal sprøjten omrystes for at fordele indholdet i sprøjten.
- Fjern ikke supernatanten.

TILFØRSELSVEJLEDNING

- Foretag omhyggelig evaluering af det vaskulære system, som er forbundet med målæsionen, ved hjælp af billediagnostik i høj opløsning.

Bemærk: Det er vigtigt at afgøre, om en arteriovenøs shunt er til stede, før du påbegynder embolisering.

- Brug standardteknikker til at positionere tilførselskatetret inde i målkarret og kateterspiden så tæt som muligt på emboliseringsstedet.
- Brug en injektionssprøjte ikke større end 3 ml til tilførsel af doxorubicin-/irinotecan-/placebo-belastede HepaSphere mikrosfærer. Brug af en 1 ml-injektionssprøjte anbefales.
- Aspirér opløsningen med HepaSphere mikrosfærer i injektionssprøjten.
- Der kan anvendes to metoder til embolisk udportionering med henblik på injektion:

Mulighed 1: Slut en 3-vejs-stopphane til sprøjten med doxorubicin-/irinotecan-/placebo-belastede HepaSphere mikrosfærer og til infusionsmikrokatetret, og brug en 1 ml-sprøjte til injektion igennem den åbne port på 3-vejs-stopphanen.

Mulighed 2: Serielle portioner af doxorubicin-/irinotecan-/placebo-belastede HepaSphere mikrosfærer kan aspireres fra sprøjten og overføres til en 1 ml-injektionssprøjte via

- en 3-vejs-stopphane, som ikke er forbundet med infusionskatetret. Den 1 ml-injektionssprøjte, som indeholder hver portion, kan sluttes uafhængigt til infusionsmikrokatetret og injiceres.
- Omryst sprøjten for at opretholde den homogene opslæmning af opløsningen med HepaSphere mikrosfærer.
- Under kontinuerlig fluoroskopisk vejledning, skal du injicere portionen af HepaSphere mikrosfærene på en langsom, forsigtig, pulserende måde over en periode på ca. 1 minut pr. ml opløsning med mikrosfærer. Injicér altid en fritflydende opløsning, og overvåg for tilbageløb.

Bemærk: Tilbageløb af emboliske sfærer kan inducere øjeblikkelig iskæmi i ikke-måltrettede væv og kar.

- Når der opstår stasis i forsyningspediklen under tilførsel af doxorubicin-/irinotecan-/placebo-belastede HepaSphere mikrosfærer, skal du vente mindst 5 minutter og derefter tage et selektivt angiogram efter de 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 er opnået.
- Når infusionen af HepaSphere mikrosfærene er fuldført, fjernes katetret og samtidig opretholdes en forsigtig aspiration for at undgå at løsne eventuelle resterende HepaSphere mikrosfærer i kateterlumen. Kassér katetret efter fjernelse (det må ikke genbruges).
- Kassér alle åbne hætteglas eller ubrugte HepaSphere mikrosfærer.

FORSIGTIG

I tilfælde af, at katetret bliver blokeret eller betydelig infusionsmodstand opstår under injektion, skal du ikke forsøge at skylle katetret med et højt tryk, da tilbageløb af embolisk materiale kan forekomme, hvilket kan resultere i ikke-måltrettede embolisering. Fjern katetret ved hjælp af forsigtig aspiration, og kassér det.

OPBEVARING

HepaSphere mikrosfærer skal opbevares på et tørt, mørkt sted i deres oprindelige hætteglas og emballage. Brug inden den dato, der er angivet på etiketten.

Når processen med rekonstitution er fuldført, skal du opbevare opløsningen med HepaSphere mikrosfærer ved en temperatur

mellem 2 og 8 °C og anvende den inden for 24 timer, hvis den ikke anvendes straks. Opbevar ikke HepaSphere mikrosfærer efter tilsætning af et kontrastmiddel.

Størrelse af tør-produkter (µm)	Farvekode (etiketkanter)	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

SYMBOLFORKLARING

Symbol	Betydning
	Producent: Navn og adresse
	Udløbsdato: år-måned-dag
	Partikode
	Katalognummer
	Må ikke resteriliseres
	Må ikke anvendes, hvis emballagen er beskadiget
	Må ikke udsættes for direkte sollys
	Opbevares tørt
	Må ikke genbruges
	Forsigtig: Se de medfølgende dokumenter
	Ikke-pyrogen
	Steriliseret med bestråling
	CE-mærkelogo - Bemyndiget organ: 0459
	Størrelse af tørmikrosfærer/størrelse af hydrerede mikrosfærer

Alle alvorlige eller livstruende komplikationer eller dødsfald associeret med brugen af HepaSphere mikrosfærer skal indberettes til producenten.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

ΠΡΟΟΡΙΖΟΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ

Τα Μικροσφαιρίδια HepaSphere™ ενδείκνυνται για χρήση σε εμβολισμό αιμοφόρων αγγείων 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 σε:

- Εμβολισμό μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου (mCRC) στο ήπαρ.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Τα Μικροσφαιρίδια HepaSphere αποτελούν μέρος οικογένειας εμβολικών ουσιών που βασίζονται σε τεχνολογίες ιδιοσκευασμάτων. Έχουν σχεδιαστεί για ελεγχόμενο, στοχευμένο εμβολισμό. Τα Μικροσφαιρίδια HepaSphere μπορούν να φορτωθούν με υδροχλωρική δοξορουβικίνη ή ιρινοτεκάνη και μπορούν να αφήσουν το φάρμακο τοπικά στη θέση εμβολισμού. Τα Μικροσφαιρίδια HepaSphere είναι βιοσυμβατά, υδρόφιλα, μη απορροφήσιμα, διογκούμενα και σύμμορφα μικροσφαιρίδια. Τα Μικροσφαιρίδια HepaSphere διογκώνονται όταν εκτίθενται σε υδατικά διαλύματα. Διатиθενται σε διάφορα μεγέθη.

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

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΒΟΗΘΗΜΑΤΟΣ

Τα Μικροσφαιρίδια HepaSphere περιέχονται σε στείρο φιαλίδιο 10 ml, με πρεσαριστό καπάκι, συσκευασμένο μέσα σε σφραγισμένη σακούλα. Περιεχόμενα: 25 mg ή 50 mg ξηρών Μικροσφαιριδίων HepaSphere ανά φιαλίδιο για ανασύσταση πριν από τη χρήση.

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 αθηρωματώδους ασθένειας
- Παρουσία παράπλευρων αγγειακών οδών που ενδεχομένως θέτουν σε κίνδυνο τις κανονικές περιοχές κατά τον εμβολισμό
- Αρτηριοφλεβώδεις αναστομώσεις υψηλής ροής ή συρίγγια με διάμετρο αυλού μεγαλύτερη από το επιλεγμένο μέγεθος των Μικροσφαιριδίων HepaSphere
- Αγγειακή αντίσταση περιφερικά των τροφοφόρων αρτηριών που αποκλείει τη διέλευση των Μικροσφαιριδίων HepaSphere 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 HepaSphere πρέπει να επιλέγεται μετά από μελέτη της αρτηριοφλεβικής αγγειογραφικής εμφάνισης. Το μέγεθος των Μικροσφαιριδίων HepaSphere πρέπει να επιλέγεται με τρόπο ώστε να είναι κατάλληλο για το μέγεθος του αγγείου που τροφοδοτεί το στόχο και να αποτρέπεται τυχόν μετάβαση από αρτηρία σε φλέβα.
- Ορισμένα από τα Μικροσφαιρίδια HepaSphere μπορεί να βρίσκονται ελαφρώς εκτός ορίων μεγέθους, γι' αυτό ο ιατρός πρέπει να φροντίσει να επιλέξει προσεκτικά το μέγεθος των Μικροσφαιριδίων HepaSphere ανάλογα με το μέγεθος των αγγείων-στόχων στα επιθυμητά επίπεδα απόφραξης του αγγειακού συστήματος και αφού συνυπολογίσει την αρτηριοφλεβική αγγειογραφική εμφάνιση.
- Λόγω των σημαντικών επιπλοκών σε περίπτωση άστοχου εμβολισμού, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη διεξαγωγή διαδικασιών 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 διαδικασίας. Οι επιπλοκές αυτές περιλαμβάνουν τύφλωση, απώλεια της ακοής, απώλεια όσφρησης, παράλυση και θάνατο.

- Σοβαρή κάκωση του δέρματος λόγω ακτινοβολίας μπορεί να επέλθει στον ασθενή μετά από μακρές περιόδους ακτινοσκοπικής έκθεσης, μεγάλες σωματικές διαστάσεις, προβολές ακτίνων Χ υπό γωνία και πολλαπλές συνεδρίες καταγραφής εικόνας ή ακτινογραφίες. Ανατρέξτε στο κλινικό πρωτόκολλο του ιδρύματός σας για να βεβαιωθείτε για τη σωστή δόση ακτινοβολίας για κάθε συγκεκριμένο τύπο διαδικασίας που εκτελείτε.
- Η έναρξη κάκωσης από ακτινοβολία στον ασθενή μπορεί να είναι καθυστερημένη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τις δυνητικές επιπτώσεις της ακτινοβολίας, 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 ένεση Μικροσφαιριδίων HeraSphere πολύ δύσκολη έως αδύνατη.
- Μην υποβάλλετε σε ανασύσταση τα Μικροσφαιρίδια HeraSphere με λιποδόλη/αιθιοδόλη.
- Δίδετε ιδιαίτερη προσοχή σε ενδείξεις μη στοχευόμενου εμβολισμού. Κατά την ένεση παρακολουθείτε προσεκτικά τις ζωτικές ενδείξεις του ασθενούς συμπεριλαμβανομένου του SaO_2 (όπως υποξία, αλλαγές του κεντρικού νευρικού συστήματος). Πριν ολοκληρώσετε τη διαδικασία, θυμηθείτε να ερευνήσετε για πιθανή αναστόμωση ή αύξηση του μεγέθους των σωματιδίων εάν υπάρξουν ενδείξεις λανθασμένης στόχευσης ή εκδηλωθούν συμπτώματα στον ασθενή.
- Εξετάστε την περίπτωση χρήσης μικροσφαιριδίων μεγαλύτερου μεγέθους εάν δεν υπάρξει γρήγορα εμφανής μαρτυρία εμβολισμού κατά την ένεση των μικροσφαιριδίων.
- 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 τον εμβολισμό.
- Το πρήξιμο μετά τον εμβολισμό μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμία του ιστού παρακείμενου στην περιοχή-στόχο. Πρέπει να δίδεται προσοχή για να αποτραπεί η ισχαιμία μη ανεκτικού, μη στοχευόμενου ιστού όπως ο νευρικός ιστός.

ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

Τα Μικροσφαιρίδια HeraSphere πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο από 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 αναστομώσεων. Μόνο ο ιατρός μπορεί να αποφασίσει για τον πλέον κατάλληλο χρόνο διακοπής της έγχυσης των Μικροσφαιριδίων HeraSphere.

Να μη χρησιμοποιηθεί αν το φιαλίδιο, το καπάκι ή η σακούλα φαίνονται ότι έχουν πάθει ζημιά.

Για χρήση σε έναν ασθενή μόνο - Τα περιεχόμενα παρέχονται στείρα -
Μην υποβάλλετε σε δεύτερη χρήση, επανεπεξεργασία ή επαναποστείρωση το περιεχόμενο φιαλιδίου που έχει ανοιχτεί. Η επαναχρησιμοποίηση, η επανεπεξεργασία ή η επαναποστείρωση μπορεί να κλονίσει τη δομική ακεραιότητα του ιατρικού βοηθήματος ή/και να οδηγήσει σε βλάβη του ιατρικού βοηθήματος η οποία με τη σειρά της να προκαλέσει τραυματισμό, ασθένεια ή το θάνατο του ασθενούς. Η επαναχρησιμοποίηση, η επανεπεξεργασία ή η επαναποστείρωση μπορεί επίσης να δημιουργήσει κίνδυνο μόλυνσης του ιατρικού βοηθήματος ή να προκαλέσει λοίμωξη του ασθενούς ή επιλοίμωξη, καθώς επίσης, μεταξύ άλλων, και μετάδοση λοιμώδους νοσήματος (-ων) μεταξύ των ασθενών. Η μόλυνση του ιατρικού βοηθήματος μπορεί να οδηγήσει σε τραυματισμό, ασθένεια ή το θάνατο του

Προειδοποιήσεις για τη χρήση μικροσφαιριδίων μικρού μεγέθους:

- Θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή κάθε φορά που μελετάται η χρήση εμβολικών ουσιών με διάμετρο μικρότερη από τη διακριτική ικανότητα του εξοπλισμού απεικόνισης που διαθέτετε. Η παρουσία αρτηριοφλεβικών αναστομώσεων, 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.

ασθενούς. Όλες οι διαδικασίες πρέπει να διενεργούνται σύμφωνα με την αποδεκτή ασηπτική τεχνική.

Τα Μικροσφαιρίδια HeraSphere ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ να χρησιμοποιούνται στην

αρχική ξηρή μορφή τους. Πρέπει να ανασυσταθούν πριν από τη χρήση. Τα Μικροσφαιρίδια HeraSphere διογκώνονται μέσα σε υδατικό διάλυμα. Το μέγεθος διογκωσης εξαρτάται από την ιονική συγκέντρωση του διαλύματος. Τα μικροσφαιρίδια διογκώνονται κατά περίπου τέσσερις φορές πάνω από τη διάμετρό τους μέσα σε υδατικό διάλυμα 0,9% NaCl και μη ιονικό σκιαγραφικό μέσο, σε σύγκριση με την αρχική ξηρή διάμετρό τους. Το μέγεθος της διογκωσης όταν φορτώνονται με υδροχλωρική δοξορουβικίνη εξαρτάται από την ποσότητα φαρμάκου με την οποία φορτώνεται το προϊόν. Η λυοφιλοποιημένη υδροχλωρική δοξορουβικίνη πρέπει να ανασυσταθεί μέσα σε διάλυμα 0.9% NaCl. Τα Μικροσφαιρίδια HeraSphere υφίστανται μικρή μείωση μεγέθους κατά 20% περίπου όταν φορτωθούν με υδροχλωρική δοξορουβικίνη και κατά 30% όταν φορτωθούν με ιρινοτεκάνη σε σύγκριση με το μέγεθος μέσα σε καθαρό υδατικό διάλυμα 0,9% NaCl. Τα Μικροσφαιρίδια HeraSphere είναι συμπίεσιμα και μπορούν να ενεθούν εύκολα μέσω μικροκαθετήρων. Ωστόσο, η ένεση των Μικροσφαιριδίων HeraSphere 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 HeraSphere.

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 στη διαχείριση της περιεγχειρητικής φροντίδας για τους ασθενείς με τις εξής καταστάσεις:

- Αιμορραγική προδιάθεση ή κατάσταση υπερβολικής πήξης
- Ανοσοανεπάρκεια

Σημείωση: Αν φορτώνετε Μικροσφαιρίδια HeraSphere με υδροχλωρική

δοξορουβικίνη ή ιρινοτεκάνη, ανατρέξτε στις κατάλληλες οδηγίες χρήσης του φαρμάκου για πληροφορίες σχετικά με τις αντενδείξεις, τις προειδοποιήσεις, τις προφυλάξεις, τις δυνητικές επιπλοκές, τη δοσολογία και τη διαχείριση των ασθενών.

ΔΥΝΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Ο αγγειακός εμβολισμός είναι μια διαδικασία υψηλού κινδύνου. Μπορεί να επέλθουν επιπλοκές ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ή μετά τη διαδικασία, και ενδέχεται να περιλαμβάνουν, εκτός άλλων, τις εξής:

- Παράλυση λόγω άστοχου εμβολισμού ή ισχαιμική κάκωση από οίδημα παρακείμενου ιστού
- Ανεπιθύμητη παλινδρόμηση ή διέλευση των Μικροσφαιριδίων HeraSphere 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
- 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
- Αγγειοσπασμός
- Επανασηραγγοποίηση
- Τύφλωση, απώλεια της ακοής και απώλεια της όσφρησης
- Αντιδράσεις ξένου σώματος οι οποίες απαιτούν ιατρική επέμβαση
- Λοίμωξη η οποία απαιτεί ιατρική επέμβαση
- 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)
- Αλλεργικές αντιδράσεις σε φάρμακα (π.χ. αναλγητικά)
- Αλλεργική αντίδραση σε μη ιονικό σκιαγραφικό μέσο ή εμβολικό υλικό
- Ρήξη αγγείου ή αλλοίωσης και αιμορραγία
- Θάνατος
- Μετεμβολικό σύνδρομο (όπως ναυτία, έμετο, πόνο, πυρετό)
- 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 μη ιονικό σκιαγραφικό μέσο 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 ενυπάρχουσας μεταβλητότητας της διαδικασίας διογκώσης, 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 ή ορό και σε διάλυμα τουλάχιστον 5 ml για ιρινοτεκάνη. Το μέγεθος της διογκώσης 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 ενεθούν με μικροκαθετήρες με τις εξής προδιαγραφές:

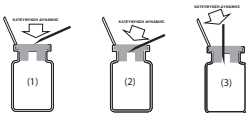
Ξηρή κατάσταση (µm)	Εύρος ανασυσταμένου μεγέθους κατά προσέγγιση (µm)	Εσωτ. διάμ. καθετήρα (ίντσες)
20-40	80-160	≥0,020
30-60	120-240	≥0,021
50-100	200-400	≥0,021
100-150	400-600	≥0,024
150-200	600-800	≥0,027

ΟΔΗΓΙΕΣ

Τα Μικροσφαιρίδια HeraSphere πρέπει να ανασυσταθούν με 100% υδατικό διάλυμα 0,9% NaCl ή μη ιονικό σκιαγραφικό μέσο ή 50% μη ιονικό σκιαγραφικό μέσο και 50% υδατικό διάλυμα 0,9% NaCl αν χρησιμοποιηθούν χωρίς χορήγηση υδροχλωρικής δοξορουβικίνης ή ιρινοτεκάνης, ή φορτωθούν με διάλυμα υδροχλωρικής δοξορουβικίνης ή ιρινοτεκάνης πριν τοποθετηθεί ο καθετήρας.

- 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”.
- 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.
- 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. Αφαιρέστε το φιαλίδιο από τη σακούλα. Η εξωτερική επιφάνεια του φιαλιδίου είναι στείρα.
- Για να αποτρέψετε τη δημιουργία οπής στο ελαστικό πώμα, εισαγάγετε τη βελόνα έγχυσης ως εξής:

- 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.
- 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.
- 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.

ΤΑ ΜΙΚΡΟΣΦΑΙΡΙΔΙΑ HEPASPHERE ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΟΥΝ ΜΕ Ή ΧΩΡΙΣ ΦΟΡΤΩΣΗ ΥΔΡΟΧΛΩΡΙΚΗΣ ΔΟΞΟΡΟΥΒΙΚΙΝΗΣ Ή ΙΡΙΝΟΤΕΚΑΝΗΣ.

ΕΠΙΛΟΓΗ 1: ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΓΙΑ ΕΜΒΟΛΙΣΜΟ ΧΩΡΙΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ

Ο κατά προσέγγιση χρόνος ανασύστασης όταν χρησιμοποιείται χωρίς φόρτωση φαρμάκου είναι 10 λεπτά.

- Γεμίστε σύριγγα 10 ml με 100% υδατικό διάλυμα 0,9% NaCl ή μη ιονικό σκιαγραφικό μέσο (ή 50% υδατικό διάλυμα 0,9% NaCl και 50% σκιαγραφικό μέσο). Συνδέστε τη σύριγγα με βελόνα διαμετρήματος 20 gauge ή μεγαλύτερη.
- Για να διασφαλίσετε τη σωστή ανασύσταση των Μικροσφαιριδίων HepaSphere, 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, ενέσετε 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, που είναι

εγκεκριμένες από το ίδρυμά σας, για την ευκολότερη ένεση 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 HepaSphere, ανακινήστε το φιαλίδιο μπρος-πίσω ούτως ώστε το υγρό να έλθει σε επαφή 5-10 φορές με το πώμα.
- Περιμένετε τουλάχιστον 10 λεπτά για να επιτρέψετε στα Μικροσφαιρίδια HepaSphere 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.

Σημείωση: Αν ο αέρας αναρροφήθηκε προηγουμένως από το φιαλίδιο, η αργή ένεση 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 HepaSphere ανασυσταθείς 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 HepaSphere ενδείκνυνται για χρήση μόνο με υδροχλωρική δοξορουβικίνη (βλ. Επιλογή 2 παρακάτω) ή με ιρινοτεκάνη (βλ. Επιλογή 3).

- Εάν τα μικροσφαιρίδια έχουν ανασυσταθεί με τη χρήση 100% υδατικού διαλύματος 0,9% NaCl, πρέπει να προστεθεί μη ιονικό σκιαγραφικό μέσο στη σύριγγα η οποία περιέχει τα Μικροσφαιρίδια HepaSphere για ακτινοσκοπική απεικόνιση. Εάν έχει

χρησιμοποιηθεί μη ιονικό σκιαγραφικό μέσο για την ανασύσταση των μικροσφαιριδίων, μπορεί να προστεθεί επιπλέον σκιαγραφικό μέσο.

ΕΠΙΛΟΓΗ 2: ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΓΙΑ ΕΜΒΟΛΙΣΜΟ ΜΕ ΦΟΡΤΩΣΗ ΥΔΡΟΧΛΩΡΙΚΗΣ ΔΟΞΟΡΟΥΒΙΚΙΝΗΣ

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: Οι λιποσωμικές συνθέσεις υδροχλωρικής δοξορουβικίνης δεν είναι κατάλληλες για φόρτωση στα Μικροσφαιρίδια HeraSphere.

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 κάθε φιαλίδιο των 25 mg Μικροσφαιριδίων HeraSphere. Διαλύστε την επιθυμητή δόση λυοφιλοποιημένης υδροχλωρικής δοξορουβικίνης σε 20 ml ενέσιμου διαλύματος 0,9% NaCl.

ΜΗΝ 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 ενέσετε τελείως 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 υπάρχει 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 ένεση 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 υπόλοιπα 10 ml διαλύματος υδροχλωρικής δοξορουβικίνης και εισαγάγετέ την στο φιαλίδιο Μικροσφαιριδίων HeraSphere. Αναρροφήστε το περιεχόμενο του φιαλιδίου Μικροσφαιριδίων HeraSphere

μέσα στη σύριγγα 30 ml που περιέχει τα υπόλοιπα 10 ml διαλύματος υδροχλωρικής δοξορουβικίνης. Περιστρέψετε 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.

- Πριν αφαιρέσετε τη βελόνα από το φιαλίδιο Μικροσφαιριδίων HepaSphere, 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 ανακινήστε τη σύριγγα μπρος-πίσω για να διασπείρετε το περιεχόμενο εντός της σύριγγας.
- Περιμένετε τουλάχιστον 60 λεπτά για να επιτρέψετε στα Μικροσφαιρίδια HepaSphere να διογκωθούν πλήρως και φορτώστε την 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 HepaSphere τα οποία έχουν φορτωθεί με υδροχλωρική δοξορουβικίνη, αν και μεγαλύτερη ποσότητα διαλύματος μπορεί να παρέχει καλύτερο έλεγχο κατά τον εμβολισμό. Ανακινήστε 2 ή 3 φορές τη σύριγγα και περιμένετε 5 λεπτά για να ομογενοποιήσετε το διάλυμα.
- Πριν από οποιαδήποτε έγχυση, ελέγξτε αν αιωρούνται τα μικροσφαιρίδια, διαφορετικά ανακινήστε και πάλι τη σύριγγα μπρος-πίσω για να διασπείρετε το περιεχόμενο μέσα στη σύριγγα.

ΕΠΙΛΟΓΗ 3: ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΓΙΑ ΕΜΒΟΛΙΣΜΟ ΜΕ ΦΟΡΤΩΣΗ ΙΡΙΝΟΤΕΚΑΝΗΣ

Τα Μικροσφαιρίδια HepaSphere 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 HepaSphere διαρκεί 30 λεπτά. Τα Μικροσφαιρίδια HepaSphere δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν πριν ενυδατωθούν και διογκωθούν πλήρως.

- Επιλέξτε τη σωστή δόση διαλύματος ιρινοτεκάνης που πρέπει να φορτώσετε στα Μικροσφαιρίδια HepaSphere. Μπορεί να φορτωθεί μέγιστη δόση 100 mg ιρινοτεκάνης σε κάθε φιαλίδιο των 25 mg Μικροσφαιριδίων HepaSphere. Τυπικά το διάλυμα ιρινοτεκάνης διατίθεται σε συγκέντρωση των 20 mg/ml.
- Αναρροφήστε την ιρινοτεκάνη σε μια σύριγγα που είναι συνδεδεμένη με βελόνα διαμετρήματος 20 gauge ή μεγαλύτερη.
- Για να διασφαλίσετε τη σωστή ανασύσταση των Μικροσφαιριδίων HepaSphere, πιάστε το φιαλίδιο Μικροσφαιριδίων HepaSphere 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 που περιέχει το διάλυμα ιρινοτεκάνης μέσα από το πώμα του φιαλιδίου. Συνεχίστε να κυλίετε το φιαλίδιο ανάμεσα στα δάκτυλά σας και ενέσετε το διάλυμα ιρινοτεκάνης μέσα στο φιαλίδιο.
- Φέρετε κάθετα το φιαλίδιο Μικροσφαιριδίων HepaSphere. Αφαιρέστε προσεκτικά τη σύριγγα με προσαρτημένη τη βελόνα και αφήστε το φιαλίδιο όρθιο για 30 λεπτά ούτως ώστε να ενυδατωθούν πλήρως τα σφαιρίδια.
- Κατά τη διάρκεια των 30 λεπτών, ανακινήστε το φιαλίδιο Μικροσφαιριδίων HepaSphere 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 HepaSphere.

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 ένεση 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 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.
- 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 κατάκι σύριγγας και ανακινήστε τη σύριγγα μπρος-πίσω 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.
- Μεγαλύτερος όγκος μη ιονικού σκιαγραφικού μέσου μπορεί να οδηγήσει σε απελευθέρωση ιρινοτεκάνης στο υπερκείμενο υγρό.
- Ανακινήστε 2 ή 3 φορές τη σύριγγα και περιμένετε 5 λεπτά για να ομογενοποιήσετε το διάλυμα.
- Πριν από οποιαδήποτε έγχυση, ελέγξτε εάν αιωρούνται τα σφαιρίδια. Εάν δεν αιωρούνται, ανακινήστε τη σύριγγα μπρος-πίσω 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 αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις 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 ένεσης όχι πάνω από 3 ml για τη χορήγηση των φορτωμένων με δοξορουβικίνη/ιρινοτεκάνη/χωρίς χημειοθεραπευτικό Μικροσφαιριδίων HeraSphere. Συνιστάται η χρήση σύριγγας 1ml.
- Αναρροφήστε το μείγμα Μικροσφαιριδίων HeraSphere μέσα στη σύριγγα ένεσης.
- Μπορούν να χρησιμοποιηθούν δύο μέθοδοι εμβολικής συμπλοκοποίησης ποσότητας διαλύματος για ένεση:
Επιλογή 1: Συνδέστε τρίοδη στρόφιγγα στη σύριγγα που περιέχει τα φορτωμένα με δοξορουβικίνη/ιρινοτεκάνη/χωρίς χημειοθεραπευτικό Μικροσφαιρίδια HeraSphere προς τον μικροκαθετήρα έγχυσης και χρησιμοποιήστε σύριγγα ένεσης 1 ml για ένεση 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 ένεσης 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 ενεθεί.
- Ανακινήστε τη σύριγγα μπρος-πίσω για να διατηρήσετε ομοιογενές το εναιώρημα του μείγματος Μικροσφαιριδίων HeraSphere.
- Υπό συνεχή ακτινοσκοπική καθοδήγηση, ενέστε την ποσότητα διαλύματος Μικροσφαιριδίων HeraSphere με αργό, μη βίαιο, παλμικό τρόπο σε χρονικό διάστημα 1 λεπτού περίπου ανά ml διαλύματος μικροσφαιριδίων. Ενίετε 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 των φορτωμένων με δοξορουβικίνη/ιρινοτεκάνη/χωρίς χημειοθεραπευτικό

- Μικροσφαιριδίων HeraSphere, περιμένετε τουλάχιστον 5 λεπτά και, στη συνέχεια, 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 απαγγείωση.
 - 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 μην τον ξαναχρησιμοποιήσετε.
 - Απορρίψτε τυχόν ανοικτό φιαλίδιο ή αχρησιμοποίητα Μικροσφαιρίδια HeraSphere.

ΠΡΟΣΟΧΗ

Σε περίπτωση που ο καθετήρας φράξει ή υπάρξει μεγάλη αντίσταση κατά την ένεση, 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 ΚΑΙ ΦΥΛΑΞΗ

Τα Μικροσφαιρίδια HeraSphere πρέπει να φυλάσσονται σε ξηρό και σκοτεινό χώρο στα αρχικά τους φιαλίδια και στην αρχική τους συσκευασία. Η τελική ημερομηνία ανάλωσης αναγράφεται στις ετικέτες.

Αφού ολοκληρώσετε τη διαδικασία ανασύστασης, αποθηκεύστε το διάλυμα των Μικροσφαιριδίων HeraSphere σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C και φροντίστε να χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών, ΑΝ δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως. Μην αποθηκεύετε τα Μικροσφαιρίδια HeraSphere μετά την προσθήκη σκιαγραφικού μέσου.

Μέγεθος προϊόντων σε ξηρή κατάσταση (µm)	Κωδικός χρωμάτων (περίγραμμα ετικετών)	Ποσότητα μικροσφαιριδίων (mg)	Κωδικός
20-40	Γκρί	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

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΤΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Σύμβολο	Προσδιορισμός
	Κατασκευαστής: Όνομα & διεύθυνση
	Τελική ημερομηνία χρήσης: έτος-μήνας-ημέρα
	Κωδικός παρτίδας
	Αριθμός καταλόγου
	Μην επαναποστειρώνετε
	Μην χρησιμοποιείται εάν η συσκευασία έχει υποστεί βλάβη
	Κρατήστε μακριά από το ηλιακό φως
	Μακριά από υγρασία
	Μην επαναχρησιμοποιείτε
	Προσοχή: Συμβουλευτείτε τα συνοδευτικά έγγραφα
	Μη-πυρετογόνο
	Αποστειρωμένο με ακτινοβολία
	Λογότυπο σήμανσης EC - Αριθμός αναγνώρισης κοινοποιημένου οργανισμού: 0459
	Μέγεθος μικροσφαιριδίων σε ξηρή κατάσταση / Μέγεθος ενυδατωμένων μικροσφαιριδίων

Όλες οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που απειλούν τη ζωή ή οι θάνατοι που σχετίζονται με τη χρήση Μικροσφαιριδίων HeraSphere πρέπει να αναφέρονται στον κατασκευαστή της συσκευής.

KULLANIM TALİMATLARI

KULLANIM AMACI

HepaSphere™ Mikrosferler, aşağıdaki prosedürlerde terapötik veya preoperatif amaçlar için, doksorubisin HCl uygulaması varlığında ya da yokluğunda kan damarlarının embolizasyonunda 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. Kontrollü, hedefe yönelik embolizasyon için tasarlanmışlardır. HepaSphere Mikrosferler doksorubisin HCl veya irinotekan ile yüklü olabilir ve ilacı embolizasyon yerinde lokal olarak serbest bırakılabilirler. HepaSphere Mikrosferler biyolojik açıdan uyumlu, hidrofilik, yeniden emilemez, genleşebilir ve rahat mikro kürelerdir. HepaSphere Mikrosferler sulu çözeltilere maruz kaldıklarında şişer. Çeşitli boyutlarda mevcuttur.

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

CİHAZ AMBALAJI

HepaSphere Mikrosferler, mühürlü poşet halinde ambalajlanmış, kıvrık kapaklı, steril 10 ml'lik flakon içinde yer alır.

İçincediler: Kullanım öncesinde rekonstitüe edilmek üzere flakon başına 25 mg veya 50 mg kuru HepaSphere Mikrosfer.

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 kullanılmayın
- Bilinen polivinil alkol-ko-sodyum akrilat duyarlılığı

UYARILAR

- HepaSphere Mikrosferlerin boyutu, arteriyovenöz anjiyografik görünüm dikkate alındıktan sonra seçilmelidir. HepaSphere Mikrosfer boyutu hem hedefi besleyen damara uygun olacak, hem de arterden vene geçişi önleyecek şekilde seçilmelidir.
- HepaSphere Mikrosferlerin bazıları aralığın biraz dışında olabileceğinden hekim, vaskülatürdeki 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 potansiyel 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, SaO_2 '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 belirginleşmezse Mikrosferlerin boyutunu artırmayı düşünün.

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 embolizasyon sonrası sendrom yer alır.
- Embolizasyon sonrası şişme, hedef alanının bitişiğindeki dokuda iskemiye yol açabilir. Sinir dokusu gibi tolerans göstermeyen ve hedeflenmeyen dokularda iskemiden kaçınmaya özen gösterilmelidir.

ÖNLEMLER

HepaSphere Mikrosferler yalnızca, vasküler embolizasyon prosedürlerinde eğitimli hekimler tarafından kullanılmalıdır. Mikrosferlerin boyutu ve miktarı, tedavi edilecek lezyona ve potansiyel şant varlığına göre dikkatle seçilmelidir. HepaSphere Mikrosfer enjeksiyonunun durdurulacağı en uygun zaman 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 yeniden kullanmayın, yeniden işleme tabi tutmayın ya da yeniden sterilize etmeyin. Yeniden kullanım, yeniden işlem veya yeniden sterilizasyon cihazın yapısal bütünlüğünü bozabilir ve/veya cihaz arızasına yol açarak sonuçta hastanın yaralanmasına, hastalanmasına veya ölümüne neden olabilir. Yeniden kullanım, yeniden işlem veya yeniden sterilizasyon ayrıca cihazda kontaminasyon riski doğurabilir ve/veya hastada enfeksiyona ya da çapraz enfeksiyona (enfeksiyöz hastalıkların bir hastadan diğerine bulaşması dahil, ancak bununla da sınırlı olmamak üzere) neden olabilir. Cihazın kontaminasyonu hastanın yaralanmasına, hastalanmasına veya ölümüne yol açabilir. Tüm prosedürler, 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. Başlangıçtaki ilk kuru çaplarına kıyasla mikrosferler, NaCl %0,9 sulu çözeltisinde ve iyonik olmayan kontrast madde içinde çaplarının yaklaşık dört katına kadar şişer. Doksorubisin HCl yüklendiğinde bu şişmenin büyüklüğü, ürünün birlikte yüklendiği ilacın miktarına bağlıdır. Liyofilize doksorubisin HCl, NaCl %0,9 çözeltisi içinde rekonstitüe edilmelidir. 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. HepaSphere Mikrosferler sıkıştırılabilir özellikte olup mikrokaterler vasıtasıyla kolayca enjekte edilebilir. Bununla birlikte, HepaSphere Mikrosferlerin tam olarak genişmeden enjekte edilmesi, amaçlanan embolizasyon hedefine ulaşamamasına 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 periprosedürel bakımın yönetiminde ek değerlendirmeler veya önlemler gerekli olabilir.

- Kanama diyatezi 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 bilgiler için uygun ilaç Kullanım Talimatlarına (IFU) başvurun.

POTANSİYEL KOMPLİKASYONLAR

Vasküler embolizasyon yüksek riskli bir prosedürdür. Prosedür sırasında veya sonrasında her an komplikasyonlar meydana gelebilir ve bu komplikasyonlar aşağıdakileri içerir (ancak bunlarla da sınırlı değildir):

- Bitişik doku ödeminden iskemik hasar veya hedeflenmeyen embolizasyon kaynaklı felç
- İstenmeyen geriye akış veya HepaSphere Mikrosferlerin hedef lezyonun bitiştiği 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
- 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
- Vazospazm
- Rekanalizasyon
- Körlük, iştme kaybı ve koku alma kaybı
- Tıbbi müdahale gerektiren yabancı cisim reaksiyonları
- Tıbbi müdahale gerektiren enfeksiyon
- 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)
- İlaçlara (örn. analjezikler) karşı alerjik reaksiyon
- Non-iyonik kontrast madde veya embolik materyale karşı alerjik reaksiyon
- Damar veya lezyon rüptürü ve hemoraji
- Ölüm
- Post embolizasyon sendromu (ör. mide bulantısı, kusma, ağrı, ateş)

- 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 non-iyonik kontrast madde içinde veya %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 önerildiği 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 olabilir ve 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 ve irinotekan için de 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:

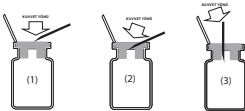
Kuru (µm)	Rekonstitüe Edilmiş Boyut Yaklaşık Aralığı (µm)	Kateter Boyutu İ.Ç. (inç)
20-40	80-160	≥0,020
30-60	120-240	≥0,021
50-100	200-400	≥0,021
100-150	400-600	≥0,024
150-200	600-800	≥0,027

TALİMATLAR

HepaSphere Mikrosferler %100 NaCl %0,9 sulu çözeltisi ya da non-iyonik kontrast madde veya %50 non-iyonik kontrast madde ve %50 NaCl %0,9 sulu çözeltisi (doksorubisin HCl veya irinotekan uygulaması olmadan kullanım söz konusuysa) ile rekonstitüe edilmelidir; veya kateteri yerleştirmeden önce doksorubisin HCl çözeltisi ya da irinotekan çözeltisi ile yüklenmelidir.

- HepaSphere Mikrosfer boyutunu, vaskülatürdeki istenen oklüzyon düzeyinde hedef damarların boyutuna ve sulu çözeltinin mahiyetine göre dikkatlice seçin. "ŞİŞE DAVRANIŞI" bölümündeki açıklamaya bakın.
- Flakonun dış yüzeyinde HepaSphere Mikrosferler mevcut olabilir. Bu yüzden flakonla, asıl steril alandan uzakta aseptik olarak işlem yapılmalıdır.
- HepaSphere Mikrosferlerin, kullanılacak kateterin amaçlanan boyutu ile uyumluluğundan emin olun. Yukarıdaki tabloya bakın.
- Ambalajı inceleyerek bozulmamış olduğunu teyit edin. Flakonu poşetten çıkarın. Flakonun dış yüzeyi sterilidir.
- Kauçuk tapanın maçalanmasını önlemek için enjeksiyon iğnesini şu şekilde takın:

1. İğneyi, eğrilik yukarı bakacak şekilde tutun ve ucunu giriş yerine diyagonal olacak şekilde yerleştirin. Ucu, giriş yerinin ortasına doğru bastırın.
2. İğneyi giriş yerinin içine doğru kolayca ilerletmek için eğriliğin aksi yönünde yumuşak bir kuvvet uygulayın ve iğnenin taban bölümü gözden kayboluncaya kadar devam edin. Kauçuk kapağın yukarı bakan yüzeyini iğne ucunun taban kısmıyla kazımamaya dikkat edin.
3. Eğriliğin aksi yönünde iğneye hafif bir kuvvet uygulamaya devam ederek, iğneyi kauçuk kapaktan dikey bir şekilde sokun.



4. Hazırladıktan sonra çözeltiyi dikkatle inceleyerek kauçuk katışkıları bulunup bulunmadığını belirleyin. Kontamine olmuş görünüyorsa çözeltiyi kullanmayın.

HEPASPHERE MİKROSFERLER DOKSORUBİSİN HCl VEYA İRİNOTEKAN YÜKLEYEREK YA DA YÜKLENMEDEN KULLANILABİLİR

SEÇENEK 1: İLAÇ İÇERMİYEN EMBOLİZASYON PREPARATI (YAVAN ÇÖZELTİ)

İlaç yüklemekten kullanıldığında yaklaşık rekonstitüsyon süresi 10 dakikadır.

- 10 ml'lik bir şırıngayı %100 NaCl %0,9 sulu çözeltisi ya da non-iyonik kontrast madde ile doldurun (veya %50 NaCl %0,9 sulu çözeltisi ve %50 kontrast). Şırıngayı 20 kalibre 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 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, kürecikleri flakondan çıkarmamaya dikkat edin.

- HepaSphere Mikrosferlerin homojen rekonstitüsyonunu sağlamak için, sıvının tapayla 5-10 kez temas edeceği şekilde flakonun ileri ve geri sallayın.
- HepaSphere Mikrosferlerin rekonstitüe olmasını ve tam olarak genleşmesini sağlamak için en az 10 dakika bekleyin.
- Flakonun içeriğini aspire etmek için 30 ml'lik bir şırınga ve 20 kalibre ya da daha büyük bir iğne kullanın. Flakonun, tabanı yukarı bakacak şekilde dikey bir konuma döndürün. Sıvıyı batmış olacak, ancak tapanın da tıkamayacağı şekilde iğneyi geri çekin. Flakonun tüm içeriğini şırıngaya aspire edin.

Not: Flakondan daha önce 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, florourasil, 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.

- Mikrosferler %100 NaCl %0,9 kullanılarak rekonstitüe edilirse, floroskopi altında görüntüleme için HepaSphere Mikrosferleri içeren şırıngaya non-iyonik kontrast madde eklenmelidir. Mikrosferleri rekonstitüe etmek için non-iyonik madde kullanılmışsa, fazladan non-iyonik kontrast madde ilave edilebilir.

SEÇENEK 2: DOKSORUBİSİN HCl YÜKLÜ EMBOLİZASYON PREPARATI

UYARI: Doksorubisin HCl'nin lipozomal formülasyonları HepaSphere Mikrosferlere yüklenmeye uygun değildir.

Genel bir rehber kural olarak, NaCl %0,9 çözeltisi içinde çözündürülmüş liyofilize doksorubisin HCl'nin HepaSphere Mikrosferlere yüklenmesi bir saat sürer. 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: Her bir 25 mg HepaSphere Mikrosfer flakonuna maksimum dozda doksorubisin HCl 75 mg 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 kalibre veya daha büyük çapta bir iğneye bağlayın.
- 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. Flakonu parmak uçlarınızda yuvarlamaya devam edin ve 10 ml doksorubisin HCl çözeltisinin tamamını flakona enjekte edin.
- HepaSphere Mikrosfer flakonunu dikey olarak yerleştirin. İğne takılı olduğu halde şırıngayı dikkatli bir şekilde çıkarın ve kürecikleri tamamen hidrate etmek için flakonu 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 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 rekonstitüsyonundan önce yapılırsa, kürecikleri flakondan çıkarmaya dikkat edin.

- 10 dakikalık hidrasyon süresinin sonunda, kalan 10 ml doksorubisin HCl çözeltisini içeren ikinci 30 ml'lik şırıngaya 20 kalibre 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. Flakonu, tabanı yukarı bakacak şekilde dikey bir konuma döndürün. Sıvıya batmış olacak, ancak tapanın da tıkamayacağı şekilde iğneyi geri çekin. Flakonun tüm içeriğini şırıngaya 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 sallayarak şırınganın içeriğini dağıtın.
 - HepaSphere Mikrosferlerin tam olarak genleşmesini ve doksorubisin HCl ile yüklenmesini sağlamak için en az 60 dakika bekleyin. Bu 60 dakika süresince küreciklere ilaç dağıtımını optimize etmek amacıyla her 10-15 dakikada bir şırınga sallanmalıdır.
 - 60 dakika sonra küreciklerin 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 sallayın ve çözelti homojenliğine ulaşıncaya kadar 5 dakika bekleyin.
 - Herhangi bir enjeksiyondan önce küreciklerin süspansiyon halinde olduğunu kontrol edin; değilse, şırınga içeriğini dağıtmak için şırıngayı ileri ve geri sallayın.

SEÇENEK 3: İRİNOTEKAN YÜKLÜ EMBOLİZASYON PREPARATI

İrinotekan yüklü HepaSphere Mikrosferler yalnızca 20-40 µ, 30-60 µ ve 50-100 µ boyutlara uygulanabilir.

Genel bir rehber kural olarak, irinotekanın HepaSphere Mikrosferlere yüklenmesi 30 dakika sürer. HepaSphere Mikrosferler, tam anlamıyla hidrate olmadan ve genişlemeden önce kullanılmamalıdır.

- HepaSphere Mikrosferlere yüklemek üzere uygun irinotekan çözeltisi dozunu seçin. Her bir 25 mg HepaSphere Mikrosfer flakonuna maksimum 100 mg irinotekan dozu yüklenebilir.

İrinotekan çözeltisi tipik olarak 20 mg/ml konsantrasyonda mevcuttur.

- İrinotekan çözeltisini 20 kalibre 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. Flakonu parmak uçlarınızda yuvarlamaya devam edin ve irinotekan çözeltisini flakona enjekte edin.
- HepaSphere Mikrosfer flakonunu dikey olarak yerleştirin. İğne takılı olduğu halde şırıngayı dikkatli bir şekilde çıkarın ve kürecikleri tamamen hidrate etmek için flakonu 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 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, kürecikleri flakondan çıkarmamaya dikkat edin.

- 30 dakikalık hidrasyon ve yükleme süresinden sonra, uygun boyutta bir şırıngaya 20 kalibre veya daha büyük bir iğne takın ve HepaSphere Mikrosfer flakonunun içine sokun. HepaSphere Mikrosfer flakonunun içeriğini şırıngaya aspire edin. Flakonu, tabanı yukarı bakacak şekilde dikey bir konuma döndürün. Sıvıya batmış olacak, ancak tapanın da tıkamayacağı şekilde iğneyi geri çekin. Flakonun tüm içeriğini şırıngaya 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 sallayarak şırınganın içeriğini dağıtın.
- Kullanmadan hemen önce, irinotekan yüklü HepaSphere Mikrosferleri içeren şırıngaya eşit hacimde non-iyonik kontrast madde ekleyin.
- Daha büyük hacimde non-iyonik kontrast madde, üst faza irinotekan salınmasına yol açabilir.
- Şırıngayı 2 veya 3 kez sallayın ve çözelti homojenliğine ulaşıncaya kadar 5 dakika bekleyin.
- Herhangi bir enjeksiyondan önce mikrosferlerin süspansiyon halinde bulunduğunu kontrol edin. Değillerse, şırıngayı ileri ve geri sallayarak 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/İrinotekan/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 kısım ayırma yöntemi kullanılabilir:

Seçenek 1: İnfüzyon mikro kateterine giden, doksorubisin/irinotekan/yavan çözelti yüklü HepaSphere Mikrosferleri içeren şırıngaya 3 yollu bir musluk bağlayın ve 3 yollu musluğun açık portundan enjeksiyon için 1 ml'lik bir şırınga kullanın.

Seçenek 2: Doksorubisin/İrinotekan/Yavan çözelti yüklü HepaSphere Mikrosferlerin seri kısımları, infüzyon kateterine takılı olmayan bir 3 yollu musluk vasıtasıyla şırıngadan 1 ml'lik bir enjeksiyon şırıngasına çekilebilir. Her bir kısmı içeren 1 ml'lik şırınga, bağımsız olarak infüzyon mikrokateterine bağlanabilir ve enjekte edilebilir.

- HepaSphere Mikrosfer karışımının homojen süspansiyonunu korumak

için şırıngayı ileri ve geri sallayın.

- Sürekli floroskopik rehberlik altında, HepaSphere Mikrosfer kısmını, bir ml mikrosfer çözeltisi başına yaklaşık 1 dakika zaman aralığı boyunca yavaş, zorlamasız ve pulsatil bir şekilde enjekte edin. Her zaman serbest akış koşulları altında enjekte edin ve geriye akış açısından izleyin.

Not: Embolik küreciklerin geri akışı, hedeflenmeyen dokularda ve damarlarda doğrudan iskemiyi tetikleyebilir.

- Doksorubisin/İrinotekan/Yavan çözelti yüklü HepaSphere Mikrosferler uygulandığı sırada bekleme pedikülünde staz meydana geldiğinde en az 5 dakika bekleyin ve tam 5 dakikalık beklemeden sonra antegrad akışın kesildiğini doğrulamak için selektif anjiyogram uygulayın.
- Antegrad akışta kesilme olmadıysa, istenen devaskülarizasyon 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 hafif aspirasyona devam ederken kateteri 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. Hafif aspirasyon uygulandığı sırada kateteri çıkarın ve atın.

MUHAFAZA VE SAKLAMA

HepaSphere Mikrosferler orijinal flakon ve ambalajı içinde kuru ve karanlık bir yerde saklanmalıdır. Etiket üzerinde belirtilen tarihe kadar kullanın. Rekonstitüsyon prosedürü tamamlandığında HepaSphere Mikrosfer çözeltisini 2 ila 8°C sıcaklık koşullarında saklayın ve hemen kullanılmadığı TAKDİRDE 24 saat içinde kullanın. Kontrast madde eklendikten sonra HepaSphere Mikrosferleri saklamayın.

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

AMBALAJ ÜZERİNDEKİ BİLGİLER

Sembol	Tanım
	Üretici: Adı ve Adresi
	Son kullanma tarihi: yıl-ay-gün
	Parti kodu
	Katalog numarası
	Yeniden sterilize etmeyin
	Ambalaj zarar görmüşse kullanmayın
	Güneş ışığından uzak tutun
	Kuru yerde tutun
	Yeniden kullanmayın
	Dikkat: Birlikte verilen belgelere bakın
	Pirojenik değil
	İrradyasyon kullanılarak sterilize edilmiştir
	EC işareti logosu - Onaylı kurum tanımlaması: 0459
	Kuru mikrosferlerin boyutu / Hidrate mikrosferlerin boyutu

HepaSphere Mikrosferlerin kullanımıyla ilişkili tüm ciddi veya yaşamı tehdit eden advers olaylar veya ölümler cihaz üreticisine bildirilmelidir.

РУКОВОДСТВО ПО ЭКСПЛУАТАЦИИ

ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ

Микросферы HepaSphere™

предназначены для эмболизации кровеносных сосудов с использованием доксорубицина или без него, в лечебных целях или для предоперационной подготовки при проведении следующих процедур:

- эмболизация гепатоцеллюлярной карциномы;
- эмболизация метастазов в печени.

Микросферы HepaSphere, загруженные иринотеканом, предназначены для применения при:

- эмболизации метастатического колоректального рака (МКРР) печени.

ОПИСАНИЕ

Микросферы HepaSphere входят в группу эмболизатов, созданных на основе запатентованных технологий. Они предназначены для контролируемой, целевой эмболизации. Микросферы HepaSphere могут быть загружены доксорубицином гидрохлорида или иринотеканом и способны высвобождать лекарственное средство локально в месте эмболизации. Микросферы HepaSphere — это биологически совместимые, гидрофильные, не рассасывающиеся, расширяемые и конформные микросферы. Микросферы HepaSphere разбухают при воздействии водных растворов. Поставляются в различных размерах.

В сухом виде (мкм)	20–40	30–60	50–100	100–150	150–200
--------------------	-------	-------	--------	---------	---------

УПАКОВКА

Микросферы HepaSphere содержатся в стерильном флаконе объемом 10 мл с выкручивающейся крышкой, упакованы в герметично закрытый пакет. Содержимое: 25 мг или 50 мг сухих микросфер HepaSphere в одном флаконе, которые перед использованием подлежат восстановлению.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Пациенты с непереносимостью процедур окклюзии сосудов.

- Анатомические особенности сосудов или особенности кровотока, препятствующие установке катетера или введению эмболизата.
- Наличие или подозрение на возникновение спазма сосудов.
- Наличие или вероятность возникновения кровотечения.
- Наличие атероматозного заболевания тяжелой формы.
- 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 HepaSphere.
- Сосудистое сопротивление, периферическое по отношению к питающим артериям, которое препятствует доставке микросфер HepaSphere 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 HepaSphere следует выбирать с учетом ангиографического исследования артерий и вен. Размер микросфер HepaSphere следует выбирать таким образом, чтобы их размер подходил к размеру питающего сосуда и, чтобы избежать их попадания из артерии в вену.
- Некоторые микросферы HepaSphere могут несколько выходить за пределы диапазона, поэтому врач должен обязательно тщательно выбрать размер микросфер HepaSphere 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 том числе сосудах головы и шеи, следует с особой осторожностью, а также врач должен тщательно взвесить и сопоставить возможный положительный эффект эмболизации с рисками и потенциальными

осложнениями процедуры. Эти осложнения могут включать в себя слепоту, потерю слуха и обоняния, паралич и даже смерть.

- В результате длительного флюороскопического воздействия у пациентов с большой массой тела при использовании боковой рентгеновской проекции и неоднократном повторе рентгеновского обследования возможно сильное повреждение кожи, вызванное облучением. Используйте клинический протокол вашего медицинского учреждения, чтобы проверить соответствие полученной дозы облучения конкретному типу выполняемой процедуры.
- Развитие лучевого поражения пациента может быть отсроченным. Пациентов следует информировать о возможных пострадиационных эффектах, о том, чего следует ожидать 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 липиодол/этиодол.
- Внимательно следите за появлением признаков неточной эмболизации. Во время инъекции внимательно следите за жизненно важными показателями пациента, в частности, уровнем SaO_2 (например, гипоксия, изменения в ЦНС). В случае появления признаков неточной эмболизации или симптомов болезни пациента процедуру следует прекратить и изучить возможности шунтирования или увеличения размера микросфер.
- Если в процессе инъекции микросфер не удастся быстро получить ангиографическое подтверждение эмболизации, следует рассмотреть возможность использовать микросферы большего размера.

Предупреждения об использовании микросфер малого размера:

- Следует соблюдать особую

осторожность при использовании эмболических веществ, диаметр которых меньше разрешающей способности рентгеновского оборудования. Артериовенозный анастомоз, наличие ветвей сосудов, ведущих в противоположном целевой зоне направлении, или исходящих сосудов, не выявленных до эмболизации, может привести к неточной эмболизации и серьезным осложнениям.

- Существует большая вероятность того, что микросферы размером менее 100 мкм блокируют приток крови к дистальным тканям. Использование микросфер малого размера повышает вероятность ишемического повреждения сосудов, 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, чтобы избежать ишемии нецелевых тканей непереносящих ее, например, нервной ткани.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Микросферы HeraSphere могут использовать только врачи, 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, крышка или пакет повреждены.

Микросферы предназначены для одноразового использования — Содержимое поставляется в стерильном виде —

Повторное использование, переработка или повторная стерилизация содержимого открытого флакона запрещены. Повторное использование, переработка

или повторная стерилизация может нарушить структурную целостность средства и/или привести к потере его эффективности, что может повлечь за собой травмирование пациента, его болезнь или смерть. При повторном использовании, переработке и повторной стерилизации также может возникнуть риск заражения средства, что может привести к инфицированию пациента или перекрестному инфицированию, помимо прочего, к переносу инфекционной болезни от одного пациента к другому. Заражение вещества может привести к травме, болезни или смерти 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. Микросферы разбухают, увеличиваясь в диаметре примерно в четыре раза в водном растворе 0,9 % NaCl и неионных контрастных препаратах по сравнению с первичным диаметром частиц в сухом виде. Степень разбухания при загрузке доксорубицином гидрохлорида зависит от количества препарата, которым загружено вещество. Лиофилизированный доксорубицин HCl следует восстанавливать в растворе 0,9 % NaCl. При загрузке доксорубицином гидрохлорида размер микросфер HeraSphere уменьшается примерно на 20 %, а при загрузке иринотеканом на 30 % по сравнению с размером при восстановлении в чистом водном растворе 0,9 % NaCl. 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 их неспособности достичь установленной цели эмболизации или эмболизации большей площади тканей.

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 HeraSphere.

Максимальная рекомендованная концентрация иринотекана составляет 20 мг/мл.

Пациентам с установленной аллергией на неионные контрастные препараты перед эмболизацией может потребоваться назначение кортикостероидов. Для пациентов, страдающих следующими заболеваниями, в ходе предпроцедурной подготовки может понадобиться дополнительное обследование или меры предосторожности:

- гемморрагический диатез или гиперкоагулятивность;
- иммунная недостаточность.

Примечание. При загрузке микросфер HeraSphere доксорубицином гидрохлорида или иринотеканом см. инструкцию по применению соответствующего препарата для получения информации относительно противопоказаний, предупреждений, мер предосторожности, возможных осложнений, дозировки и ведения пациентов перед использованием.

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Эмболизация сосудов — это процедура повышенного риска. В любой момент проведения процедуры или после ее завершения могут возникнуть осложнения, в том числе следующие:

- паралич, вызванный нецелевой эмболизацией или ишемическим повреждением в результате отека прилегающих тканей;
- нежелательный отток или попадание микросфер HeraSphere 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;
- ишемия сосудов, в том числе ишемический инсульт, ишемический инфаркт (включая инфаркт миокарда), а также некроз тканей;
- окклюзия капиллярного русла и повреждение тканей;
- вазоспазм;
- реканализация (восстановление просвета сосуда);
- слепота, потеря слуха и обоняния;

- реакция на чужеродное тело, требующая медицинского вмешательства;
- инфекция, требующая медицинского вмешательства;
- 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);
- аллергическая реакция на медикаменты (например, анальгетики);
- аллергическая реакция на неионные контрастные препараты или эмболический материал;
- разрыв сосуда или опухоли и кровоизлияние;
- смерть;
- постэмболизационный синдром (например, тошнота, рвота, боль, жар).
- Дополнительная информация содержится в разделе «Предупреждения».

РАЗБУХАНИЕ

Микросферы НераSphere разбухают в процессе восстановления в водном растворе 0,9 % NaCl и неионных контрастных препаратов. При гидратации в 100 %-ном водном растворе 0,9 % NaCl или в неионном контрастном препарате, или в 50 %-ном неионном контрастном препарате и 50 %-ном водном растворе 0,9 % NaCl 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 вариабельности 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 минимальное количество водного или физиологического раствора для доксорубицина гидрохлорида должно составлять 10 мл, а для иринотекана —

5 мл. Степень разбухания при загрузке доксорубицином гидрохлорида зависит от количества препарата, которым загружено вещество. При загрузке доксорубицином гидрохлорида диаметр микросфер НераSphere уменьшается примерно на 20 %, а при загрузке иринотеканом — на 30 % по сравнению с диаметром при восстановлении в чистом водном растворе 0,9 % NaCl.

СОВМЕСТИМОСТЬ С КАТЕТЕРОМ

Микросферы НераSphere можно вводить с помощью микрокатетеров, имеющих следующие характеристики:

В сухом виде (мкм)	Примерный размер после восстановления (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

Микросферы НераSphere следует восстанавливать в 100 %-ном водном растворе 0,9 % NaCl или в неионном контрастном препарате или в 50 %-ном неионном контрастном препарате и 50 %-ном водном растворе 0,9 % NaCl, если микросферы используются без доставки доксорубицина гидрохлорида или иринотекана, или загружены раствором доксорубицина гидрохлорида или иринотекана, до введения катетера.

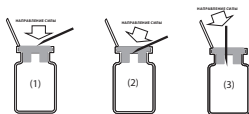
- Тщательно выбирайте диаметр микросфер НераSphere в соответствии с диаметром целевых сосудов на желаемом уровне окклюзии в сосудистой сети и типом водного раствора. См. описание «РАЗБУХАНИЕ».
- Микросферы НераSphere могут находиться снаружи флакона. Поэтому манипуляции с флаконом следует проводить в стерильных условиях вдали от основного стерильного поля.
- Убедитесь в том, что размер микросфер НераSphere соответствует диаметру используемого катетера. См. таблицу выше.
- Внимательно осмотрите упаковку,

убедитесь в ее целостности.

Извлеките флакон из пакета. Внешняя поверхность флакона стерильна.

- Для предотвращения попадания частей резиновой пробки в иглу, вставьте инъекционную иглу следующим образом:

1. Удерживайте иглу так, чтобы скос иглы был обращен вверх, и разместите кончик по диагонали к месту вставки. 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 игла станет невидимой. 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.

МИКРОСФЕРЫ NEPHASPHERE МОЖНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ КАК С ДОКСОРУБИЦИНОМ ГИДРОХЛОРИДА, ТАК И БЕЗ НЕГО.

ВАРИАНТ 1. ПОДГОТОВКА К ЭМБОЛИЗАЦИИ БЕЗ ПРЕПАРАТА (АСЕПТИЧЕСКАЯ)

Приблизительное время восстановления при использовании микросфер без загрузки препаратом составляет 10 минут.

- Наполните шприц объемом 10 мл 100%-ным водным раствором 0,9 % NaCl или неионным контрастным препаратом (или 50%-ным водным раствором 0,9 % NaCl и 50 % контрастного препарата). Установите в шприце иглу диаметром 20G или более.

- Чтобы обеспечить полноценное восстановление микросфер НераSphere, 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 откидную крышку; не снимайте с флакона фиксирующее кольцо или пробку.

- Аккуратно проткните иглой шприца пробку флакона. Продолжая вращать флакон, 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 НераSphere встряхните содержимое флакона, чтобы жидкость соприкоснулась с пробкой 5-10 раз.
- Подождите как минимум 10 минут, чтобы микросферы НераSphere восстановились до полного объема.
- Используя шприц объемом 30 мл и иглу диаметром 20G или более, извлеките содержимое флакона. Переверните флакон вертикально дном кверху. Вытяните иглу настолько, чтобы она была погружена в жидкость, но не соприкасалась с пробкой. Наберите все содержимое флакона в шприц.

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 водного раствора 0,9 % 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 HeraSphere можно использовать только для доставки доксорубицина гидрохлорида (см. Вариант 2 ниже) или иринотекана (см. Вариант 3 ниже).

- Если микросферы были восстановлены 100 % 0,9 %-ным раствором NaCl, в шприц, содержащий микросферы HeraSphere, следует добавить неионное контрастное вещество для визуализации при рентгенокопии. Если для восстановления микросфер было использовано неионное контрастное вещество, можно добавить дополнительное количество неионного контрастного вещества.

ВАРИАНТ 2. ПОДГОТОВКА К ЭМБОЛИЗАЦИИ С ЗАГРУЗКОЙ ДОКСОРУБИЦИНОМ ГИДРОХЛОРИДА

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ. Доксорубицин HCl липосомного типа не подходит для загрузки микросфер HeraSphere.

Загрузка микросфер HeraSphere лиофилизированным доксорубицином гидрохлорида, разведенным в водном растворе 0,9 % NaCl, обычно занимает один час. Микросферы HeraSphere нельзя использовать, если они полностью не насыщены раствором и не увеличились в объеме. Кинетика загрузки предварительно растворенного доксорубицина HCl может варьироваться в зависимости от концентрации и pH раствора.

- Выберите подходящую дозу доксорубицина гидрохлорида для загрузки в микросферы HeraSphere.

Примечание. Максимальную дозу доксорубицина гидрохлорида 75 мг можно загрузить в каждый флакон объемом 25 мг с микросферами HeraSphere. Растворите нужную дозу

лиофилизированного доксорубицина гидрохлорида в 20 мл раствора 0,9 % 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 HeraSphere.

- 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 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 откидную крышку; 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, удерживая его пальцами, и введите во флакон все количество 10 мл раствора доксорубицина гидрохлорида.
- Поставьте флакон с микросферами HeraSphere 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 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 10-минутного периода насыщения установите иглу диаметром 20G или более во втором шприце емкостью 30 мл, содержащий оставшиеся 10 мл раствора доксорубина 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 доксорубина 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.
- Прежде чем извлечь иглу из флакона с микросферами НераSphere, удерживая шприц вертикально, аккуратно опустите его поршень до упора, чтобы удалить остатки раствора в пластиковой части иглы.
- Замените иглу колпачком шприца, а затем встряхните его несколько раз для однородного смешивания содержимого шприца.
- Подождите как минимум 60 минут, чтобы микросферы НераSphere восстановились до полного объема и загрузились доксорубином гидрохлорида. На протяжении этих 60 минут шприц следует встряхивать каждые 10–15 минут для оптимизации распределения препарата по микросферам.
- Через 60 минут дайте шприцу постоять, 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 НераSphere, загруженные доксорубином гидрохлорида, не менее 20 мл неионного контрастного препарата, однако более значительные количества могут обеспечить лучший контроль во время эмболизации. Встряхните шприц 2–3 раза и подождите 5 минут до образования однородной суспензии.
- Перед любой инъекцией убедитесь в том, что микросферы находятся в суспензии, если это не так, встряхните шприц несколько раз в разных направлениях, чтобы диспергировать его содержимое.

ВАРИАНТ 3. ПОДГОТОВКА К ЭМБОЛИЗАЦИИ С ЗАГРУЗКОЙ ИРИНОТЕКАНОМ

Микросферы НераSphere, загруженные иринотеканом, применимы только к размерам 20–40 мкм, 30–60 мкм и 50–100 мкм.

Загрузка микросфер НераSphere иринотеканом обычно занимает 30 минут. Микросферы НераSphere нельзя использовать, если они полностью не насыщены раствором и не увеличились в объеме.

- Выберите подходящую дозу иринотекана для загрузки в микросферы НераSphere. Максимальную дозу иринотекана 100 мг можно загрузить в каждый флакон объемом 25 мг с микросферами НераSphere. Раствор иринотекана обычно доступен в концентрации 20 мг/мл.
- Наберите иринотекан в шприц, присоединенный к игле с диаметром 20G или более.
- 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 откидную крышку; не снимайте с флакона фиксирующее кольцо или пробку.

- Аккуратно проткните пробку флакона иглой шприца, содержащего раствор

иринокан. Продолжайте вращать флакон, удерживая его пальцами, и введите во флакон раствор иринокана.

- Поставьте флакон с микросферами НераSphere 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 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 30-минутного периода насыщения и загрузки, присоедините иглу диаметром 20G или более к шприцу соответствующего размера и введите ее во флакон с микросферами НераSphere. Наберите содержимое флакона с микросферами НераSphere 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 НераSphere, удерживая шприц вертикально, аккуратно опустите его поршень до упора, чтобы удалить остатки раствора в пластиковой части иглы.
- Замените иглу колпачком шприца, а затем встряхните его несколько раз для однородного смешивания содержимого шприца.
- Перед использованием добавьте соответствующее количество

неионного контрастного препарата в шприц, содержащий микросферы НераSphere, загруженные ириноканом.

- Большой объем неионного контрастного препарата может привести к высвобождению иринокана в супернатант.
- Встряхните шприц 2–3 раза и подождите 5 минут до образования однородной суспензии.
- Перед любой инъекцией убедитесь в том, что микросферы находятся в суспензии, если это не так, то встряхните шприц несколько раз в разных направлениях, чтобы диспергировать его содержимое.
- Не удаляйте супернатант.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ДОСТАВКЕ

- 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 НераSphere, загруженных доксорубицином/ириноканом/смягчающим средством, используйте шприц для инъекций объемом не более 3 мл. Рекомендуется использовать шприц объемом 1 мл.
- Наберите смесь загруженных микросфер НераSphere в шприц для инъекций.
- Выделение аликвоты эмболизации для инъекции можно выполнить двумя способами:

Вариант 1. Присоедините с помощью 3-х годового регулировочного краника инфузионный микрокатетер к шприцу, содержащему микросферы НераSphere, загруженные доксорубицином/ириноканом/смягчающим средством, и используйте для инъекции шприц объемом 1 мл через открытый порт 3-х годового регулировочного краника.

Вариант 2. Серийные аликвоты микросфер НераSphere, загруженных доксорубицином/ириноканом/смягчающим средством, можно набрать из шприца в шприц

- объемом 1 мл через 3-ходовой регулировочный краник, 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 НераSphere.
 - Под непрерывным флюороскопическим контролем медленно, аккуратно и постепенно, из расчета 1 минута на 1 мл смеси с микросферами, введите аликвоту микросфер НераSphere. 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 НераSphere, загруженных доксорубицином/иринотеканом/смягчающим средством, 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 флюороскопическим контролем до достижения нужного уровня деваскуляризации.
 - После завершения вливания микросфер НераSphere удалите катетер одновременно с легкой аспирацией, чтобы не вытеснить в кровоток микросферы НераSphere, которые могут находиться в просвете катетера. После удаления катетера следует выбросить, повторное использование катетера запрещено.
 - Открытые флаконы и неиспользованные микросферы НераSphere следует выбросить.

ВНИМАНИЕ.

Если происходит закупорка катетера или значительное сопротивление вливанию, не пытайтесь протолкнуть его силой, поскольку обратный ток эмболизационного материала может привести к неточной эмболизации. Удалите катетер, аккуратно продолжая аспирацию, и выбросьте его.

КОНСЕРВИРОВАНИЕ И ХРАНЕНИЕ

Микросферы НераSphere следует хранить в сухом темном месте в их оригинальных флаконах. Используйте до срока, указанного на этикетках.

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.

Размер вещества в сухом виде (мкм)	Цветовая кодировка (края этикеток)	Количество микросфер (мг)	Стандарт
20—40	Серый	25 50	V 125 HS V 150 HS
30—60	Оранжевый	25 50	V225 HS V250 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

ИНФОРМАЦИЯ НА УПАКОВКЕ

Символ	Значение
	Производитель: Наименование и адрес
	Срок годности: год-месяц-день
	Код партии
	Номер по каталогу
	Не стерилизовать повторно
	Не использовать, если упаковка повреждена.
	Защищать от воздействия солнечных лучей
	Хранить в сухом месте
	Не применять повторно
	Внимание! Обратитесь к сопроводительной документации
	Апирогенно
	Стерилизация излучением
	Товарный знак ЕС — Код нотифицированного органа: 0459
	Размер сухих микросфер/размер гидратированных микросфер

Обо всех тяжелых или угрожающих жизни нежелательных явлениях или случаях смерти, связанных с применением микросфер HeraSphere, следует уведомлять изготовителя средства.

INSTRUKCJA UŻYTKOWANIA

PRZEZNACZENIE

Mikrosfery HepaSphere™ są przeznaczone do stosowania w celu embolizacji naczyń krwionośnych z jednoczesnym podaniem chlorowodoru (HCl) doksorubicyny lub bez w ramach leczenia lub w ramach przygotowań przedoperacyjnych do następujących zabiegów:

- embolizacja raka wątrobowokomórkowego;
- embolizacja przerzutów do wątroby.

Mikrosfery HepaSphere załadowane irynotekaniem są przeznaczone do stosowania podczas następujących zabiegów:

- embolizacja przerzutów raka jelita grubego (mCRC, metastatic colorectal cancer) w wątrobie.

OPIS

Mikrosfery HepaSphere należą do grupy materiałów embolizacyjnych opartych na zastrzeżonych technologiach. Są one przeznaczone do kontrolowanej, celowanej embolizacji. Mikrosfery HepaSphere można załadować HCl doksorubicyny lub irynotekaniem, i dzięki temu mogą one uwalniać lek lokalnie, w miejscu embolizacji. Mikrosfery HepaSphere są biokompatybilne, hydrofilowe, niewchłaniające, rozszerzalne i elastyczne. W kontakcie z roztworami wodnymi mikrosfery HepaSphere pęcznieją. Są one odstępné w różnych rozmiarach.

W stanie suchym (µm)	20–40	30–60	50–100	100–150	150–200
----------------------	-------	-------	--------	---------	---------

OPAKOWANIE WYROBU

Mikrosfery HepaSphere są dostarczane w jałowej fiolce o pojemności 10 ml zamkniętej cienkim zaciskaniem kapslem i zapakowanej w szczelnie zamknięty woreczek. Zawartość: w każdej fiolce znajduje się 25 mg lub 50 mg suchych mikrosfer HepaSphere, które należy odtworzyć przed użyciem.

PRZECIWWSKAZANIA

- pacjenci nietolerujący zabiegów zamykania naczyń;
- budowa naczyń lub przepływ krwi uniemożliwiający właściwe umieszczenie cewnika lub wstrzyknięcie czynnika embolizującego;

- stwierdzenie lub podejrzenie skurczu naczyń;
- stwierdzenie lub prawdopodobieństwo wystąpienia krwotoku;
- ciężka miażdżyca;
- obecność naczyń obocznych, co podczas embolizacji może stwarzać zagrożenie dla zdrowych obszarów;
- połączenia lub przetoki tętniczko-żylné 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 zamknięcia 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, słuchu, 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 dokładnie monitorować parametry życiowe pacjenta, w tym SaO_2 (np. hipoksja, zmiany w OUN). 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 pojawią się szybko wyraźne zmiany świadczące o embolizacji, należy rozważyć wybór mikrosfer w większym rozmiarze.

Ostrzeżenia dotyczące używania małych mikrosfer:

- Jeśli planowane jest użycie materiałów embolizacyjnych, które mają mniejszą średnicę niż zdolność rozdzielcza sprzętu do obrazowania, należy zachować szczególną ostrożność. 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, toteż 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 naczyniowe. Tylko lekarz może zdecydować, w którym momencie należy przerwać wstrzykiwanie mikrosfer HepaSphere.

Nie używać, jeśli fiołka, kapsel 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, obróbka lub sterylizacja mogą mieć wpływ na integralność strukturalną wyrobu lub prowadzić do uszkodzenia wyrobu, co z kolei może spowodować uszkodzenie ciała, chorobę lub zgon pacjenta. Ponowne użycie, obróbka lub sterylizacja mogą stwarzać ryzyko zanieczyszczenia wyrobu i wywołać zakażenie u pacjenta lub prowadzić do zakażeń krzyżowych, w tym, między innymi, przenoszenia chorób zakaźnych pomiędzy pacjentami. Zanieczyszczenie wyrobu może doprowadzić do uszkodzenia ciała, 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 pęcznią w roztworze wodnym. Stopień pęcznienia zależy od stężenia jonów w roztworze. W 0,9% wodnym roztworze NaCl oraz w niejonowych środkach kontrastujących mikrosfery pęcznią, zwiększając swoją średnicę około czterokrotnie wobec średnicy wyjściowej w stanie suchym. Stopień pęcznienia po załadowaniu HCl doksorubicyny zależy od ilości leku użytej do ładowania wyrobu. Liofilizowany HCl doksorubicyny należy odtworzyć w 0,9% roztworze NaCl. Mikrosfery HepaSphere zmniejszają swój rozmiar o około 20% po załadowaniu HCl doksorubicyny oraz o 30% po załadowaniu irynotekanem w porównaniu z rozmiarem osiąganym w czystym 0,9% wodnym roztworze NaCl. 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 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. 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 doksorubicyny lub irynotekanem, 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:

- paraliż spowodowany embolizacją naczyń innych niż docelowe lub uszkodzeniem niedokrwiennym wywołanym przez obrzęk okolicznych tkanek;
- niepożądane cofanie się lub przedostanie się mikrosfer HepaSphere do prawidłowych tętnic sąsiadujących ze zmianą docelową lub, poprzez zmianę, do innych tętnic lub łożysk tętniczych, takich jak tętnica szyjna wewnętrzna, krążenie płucne, czy wieńcowe; zatorowość płucna z powodu połączenia tętniczko-żylnego;
- niedokrwienie w miejscu niepożądanym, w tym udar niedokrwienny, zawał o podłożu niedokrwiennym (w tym zawał mięśnia sercowego) oraz martwica tkanki;
- zamknięcie łożyska naczyń włosowatych i uszkodzenie tkanek;
- skurcz naczyń;
- rekanalizacja;
- utrata wzroku, słuchu i węchu;
- reakcja na ciało obce wymagająca interwencji medycznej;
- zakażenie wymagające interwencji medycznej;
- 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);
- reakcja alergiczna na leki (np. leki przeciwbólowe);
- reakcja alergiczna na niejonowe środki kontrastujące lub materiały embolizacyjne;
- rozerwanie naczynia lub zmiany i krwotok;
- zgon;
- zespół poembolizacyjny (objawy takie jak nudności, wymioty, ból, gorączka);
- Więcej informacji można znaleźć w części Ostrzeżenia.

PĘCZNIE

Mikrosfery HepaSphere pęcznią w trakcie odtwarzania w 0,9% wodnym roztworze NaCl i niejonowym środku kontrastującym. Po wprowadzeniu do 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 pęcznią, 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 odtwarzania 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 zamknięcia 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.

ZGODNOŚĆ CEWNIKÓW

Mikrosfery HepaSphere można wstrzykiwać z użyciem mikrocewników o następujących specyfikacjach:

W stanie suchym (µm)	Przybliżony zakres rozmiarów po odtworzeniu (µm)	Śr. wew. cewnika (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

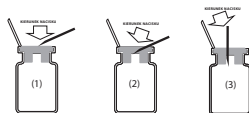
INSTRUKCJE

Przed wprowadzeniem cewnika do naczynia pacjenta mikrosfery HepaSphere należy odtworzyć wyłącznie w 0,9% wodnym roztworze NaCl lub niejonowym środka

kontrastującym lub mieszaninie złożonej w 50% z niejonowego środka kontrastującego, a w 50% z 0,9% wodnego roztworu NaCl, a jeśli planowane jest jednoczesne dostarczanie do zmiany HCl doksorubicyny lub irynotekanu, należy załadować je roztworem HCl doksorubicyny lub roztworem irynotekanu.

- Uważnie wybrać rozmiar mikrosfer HepaSphere na podstawie wielkości naczyń docelowych na planowanym poziomie zamknięcia w układzie naczyniowym i charakteru roztworu wodnego. Patrz opis „PĘCZNIENIA”.
- 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.
- 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. Wyjąć fiolkę z woreczka. Zewnętrzna powierzchnia fiolki jest jałowa.
- 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 zeskrobać górnej powierzchni gumowego korka tym miejscem igły, w którym kończy się szlif.
3. Nadal delikatnie dociskając igłę w kierunku przeciwnym niż szlif, powoli wprowadzić igłę pionowo przez gumowy korek.



4. Po przygotowaniu dokładnie obejrzeć roztwór, aby stwierdzić, czy nie ma w nim resztek gumy. Jeśli roztwór wydaje się zanieczyszczony, nie używać go.

MIKROSFERY HEPASPHERE MOŻNA STOSOWAĆ PO ZAŁADOWANIU ICH HCl DOKSORUBICYNY LUB IRYNOTEKANEM LUB BEZ LEKÓW.

OPCJA 1: PRZYGOTOWANIE DO EMBOLIZACJI BEZ LEKU (MIKROSFERAMI NIEZAWIERAJĄCYMI LEKU)

Przybliżony czas odtwarzania bez ładowania lekiem wynosi 10 minut.

- Napełnić całkowicie strzykawkę o pojemności 10 ml 0,9% wodnym roztworem NaCl lub niejonowym środkiem kontrastującym (lub mieszaniną złożoną w 50% z 0,9% wodnego roztworu NaCl, a w 50% z niejonowego środka kontrastującego). 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 odchylane wieczko; 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: 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 roztworu do odtwarzania do fiołki, można zastosować odpowiednie techniki aspiracji lub odpowietrzania obowiązuje 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 wstrząsnąć 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.

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).

- Jeżeli mikrosfery odtwarzano wyłącznie z użyciem 0,9% roztworu NaCl, do strzykawki zawierającej mikrosfery HepaSphere należy dodać niejonowy środek kontrastujący, aby były one widoczne podczas fluoroskopii. Jeżeli do odtwarzania mikrosfer używano niejonowego środka kontrastującego, można dodać większą ilość tego środka.

OPCJA 2: PRZYGOTOWANIE DO EMBOLIZACJI MIKROSFERAMI ZAŁADOWANYMI HCl DOKSORUBICYNĄ

OSTRZEŻENIE: liposomalne postaci HCl doksorubicyny nie nadają się do ładowania mikrosfer HepaSphere.

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 spęcznieniem. 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 żądaną 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 strzykawk o pojemności 30 ml. Każda strzykawka o pojemności 30 ml powinna zawierać 10 ml roztworu HCl doksorubicyny.
- Do strzykawk o pojemności 30 ml zawierających po 10 ml roztworu HCl doksorubicyny podłączyć igły w rozmiarze 20G lub większe.
- Aby mieć pewność, że mikrosfery HepaSphere zostaną odtworzone prawidłowo, należy umieścić fiolkę z mikrosferami HepaSphere poziomo pomiędzy palcami i kilka razy obrócić. Dzięki temu sucha zawartość fiołki osiadzie na ściankach.
- Uwaga: otworzyć tylko odchylane wieczko; nie usuwać kapsla ani gumowego korka.
- Ostrożnie wprowadzić igłę jednej ze strzykawk o pojemności 30 ml zawierających 10 ml roztworu HCl doksorubicyny przez korek fiołki. Cały czas obracając fiolkę w palcach wstrzyknąć pełne 10 ml roztworu HCl doksorubicyny do fiołki.
- Ustawić fiolkę z mikrosferami HepaSphere pionowo. Powoli wyjąć strzykawkę z igłą i odstawić fiolkę na 10 minut, aby mikrosfery uległy pełnemu uwodnieniu.
- W trakcie 10-minutowego okresu uwadniania 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: 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 fiolkę pionowo denkiem do góry. Odcinać igłę na tyle, aby była zanurzona w płynie, ale nie zablokowana korkiem. Zaaspirować całą zawartość fiołki do strzykawki.
- 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 zatyczką do strzykawki i kilka razy wstrząsać strzykawką, aby zawartość równomiernie się rozłożyła.
- Odczekać co najmniej 60 minut, aby mikrosfery HepaSphere w pełni zwiększyły swój rozmiar i załadowały się HCl doksorubicyny. Podczas tych 60 minut należy wstrząsać strzykawką 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. Wstrząsać strzykawką dwa lub trzy razy i odczekać pięć minut, aż roztwór stanie się jednorodny.
- Przed wstrzyknięciem upewnić się, że sfery są zawieszone w roztworze, jeśli nie, wstrząsać strzykawką kilka razy, aby zawartość równomiernie rozłożyła się w strzykawce.

OPCJA 3: PRZYGOTOWANIE DO EMBOLIZACJI MIKROSFERAMI ZAŁADOWANYMI IRYNOTEKANEM

Irynotekanem można ładować tylko mikrosfery HepaSphere o rozmiarach 20-40 μ , 30-60 μ i 50-100 μ .

Zgodnie z ogólną wytyczną ładowanie mikrosfer HepaSphere irynotekanem trwa około 30 minut. Nie używać mikrosfer HepaSphere przed ich pełnym uwodnieniem i spęcnieniem.

- 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.
- 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 osiadzie na ściankach.

Uwaga: otworzyć tylko odchylane wieczko; nie usuwać kapsla ani gumowego korka.

- Ostrożnie wprowadzić igłę podłączoną do strzykawki zawierającej roztwór irynotekanu przez korek fiołki. Cały czas obracając fiołkę w palcach, wstrzyknąć roztwór irynotekanu do fiołki.
- Ustawić fiołkę z mikrosferami HepaSphere pionowo. Powoli wyjąć strzykawkę z igłą i pozostawić fiołkę na 30 minut, aby mikrosfery uległy pełnemu uwodnieniu.
- W trakcie tych 30 minut 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 30-minutowym okresie uwadniania i ładowania lekiem założyć igłę w rozmiarze 20 G lub większym na strzykawkę o odpowiedniej pojemności i wprowadzić igłę do fiołki z mikrosferami HepaSphere. Zaaspirować zawartość fiołki z mikrosferami HepaSphere do strzykawki. 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.
- 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 zatyczką do strzykawki i kilka razy wstrząsnąć strzykawką, aby zawartość równomiernie się rozłożyła.
- Bezpośrednio przed użyciem dodać taką samą objętość niejonowego środka kontrastującego do mikrosfer HepaSphere załadowanych irynotekanem.
- Dodanie większej objętości niejonowego środka kontrastującego może powodować uwalnianie irynotekanu do supernatantu.
- Wstrząsnąć strzykawką dwa lub trzy razy i odczekać pięć minut, aż roztwór stanie się jednorodny.
- 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 jakiekolwiek połączenia tętniczko-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 kranik trójdrożny do strzykawki zawierającej mikrosfery HepaSphere załadowane doksorubicyną/irynotekaniem/niezawierające leku i do mikrocewnika do wlewu i z wykorzystaniem strzykawki o pojemności 1 ml wykonywać wstrzyknięcia przez otwarty port kranika trójdrożnego.

Opcja 2: Kolejne części objętości roztworu mikrosfer HepaSphere załadowanych doksorubicyną/irynotekaniem/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 zawiesina z mieszaniną 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/irynotekaniem/

niezawierających leku nastąpi zastój w szypule zaopatrującej, należy odczekać pięć minut, a następnie po odczekaniu pełnych pięciu 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.

UWAGA

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 I PRZECHOWYWANIE

Mikrosfery HepaSphere należy przechowywać w suchym miejscu bez dostępu światła w oryginalnych fiolkach i opakowaniach. Nie używać po upływie daty podanej na etykiecie.

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.

Rozmiar wyrobów w stanie suchym (µm)	Kod kolorystyczny (otoczka 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

INFORMACJE NA OPAKOWANIU

Symbol	Opis
	Producent: Nazwa i adres
	Data ważności: rok-miesiąc-dzień
	Numer partii
	Numer katalogowy
	Nie sterylizować ponownie
	Nie używać w przypadku uszkodzenia opakowania
	Chronić przed światłem słonecznym
	Chronić przed wilgocią
	Nie używać ponownie
	Przestroga: należy zapoznać się z załączonymi dokumentami
	Wyrób niepirogenny
	Sterylizowany promieniowaniem
	Oznaczenie EC – identyfikator jednostki notyfikowanej: 0459
	Rozmiar suchych mikrosfer/Rozmiar uwodnionych mikrosfer

Wszystkie ciężkie lub zagrażające życiu zdarzenia niepożądane lub zgony związane ze stosowaniem mikrosfer HepaSphere należy zgłaszać wytwórcy wyrobu.

NÁVOD K POUŽITÍ

ZAMÝŠLENÉ POUŽITÍ

Mikrokuličky HepaSphere™ jsou indikovány k embolizaci krevních cév

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 k použití v následující indikaci:

- embolizace metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC) do jater.

POPIS

Mikrokuličky HepaSphere patří do řady embolizačních produktů založených na patentovaných technologiích. Jsou určeny ke kontrolované řízené embolizaci. Mikrokuličky HepaSphere mohou obsahovat navázaný doxorubicin HCl nebo irinotekan a jsou schopné přípravek uvolňovat lokálně v místě embolizace. Mikrokuličky HepaSphere jsou biokompatibilní hydrofilní nevstřebatelné expandovatelné a tvarovatelné mikrokuličky. Mikrokuličky HepaSphere zvětšují v kontaktu s vodnými roztoky svůj objem. Jsou k dispozici v širokém spektru velikostí.

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

BALENÍ ZDRAVOTNICKÉHO PROSTŘEDKU

Mikrokuličky HepaSphere se dodávají ve sterilní 10ml ampulce se zahnutým uzávěrem v uzavřeném obalu.

Obsah: 25 mg nebo 50 mg suchých mikrokuliček HepaSphere na lahvičku určených k rekonstituci před použitím.

KONTRAINDIKACE

- Pacienti netolerující vaskulární okluze
- Anatomické poměry cévního řečiště nebo krevní tok neumožňující správné uložení katetru nebo embolizační injekci
- Potvrzený nebo suspektní vazospasmus
- Potvrzený nebo pravděpodobné krvácení
- Těžké aterosklerotické onemocnění
- Kolaterální cévy potenciálně ohrožující normální povodí během embolizace
- Vysokoprůtokové arteriovenózní pístěle nebo fistuly s průměrem lumina

větším než mikrokuličky HepaSphere o zvolené velikosti

- Periferní cévní odpor kladený přírodním arteriím před průchodem mikrokuliček HepaSphere do léze
- Nepoužívejte v plicním, koronárním cévním řečišti ani cévním řečišti centrálního nervového systému
- Známa citlivost na polyvinylalkoholakrylát-ko-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 by tudíž měl 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 poškozením kůže pacienta. Dodržujte klinický protokol vašeho pracoviště a zajistěte použití správné radiační dávky u všech typů provedených výkonů.
- Radiační poranění se u pacienta může rozvinout až v určitém odstupu. Pacientům je nutné potenciální vlivy záření vysvětlit – popsat jim, jak vypadají, a koho mají kontaktovat, pokud by se tyto příznaky objevily.
- Mikrokuličky HepaSphere je ZAKÁZÁNO rekonstituovat v 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 SaO_2 (kupř. hypoxii, změny funkce 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 použití embolizačních agens o průměru menším než 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 náležající 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 vyškolení v cévní embolizaci. Velikost a množství mikrokuliček je nutné pečlivě zvolit na základě ošetřované léze a potenciální přítomnosti arteriovenózních píštělí. 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 sterilní

Otevřenou lahvičku nikdy nepoužívejte opakovaně, nezpracovávejte k opakovanému použití ani neresterilizujte. Opakované použití, zpracování k opakovanému použití či resterilizace mohou narušit strukturální integritu prostředku a vést k jeho selhání s následným poraněním, zhoršením zdravotního stavu nebo úmrtím pacienta. Opakované použití, zpracování k opakovanému použití nebo resterilizace jsou také spojené s rizikem kontaminace zdravotnického prostředku a mohou vést k infekci či křížové infekci pacienta, včetně (mimo jiné) přenosu infekčního (infekčních) onemocnění z jednoho pacienta na druhého. Kontaminace zdravotnického prostředku může mít za následek poranění, zhoršení zdravotního stavu nebo úmrtí pacienta. Při všech zákrocích je nutné dodržovat schválenou aseptickou techniku.

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. V 0,9% vodném roztoku NaCl a neiontové kontrastní látky větších mikrokuličky svůj průměr ve srovnání s původním průměrem za sucha přibližně čtyřikrát. Míra nárůstu objemu mikrokuliček s navázaným doxorubicinem HCl závisí na množství léčiva obsaženého v produktu. Lyofilizovaný doxorubicin HCl je nutné rekonstituovat v 0,9% roztoku NaCl. Ve srovnání s velikostí mikrokuliček HepaSphere po vložení do čistého 0,9% vodného roztoku NaCl jsou kuličky s navázaným doxorubicinem HCl asi o 20 % menší a kuličky s navázaným irinotekanem jsou menší o 30 %. Mikrokuličky HepaSphere jsou komprimovatelné a lze je jednoduše podat 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. Periprocudurální péče o pacienty s následujícími onemocněními si může vyžadovat další vyšetření nebo opatření:

- krvácivé nebo hyperkoagulační stavy,
- imunokompromitované stavy.

Poznámka: Před navázáním doxorubicinu HCl nebo irinotekanu do mikrokuliček HepaSphere si prostudujte návod k použití příslušného léku, kde naleznete kontraindikace, varování, opatření, potenciální komplikace, dávkování a pokyny k další péči o pacienta.

POTENCIÁLNÍ KOMPLIKACE

Cévní embolizace je výkon spojený s vysokým rizikem. Kdykoli během zákroku nebo po něm může dojít ke komplikacím, které mohou zahrnovat (mimo jiné):

- ochrnutí v důsledku necílené embolizace nebo ischemického poškození v důsledku otoku naléhající tkáně
- nechtěný reflux nebo průchod mikrokuliček HepaSphere do normálních artérií v blízkosti cílové léze nebo přes lézi do jiných artérií či arteriálních lůžek jako kupř. a. carotis interna, a. pulmonalis nebo koronární arterie
- plicní embolie v důsledku arteriovenózní píštěle
- ischemie v nechtěném místě, včetně ischemického iktu, ischemického infarktu (včetně infarktu myokardu) a tkáňové nekrózy
- okluze kapilárního lůžka a tkáňové poškození
- vazospasmus
- rekanalizace
- slepota, ztráta sluchu a ztráta čichu
- reakce na cizí látku vyžadující zdravotnický zásah
- infekce vyžadující zdravotnický zásah
- komplikace spojené s katetrizací (kupř. 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)
- alergická reakce na léky (kupř. analgetika)
- alergická reakce na neiontovou kontrastní látku nebo embolizační materiál
- ruptura cévy nebo léze a krvácení
- úmrtí
- postembolizační syndrom (jako nauzea, zvracení, bolest, horečka)

- 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 0,9% vodným roztokem čistého NaCl nebo neiontovou kontrastní látkou nebo směsí sestávající z 50 % z neiontové kontrastní látky a z 50 % z 0,9% vodného roztoku NaCl dojde přibližně k 4násobnému nárůstu průměru mikrokuliček HepaSphere z původního průměru za sucha za přibližně 10 minut. Kupř.: 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 nárůstu objemu dané charakteristikami vlastního procesu mohou mít některé mikrokuličky HepaSphere po rekonstituci velikost lehce vybočující ze stanoveného rozmezí. Lékař by tudíž měl velikost mikrokuliček HepaSphere zvolit velice pečlivě dle velikosti cílových cév na požadované úrovni okluze v cévním systému a charakteru vodného roztoku.

Poznámka: Mikrokuličky HepaSphere je nutné smíchat s minimálně 10 ml roztoku doxorubicinu HCl nebo fyziologického roztoku a minimálně 5 ml irinotekanu, aby došlo ke správné expanzi. Míra nárůstu objemu mikrokuliček s navázaným doxorubicinem HCl závisí na množství léčiva obsaženého v produktu. 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 injekčně podávat pomocí mikrokateřů s následujícími specifikacemi:

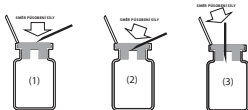
Suché (µm)	Přibližný rozsah velikostí po rekonstituci (µm)	Vnitřní průměr katetru (palce)
20–40	80–160	≥0,020
30–60	120–240	≥0,021
50–100	200–400	≥0,021
100–150	400–600	≥0,024
150–200	600–800	≥0,027

POKyny

Mikrokuličky HepaSphere je nutné před zavedením katetru rekonstituovat s 0,9% vodným roztokem čistého (100%) NaCl nebo neiontovou kontrastní látkou nebo směsí sestávající z 50 % z neiontové kontrastní látky a z 50 % z 0,9% vodného roztoku NaCl, pokud nebudete mikrokuličky používat k aplikaci doxorubicinu HCl nebo irinotekanu nebo pokud budou kuličky obsahovat navázaný roztok doxorubicinu HCl nebo irinotekanu.

- Pečlivě zvolte velikost mikrokuliček HepaSphere dle velikosti cílových cév na požadované úrovni okluze v daném cévním systému a charakteru vodného roztoku. Viz popis v části „ZVĚTŠENÍ OBJEMU“.
- Mikrokuličky HepaSphere mohou být uloženy mimo lahvičky. Z tohoto důvodu je nutné s lahvičkou manipulovat mimo hlavního sterilního pole asepticky.
- Zkontrolujte kompatibilitu mikrokuliček HepaSphere s katetrem o zamýšlené velikosti, který chcete použít. Viz tabulka výše.
- Zkontrolujte balení a ujistěte se, že není poškozeno. Vyměňte lahvičku z obalu. Vnější povrch lahvičky je sterilní.
- Injekční jehlu zaveďte 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 zkosenému ostří 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 zkosenému ostří pomalu zaveďte jehlu vertikálně přes gumový uzávěr.



4. Po přípravě pečlivě zkontrolujte roztok a ujistěte se, že se v něm nenachází žádné kontaminující

kousky gumy. Pokud se roztok zdá být kontaminovaný, nepoužívejte jej.

MIKROKULIČKY HEPASPHERE LZE POUŽÍVAT S NAVÁZANÝM DOXORUBICINEM HCl ČI IRINOTEKANEM NEBO BEZ NICH.

MOŽNOST 1: PŘÍPRAVA K EMBOLIZACI BEZ LÉKU (JEDNODUCHÁ)

Přibližná doba rekonstituce při použití bez navázání léku je 10 minut.

- Naplňte stříkačku o objemu 10 ml 0,9% vodným roztokem čistého (100%) NaCl nebo neiontovou kontrastní látkou (nebo směsí sestávající z 50 % 0,9% vodného roztoku NaCl a z 50 % kontrastní látky). Připojte stříkačku k jehle o průměru 20 G nebo větší.
- Správnou rekonstituci mikrokuliček HepaSphere zajistíte následovně: uchopte lahvičku prsty horizontálně a několikrát ji převraťte. Tímto 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 injekčně do ní aplikujte celý objem (10 ml) rekonstituční látky. Poté lahvičku uložte 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 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 aplikace rekonstituční látky do lahvičky. Pokud před rekonstitucí provádíte aspiraci vzduchu z lahvičky, dávejte pozor, abyste z lahvičky nenasáli obsažené kuličky.
- Lahvičku 5–10krát protřepejte, aby se tekutina dostala do kontaktu se zátkou. Zajistíte 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 více. Otočte lahvičku do vertikální polohy dnem vzhůru. Zatlačte jehlu do polohy, ve které bude ponořena do tekutiny, ale nebude

ji omezovat zátka. Aspirujte celý obsah lahvičky do stříkačky.

Poznámka: Pokud jste z lahvičky před tímto krokem aspirovali vzduch, před aspirací jejího obsahu do ní vzduch stříkačkou opět podejte. Ulehčíte si tak aspiraci rekonstituovaného produktu obsaženého v lahvičce do stříkačky. Pokud neodeberete veškerý obsah, natlačte do lahvičky další vzduch a aspiraci zopakujte. Do stříkačky můžete přidat další neiontovou kontrastní látku nebo 0,9% vodný roztok 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 pouze k aplikaci doxorubicinu HCl (viz možnost 2 níže) nebo irinotekanu (viz možnost 3 níže).

- Pokud jste mikrokuličky rekonstituovali pomocí 0,9% roztoku čistého (100%) NaCl, je nutné do stříkačky obsahující mikrokuličky HepaSphere přidat neiontovou kontrastní látku zajišťující jejich vizualizaci při skioskopii. Pokud jste k rekonstituci mikrokuliček použili neiontovou kontrastní látku, můžete přidat další neiontovou kontrastní látku.

MOŽNOST 2: PŘÍPRAVA K EMBOLIZACI MIKROKULIČEK S NAVÁZANÝM DOXORUBICINEM HCl

VAROVÁNÍ: Doxorubicin HCl v lipozomální formě není vhodný k navázání do mikrokuliček HepaSphere.

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 každou lahvičku obsahující 25 mg mikrokuliček HepaSphere, je 75 mg. Požadovanou dávku lyofilizovaného doxorubicinu HCl rozpustíte v 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 vyšším.
- Správnou rekonstituci mikrokuliček HepaSphere zajistíte následovně: uchopte lahvičku s mikrokuličkami HepaSphere prsty horizontálně a několikrát ji převratte. Tímto přemístíte suchý obsah lahvičky k boční stěně.
- **Poznámka:** Otevřete pouze otevírací uzávěr. Neodstraňujte z lahvičky zahnutý prstenec ani zátka.
- Opatrně zaveďte jehlu jedné ze stříkaček o objemu 30 ml s 10 ml roztoku doxorubicinu HCl přes zátka lahvičky. Za neustálého otáčení lahvičky v prstech injekčně podejte do lahvičky celých 10 ml roztoku doxorubicinu HCl.
- Uložte 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 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 nedorazí k automatické aspiraci ze stříkačky do lahvičky, opatrně aspirujte vzduch z lahvičky do stříkačky a poté injekčně podejte rekonstituční tekutinu. Dodržujte pokyny ke správné aspiraci a/nebo odvodu defínované 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 obsažené 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. Zatlačte jehlu do polohy, ve které bude ponořena do tekutiny, ale nebude ji omezovat zátka. 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.
 - Nahradte jehlu uzávěrem stříkačky a protřepáním obsah stříkačky rozmíchejte.
 - Počkejte minimálně 60 minut, aby se mikrokuličky HepaSphere plně zvětšily a navázaly doxorubicin HCl. Během tohoto 60minutového intervalu je třeba stříkačku jednou za 10–15 minut protřepat 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.
 - Přidejte do stříkačky o objemu 30 ml obsahující mikrokuličky HepaSphere s navázaným doxorubicinem HCl minimálně 20 ml neiontové kontrastní látky. Větší objemy roztoku mohou poskytnout lepší kontrolu nad zákrokem během embolizace. Stříkačku 2krát nebo 3krát protřepejte a počkejte 5 minut, dokud nedosáhnete homogenity roztoku.
 - 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 MIKROKULIČEK 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 každou lahvičku obsahující 25 mg mikrokuliček HepaSphere, je 100 mg. Roztok irinotekanu je standardně dostupný v koncentraci 20 mg/ml.

- Aspirujte irinotekan do stříkačky připojené k jehle o průměru 20 G nebo větší.
- Správnou rekonstituci mikrokuliček HepaSphere zajistíte následovně: uchopte lahvičku s mikrokuličkami HepaSphere prsty horizontálně a několikrát ji převraťte. Tímto přemístíte suchý obsah lahvičky k boční stěně.

Poznámka: Otevřete pouze otevírací uzávěr. Neodstraňujte z lahvičky zahnutý prstenec ani zátka.

- Opatrně zaveďte jehlu stříkačky obsahující roztok irinotekanu přes zátka lahvičky. Za neustálého otáčení lahvičky v prstech podejte do lahvičky irinotekan.
- Uložte 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 aspirujte vzduch z lahvičky do stříkačky a poté injekčně podejte rekonstituční tekutinu. Dodržujte pokyny ke správné aspiraci a/nebo odvodu 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 obsažené 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. Naaspirujte obsah lahvičky s mikrokuličkami HepaSphere do stříkačky. Otočte lahvičku do vertikální polohy dnem vzhůru. Zatlačte jehlu do polohy, ve které bude ponořena do tekutiny, ale nebude ji omezovat zátka. 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.

- Nahradte jehlu uzávěrem stříkačky a několika protřepáními obsah stříkačky rozmíchejte.
- Krátce před použitím přidejte do stříkačky s mikrokuličkami HepaSphere s navázaným irinotekanem stejný objem neiontové kontrastní látky.
- Použití většího objemu neiontové kontrastní látky může vést k uvolnění irinotekanu do supernatantu.
- Stříkačku 2krát nebo 3krát protřepejte a počkejte 5 minut, dokud nedosáhnete homogenity roztoku.
- Před injekční aplikací se ujistěte, že jsou mikrokuličky suspendované. Pokud tomu tak není, několikrát protřepejte stříkačku a rozptýlte tak její obsah.
- Neodstraňujte žádný supernatant.

POKYNY K PODÁNÍ

- Na základě snímků o vysokém rozlišení pečlivě vyhodnoťte cévní síť spojenou s cílovou lézí.

Poznámka: Než začnete s embolizací, ujistěte se, že daná oblast neobsahuje arteriovenózní píštěle.

- Standardními technikami zaveďte aplikační katetr do cílové cévy a špičku katetru co nejblíže k cíli embolizace.
- K podávání mikrokuliček HepaSphere s navázaným doxorubicinem/irinotekanem nebo jednoduchých mikrokuliček 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: Připojte ke stříkačce obsahující mikrokuličky HepaSphere s navázaným doxorubicinem/irinotekanem nebo jednoduché mikrokuličky trojcestný stavěcí ventil. Jeho další port připojte k infuznímu mikrokatetru a pomocí stříkačky o objemu 1 ml proveďte přes otevřený port trojcestného ventilu injekční aplikaci.

Možnost 2: Ze stříkačky lze postupně odebírat alikvotní díly mikrokuliček HepaSphere s navázaným doxorubicinem/irinotekanem nebo

jednoduché mikrokuličky do stříkačky o objemu 1 ml přes trojcestný stavěcí ventil, 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.

- Protřepáním stříkačky udržujte mikrokuličky HepaSphere v homogenní suspenzi.
- Za kontinuální skioskopické kontroly 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 mikrokuliček HepaSphere s navázaným doxorubicinem/irinotekanem nebo jednoduchých mikrokuliček 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.
- Otevřenou lahvičku nebo nepoužitě 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.

UCHOVÁVÁNÍ A USKLADNĚNÍ

Mikrokuličky HepaSphere je nutné uchovávat na suchém tmavém místě v jejich původních lahvičkách a obalu. Použijte do data uvedeného na štítku.

Po rekonstituci uložte roztok mikrokuliček HepaSphere v prostředí o teplotě 2 až 8 °C. Spotřebujte do 24 hodin, pokud jej nepoužijete ihned. Mikrokuličky HepaSphere neuchovávejte po přidání kontrastní látky.

Velikost suchých produktů (µm)	Barevný kód (okrajů štítku)	Množství mikrokuliček (mg)	Označení
20–40	Šedá	25 50	V 125 HS V 150 HS
30–60	Oranžová	25 50	V225 HS V250 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

INFORMACE NA OBALU

Symbol	Označení
	Výrobce: Název a adresa
	Datum spotřeby: rok-měsíc-den
	Číslo šarže
	Katalogové číslo
	Neresterilizujte
	Nepoužívejte, pokud došlo poškození obalu
	Chraňte před slunečním světlem
	Uchovávejte v suchu
	Nepoužívejte opakovaně
	Upozornění: Prostudujte průvodní dokumenty
	Není pyrogenní
	Sterilizováno zářením
	Logo označení CE – identifikace oznámeného subjektu: 0459
	Velikost suchých mikrokuliček / velikost hydratovaných mikrokuliček

Všechny závažné život ohrožující příhody nebo úmrtí spojené s použitím mikrokuliček HepaSphere je nutné nahlásit výrobci zdravotnického prostředku.

ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ

HeraSphere™ микросфери са предназначени за употреба при емболизация на кръвоносни съдове със или без въвеждане на Doxorubicin HCl за терапевтични или предоперативни цели при следните процедури:

- Емболизация на хепатоцелуларен карцином
- Емболизация на метастази на черния дроб.

HeraSphere микросфери, заредени с Irinotecan, са предназначени за употреба при:

- Емболизация на метастазен колоректален рак (мКРК) на черния дроб.

ОПИСАНИЕ

HeraSphere микросфери са част от серията емболични агенти на основата на патентовани технологии. Те са предназначени за контролирана, таргетна емболизация. HeraSphere микросфери могат да бъдат зареждани с Doxorubicin HCl или Irinotecan и могат да освобождават лекарството локално в мястото на емболизация. HeraSphere микросфери са биосъвместими, хидрофилни, нерезорбируеми, разширяващи се и еднообразни микросфери. HeraSphere микросфери се надуват под въздействието на водни разтвори. Те се предлагат в различни размери.

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

ОПАКОВКА НА УРЕДА

HeraSphere микросфери се съдържат в стерилен, 10 ml флакон, с гофрирана капачка, опакован в херметизиран джоб. Съдържание: 25 mg или 50 mg сухи HeraSphere микросфери за един флакон, които се разтварят повторно преди употреба.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- Пациенти с непоносимост към процедури на васкуларна оклузия
- Васкуларна анатомия или кръвоток, възпрепятстващи правилното поставяне на катетър или

емболична инжекция

- Наличие или подозрение за вазоспазъм
- 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 HeraSphere микросферите
- Съдово съпротивление периферно на захранващите артерии, което възпрепятства проходимостта на HeraSphere микросфери 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 HeraSphere микросфери трябва да се избере след разглеждане на артериовенозния ангиографски образ. Размерът на HeraSphere трябва да се избере както според размера на съда, захранващ целта, така и с цел да се предотврати преминаването от артерията до вената.
- Някои HeraSphere микросфери могат да имат незначителни отклонения от границите, така че лекарят трябва да е сигурен, че е избрал внимателно размера на HeraSphere микросферите в съответствие с размера на таргетните съдове при желаното ниво на оклузия 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 екстракраниалната циркулация около главата и шията, и лекарят трябва внимателно да преценява потенциалните ползи от използването на емболизация спрямо рисковете и потенциални усложнения от процедурата. Тези усложнения могат да включват ослепяване, загуба на слуха, загуба на обонянието,

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.
- НераSphere микросфери НЕ ТРЯБВА да се разтварят повторно в стерилизирана вода за инжектирането. Повторното разтваряне в стерилизирана вода може да доведе до екстензивно надуване, което ще доведе до силно затруднено инжектиране на НераSphere микросфери или може да предотврати инжектирането.
- Не ресуспендирайте НераSphere микросфери с Lipiodol / Ethiodol.
- Обърнете внимание на признаци за нетаргетна емболизация. По време на инжектирането внимателно мониторирайте жизнените признаци на пациента, за да включите SaO_2 (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 развиват 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 посилен синдром на постемболизация.
- 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 таргетна, например нервна тъкан.

ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

НераSphere микросфери трябва да се използват само от лекари с обучение в процедурите на васкуларна емболизация. Размерът и качеството 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 спирането на инжектирането на НераSphere микросфери.

Не използвайте продукта, ако флаконът, капачката или джобът са повредени.

Само за еднократна употреба - Съдържанието се доставя стерилно

- В никакви случаи да не се използва повторно, да не се дезинфектира или стерилизира повторно съдържанието на флакон, който е бил отворен. Повторната употреба, дезинфектирането или повторното стерилизиране може да наруши структурната цялост на уреда

и/или да доведе до неизправност на уреда, която на свой ред може да доведе до нараняване на пациента, заболяване или смърт. Повторната употреба, дезинфектирането или повторното стерилизиране може също да създаде риск от замърсяване на уреда и/или да доведе до инфекция на пациента или кръстосана инфекция, включително, но не ограничено до трансмисията на инфекциозна болест(и) от един пациент на друг. Замърсяването на уреда може да доведе до увреждане, заболяване или смърт на пациента. Всички процедури трябва да се извършват в съответствие с одобрените асептични методи.

НераSphere микросфери НЕ ТРЯБВА да се използват в тяхното оригинално сухо състояние. Те трябва да бъдат ресуспендирани преди употреба. НераSphere микросфери се надуват във воден разтвор. Размерът на надуването зависи от йонната концентрация на разтвора. Микросферите надуват до около четирикратно диаметър си в 0,9% NaCl воден разтвор и нейонно контрастно вещество спрямо първоначалния си сух диаметър. Размерът на надуването при зареждане с Doxorubicin HCl зависи от количеството на лекарството, с което се зарежда продуктът. Лиофилизираният Doxorubicin HCl трябва да се ресуспендира в NaCl 0,9% разтвор. НераSphere микросфери имат намаление на размера с около 20%, когато се зареждат с Doxorubicin HCl, и 30%, когато се зареждат с Irinotecan, спрямо размера в чист NaCl 0,9% воден разтвор. НераSphere микросфери се свиват и могат да бъдат инжектирани лесно през микрокатетри. Въпреки това инжектирането на НераSphere микросфери 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 Doxorubicin HCl е 5 mg/ml. Концентрации на Doxorubicin HCl над 5 mg/ml значително увеличават вискозитета на разтвора и го затрудняват при обработката на НераSphere микросфери. Максималната препоръчителна концентрация на Irinotecan 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 НераSphere микросфери с Doxorubicin HCl или Irinotecan, преди употребата прочетете съответната информация за употреба на лекарството за информацията относно противопоказания, предупреждения, предпазни мерки, потенциални усложнения, дозиране и мениджмънт на пациента.

ПОТЕНЦИАЛНИ УСЛОЖНЕНИЯ

Васкуларната емболизация е високорискова процедура. Във всеки момент по време или след процедурата могат да се получат усложнения, които могат да включват, но не се ограничават до, следните:

- Парализа в резултат на нетаргетна емболизация или исхемично увреждане от оток на съседна тъкан
- Нежелан рефлукс или преминаване на НераSphere микросфери 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
- Ишемия на нежелано местоположение, включително исхемичен инсулт, исхемичен инфаркт (включително миокарден инфаркт) и тъканна некроза
- Оклюзия на капилярно русло и тъканно увреждане
- Вазоспазм
- Реканализация
- Ослепяване, загуба на слуха и загуба на обонянието
- Реакции към чуждо тяло, изискващи медицинска намеса
- Инфекции, изискващи медицинска намеса
- 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)

- Алергична реакция към медикаменти (напр. аналгетични лекарства)
- Алергична реакция към нейонно контрастно вещество или емболичен материал
- Руптура на съд или лезия и кръвоизлив
- Смърт
- Синдром на пост-емболизация (например гадене, повръщане, болка, висока температура)
- Допълнителна информация се съдържа в раздела Предупреждения

ПРОЦЕС НА НАДУВАНЕ

НераSphere микросфери се надуват по време на ресуспендиране с NaCl 0,9% воден разтвор и нейонно контрастно вещество. Когато се хидратират в 100% NaCl 0,9% воден разтвор или нейонно контрастно вещество, или 50% нейонен контраст и 50% NaCl 0,9% воден разтвор, НераSphere микросфери разширяват с около 4 пъти оригиналния си сух диаметър за около 10 минути. Например, НераSphere микросфери с диаметър 50-100 микрона в сухото си състояние ще се надуват до около 200-400 по време на ресуспендирането според препоръките по-долу. Поради вътрешно присъщите различия в процеса на надуване някои НераSphere микросфери ще имат незначителни отклонения от тези граници след ресуспендирането, така че лекарят трябва да е сигурен, че е избрал внимателно размера на НераSphere микросферите в съответствие с размера на таргетните съдове при желаното ниво на оклузия във васкулатурата и вида на водния разтвор.

Забележка: За да се надуват по подходящ начин, НераSphere микросфери трябва да се изложат на минимум 10 ml разтвор при Doxorubicin HCl или физиологичен разтвор и минимум 5 ml при Irinotecan. Размерът на надуването при зареждане с Doxorubicin HCl зависи от количеството на лекарството, с което се зарежда продуктът. НераSphere микросфери имат намаление на размера с около 20%, когато се зареждат с Doxorubicin HCl спрямо размера при чист NaCl 0,9% воден разтвор и с около 30%, когато се зареждат с Irinotecan.

СЪВМЕСТИМОСТ С КАТЕТЪР

НераSphere микросфери могат да се инжектират с микрокатетри със следните спецификации:

Сух (µm)	Приблизително повторно разтворен диапазон на размера (µm)	Идентификатор на размер на катетър (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

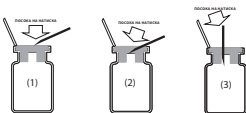
ИНСТРУКЦИИ

НераSphere микросфери трябва да се ресуспендират със 100% NaCl 0,9% воден разтвор или нейонно контрастно вещество, или 50% нейонно контрастно вещество и 50% NaCl 0,9% воден разтвор, ако се използват без доставяне на Doxorubicin HCl и Irinotecan, или да се зареждат с разтвор с Doxorubicin HCl и разтвор с Irinotecan преди поставянето на катетъра.

- Внимателно изберете размера на НераSphere микросферите според размера на таргетните съдове и желаното ниво на оклузия във васкулатурата и вида воден разтвор. Вижте описанието на "ПРОЦЕС НА НАДУВАНЕ".
- НераSphere микросфери могат да попаднат извън флакона. Ето защо флаконът трябва да се обработва асептично на разстояние от основното стерилно поле.
- Проверете съвместимостта на НераSphere микросферите с желания размер на катетъра, който ще използвате. Вижте таблицата по-горе.
- Огледайте опаковката, за да се уверите, че не е нарушена. Извадете флакона от джоба. Външната повърхност на флакона е стерилна.
- 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 запушалка 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 запушалка.



4. След подготовката внимателно огледайте разтвора, за да определите дали има замърсявания от гума. Ако разтворът изглежда замърсен, не го използвайте.

НЕРАSPHERE МИКРОСПЕРИ МОГАТ ДА СЕ ИЗПОЛЗВАТ СЪС ИЛИ БЕЗ ЗАРЕЖДАНЕ НА DOXORUBICIN HCl ИЛИ IRINOTECAN.

ОПЦИЯ 1: ПОДГОТОВКА ЗА ЕМБОЛИЗАЦИЯ БЕЗ ЛЕКАРСТВО (СЛАБА)

Приблизителното време за ресуспендиране, когато се използва без зареждане на лекарство, е 10 минути.

- Напълнете 10 ml спринцовка със 100% NaCl 0,9% воден разтвор или нейонно контрастно вещество (или 50% NaCl 0,9% воден разтвор и 50% контраст). Съединете спринцовката с игла с размер на диаметъра 20 или по-голям.
- За да гарантирате правилното ресуспендиране на НераSphere микросфери, дръжте 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 ресуспендиране 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 ресуспендиране. За по-лесното инжектиране на веществото за ресуспендиране 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 ресуспендирането, внимавайте да не извадите сферите от флакона.

- За да гарантирате хомогенното ресуспендиране на НераSphere микросферите, 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 НераSphere микросферите да се ресуспендират 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. Аспирирайте цялото съдържание на флакона в спринцовката.

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 ресуспендирани по описания по-горе начин, НераSphere микросфери могат да се използват в съчетание с химиотерапевтични агенти като

Cisplatin, Epirubicin, Doxorubicin HCl, Fluorouracil, Irinotecan и Mitomycin след хидратирането. От друга страна, за доставянето на лекарство НераSphere микросфери са предназначени само за употреба с Doxorubicin HCl (вижте по-долу Опция 2) или Irinotecan (вижте по-долу Опция 3).

- Ако микросферите се ресуспендират чрез 100% NaCl 0,9%, нейонното контрастно вещество трябва да се добави към спринцовката, която съдържа НераSphere микросфери, за да се получи изображение при флуороскопия. Ако за ресуспендирането на микросферите е било използвано нейонно контрастно вещество, може да се добави допълнително нейонно контрастно вещество.

ОПЦИЯ 2: ПОДГОТОВКА ЗА ЕМБОЛИЗАЦИЯ, ЗАРЕДЕНА С DOXORUBICIN HCl

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Липозомни формули на Doxorubicin HCl не са подходящи за зареждане в НераSphere микросфери.

Според общите указания зареждането на лиофилизиран Doxorubicin HCl, разтворен в NaCl 0,9% разтвор, в НераSphere микросфери ще отнеме един час. НераSphere микросфери не трябва да се използват, преди да са напълно хидратирани и надути. Кинетиката на зареждане на предварително разтворен Doxorubicin HCl може да е различна, в зависимост от концентрацията и pH на разтвора.

- Изберете подходящата доза Doxorubicin HCl за зареждане в НераSphere микросфери.

Забележка: Във всеки флакон 25 mg НераSphere микросфери може да бъде заредена максимална доза Doxorubicin HCl 75 mg. Разтворете желаната доза лиофилизиран Doxorubicin HCl в 20 ml NaCl 0,9% разтвор за инжектирането.

НИКОГА НЕ ИЗПОЛЗВАЙТЕ ЧИСТА ВОДА

Забележка: Максималната препоръчителна концентрация на Doxorubicin HCl е 5 mg/ml. Концентрации на Doxorubicin HCl над 5 mg/ml значително увеличават вискозитетата на разтвора и го затрудняват при обработката на НераSphere микросфери.

- Аспирирайте 20 ml Doxorubicin HCl разтвор в две отделни спринцовки от 30 ml. Всяка 30 ml спринцовка трябва да съдържа 10 ml Doxorubicin HCl разтвор.
- Съединете една от 30 ml спринцовки, съдържаща 10 ml Doxorubicin HCl разтвор, с игла с размер на диаметъра 20 или по-голям.
- За да гарантирате правилното ресуспендиране на НераSphere микросферите, хванете флакона с НераSphere микросфери 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 Doxorubicin HCl разтвор, през запушалката на флакона. Продължете да завъртате флакона с върховете на пръстите си и инжектирайте целия 10 ml Doxorubicin HCl разтвор във флакона.
- Поставете флакона с НераSphere микросфери 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 разтърсете флакона с НераSphere микросфери 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 НераSphere микросферите.

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 ресуспендиране. За по-лесното инжектиране на веществата за ресуспендиране 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 ресуспендирането, 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 Doxorubicin HCl разтвор, и я вкарайте във флакона с HeraSphere микросфери. Аспирирайте съдържанието на флакона с HeraSphere микросфери в 30 ml спринцовка, съдържаща останалите 10 ml Doxorubicin 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. Аспирирайте цялото съдържание на флакона в спринцовката.
- Преди да извадите иглата от флакона с HeraSphere микросфери, 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 HeraSphere микросфери да се надут и да се заредят цялостно с Doxorubicin HCl. По време на 60-минутния период спринцовката трябва да се разклаща през 10-15 минути, за да се подпомогне разпространението 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 Doxorubicin HCl HeraSphere микросфери, от друга страна, по-големият обем разтвор може да осигури по-добър контрол по време на емболизацията. Разклатете спринцовката 2-3 пъти и изчакайте 5 минути, докато се постигне хомогенност на разтвора.

- 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, ЗАРЕДЕНА С IRINOTECAN

HeraSphere микросфери, заредени с Irinotecan, са приложими само при размери 20-40 μ , 30-60 μ и 50-100 μ .

Според общите указания зареждането на Irinotecan в HeraSphere микросфери ще отнеме 30 минути. HeraSphere микросфери не трябва да се използват, преди да са напълно хидратирани и надуты.

- Изберете подходящата доза Irinotecan разтвор за зареждане в HeraSphere микросфери. Във всеки флакон 25 mg HeraSphere микросфери може да бъде заредена максимална доза Irinotecan 100 mg. Типично Irinotecan разтвор се предлага в концентрация 20 mg/ml.
- Аспирирайте Irinotecan в спринцовка, съединена с игла с размер на диаметъра 20 или по-голям.
- За да гарантирате правилното ресуспендиране на HeraSphere микросферите, хванете флакона с HeraSphere микросфери 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 Irinotecan разтвор, през запушалката на флакона. Продължете да завъртате флакона с върховете на пръстите си и инжектирайте Irinotecan разтвора във флакона.
- Поставете флакона с HeraSphere микросфери 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 разтърсете флакона с HeraSphere микросфери

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 HepaSphere микросферите.

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 ресуспендиране. За по-лесното инжектиране на веществата за ресуспендиране 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 ресуспендирането, внимавайте да не извадите сферите от флакона.

- След 30-минутния период на хидратиране и зареждане прикрепете игла с размер 20 или по-голям в спринцовка с подходящия размер и я вкарайте във флакона с HepaSphere микросфери. Аспирирайте съдържанието на флакона с HepaSphere микросфери 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. Аспирирайте цялото съдържание на флакона в спринцовката.
- Преди да извадите иглата от флакона с HepaSphere микросфери, 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 Irinotecan HepaSphere микросфери, непосредствено преди употребата.
- По-големият обем нейонно контрастно вещество може да доведе до освобождаването на Irinotecan в супернатанта.

- Разклатете спринцовката 2-3 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 ВЪВЕЖДАНЕТО

- 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, поставете 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 HepaSphere микросфери, заредени с Doxorubicin/Irinotecan/лека емболизация. Препоръчва се употребата на 1 ml инжекционна спринцовка.
- Аспирирайте сместа с HepaSphere микросфери в инжекционната спринцовка.
- Могат да се използват два метода за секвестриране на аликутите с емболите за инжектиране:

Опция 1: Свържете 3-пътна пробка към спринцовката, съдържаща заредените с Doxorubicin/Irinotecan/лека емболизация HepaSphere микросфери, към инфузионен микрокатетър и използвайте 1 ml спринцовка за инжектиране през отворения порт на 3-пътната пробка.

Опция 2: Сериен аликути на заредените с Doxorubicin/Irinotecan/лека емболизация HepaSphere микросфери 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 всеки 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 HepaSphere микросфери.

- Под непрекъснат флуороскопски контрол инжектирайте аликвота на HeraSphere микросфери бавно, без натиск, на импулси, за период от време от 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 захранващото краче, докато въвеждате заредените с Doxorubicin/Irinotecan/слаба емболия HeraSphere микросфери, изчакайте минимум 5 минути, след което извършете 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 деваскуларизация.
- След като е изпълнена инфузията с HeraSphere микросфери, извадете катетъра, като поддържате слаба аспирация, за да се избегне изместването на остатъчни HeraSphere микросфери, който 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 HeraSphere микросфери.

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 И СЪХРАНЕНИЕ

HeraSphere микросфери могат да се съхраняват на сухо, тъмно място в оригиналните флакони и опаковка. Да се използва до датата, посочена на етикета.

Когато процедурата на повторно разтваряне е завършена, съхранявайте разтвора с HeraSphere микросфери в условия на 2 до 8°C, и го използвайте в рамките на 24 часа, АКО не го използвате незабавно. Не съхранявайте HeraSphere микросфери след добавяне на контрастно вещество.

Размер на сухите продукти (µm)	Цветен код (граница на етикета)	Количество на микросферите (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

ИНФОРМАЦИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Символ	Обозначение
	Производител: Име и адрес
	Дата на годност: година-месец-ден
	Код на партида
	Каталожен номер
	Да не се стерилизира повторно
	Не използвайте, ако опаковката е повредена
	Да се съхранява далеч от слънчева светлина
	Да се съхранява на сухо място
	Да не се използва повторно
	Внимание: Вижте съпътстващите документи
	Апирогенно
	Стерилизира се с радиация
	Лого на маркировка ЕС - Идентификация на нотифицирания орган: 0459
	Размер на сухите микросфери / Размер на хидратираните микросфери

Всички сериозни или животозастрашаващи нежелани събития или смъртни случаи, свързани с употребата на НераSphere микросфери, трябва да бъдат съобщени на производителя на уреда.

HASZNÁLATI UTASÍTÁS**RENDELTESSZERŰ HASZNÁLAT**

A HepaSphere™ mikrogömböket vérerek embolizációjára használják doxorubicin HCl célba juttatásával vagy anélkül, terápiás vagy operáció előtti eljárásokhoz a következő folyamatokban:

- Májsejtrák embolizáció
- Májáttétek embolizációja.

Az irinotecannal megtöltött HepaSphere mikrogömbök javallata a következő:

- Májáttétes végbélrák (mCRC) embolizációja.

LEÍRÁS

A HepaSphere mikrogömbök a saját technológián alapuló embolizációs anyagok családjának részei. Irányított és célzott embolizációra lettek tervezve. A HepaSphere mikrogömbök megtölthetők doxorubicin HCl-lel vagy irinotecannal, és képesek helyileg, az embolizáció helyszínén kiengedni a gyógyszert. A HepaSphere mikrogömbök biokompatibilis, hidrofil, nem felszívódó, táguló és alkalmazkodó mikrogömbök. A HepaSphere mikrogömbök vizes oldat hatására megduzzadnak. Többféle méretben kaphatók.

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

AZ ESZKÖZ CSOMAGOLÁSA

A HepaSphere mikrogömbök egy steril, 10 ml-es, peremes kupakkal ellátott üvegcsében vannak, zárt tasakba csomagolva.

Tartalma: Üvegcsénként 25 mg vagy 50 mg száraz HepaSphere mikrogömb, mely használat előtt előkészítendő.

ELLENJAVALLATOK

- A páciens nem viseli el az érelzáródással járó eljárásokat
- 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 artériafalvastagodás előfordulása esetén
- Kollaterális erek előfordulása esetén,

melyek veszélyeztethetik a normál területeket az embolizáció során

- Gyors áramlású verőér-visszér vagy gennyesedés esetén, melynek luminális átmérője nagyobb, mint a HepaSphere mikrogömbök választott mérete
- Perifériás érelenállás 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 érzékenység esetén

FIGYELMEZTETÉSEK

- A HepaSphere mikrogömbök méretét a verőér-visszér angiográfiás megjelenésének vizsgálatát követően kell kiválasztani. A HepaSphere mikrogömbök méretét úgy kell kiválasztani, hogy megfeleljen a célt tápláló 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 a verőér-visszér angiográfiás megjelenésének 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 komplikációival szemben. A komplikációk közé tartozhat a vakság, a halláscsökkenés, a szaglás elvesztése, a paralízis és a halál.
- Súlyos sugárzás okozta bőrsérülés léphet fel a páciensnél a hosszú idejű fluoroszkópos kitettség, nagy páciens, ferde röntgenábrázolás, valamint többszöri képrögzítő-üzemeltet vagy radiográf miatt. Tekintse meg a létesítménye klinikai protokollját, hogy biztosítsa a megfelelő dózisz sugárzást minden speciális típusú eljárás esetén.
- A páciens sugárzás miatti sérülése kielégíthető. A pácienseket fel kell világosítani a lehetséges sugárzás hatásairól, mit keressenek és 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 megnehezíti a HepaSphere mikrogömbök befecskendezését vagy meg is akadályozhatja azt.

- Ne készítse elő a HepaSphere mikrogömböket lipiodollal / ethiodollal.
- Nagyon figyeljen a nem célzott embolizáció jeleire. A befecskendezés alatt körültekintően kísérje figyelemmel a páciens létfontosságú jeleit, beleértve a SaO_2 -t (például hipoxia, CNS változás). Mérlegelje az eljárás befejezését, vizsgálja meg a lehetséges elhalasztást, vagy a mikrogömbök méretének növelését, ha a nem célzott embolizációra utaló bármilyen jel megjelenik, vagy a páciensnél jelentkeznek a tünetek.
- Mérlegelje a mikrogömbök méretének növelését, ha az embolizáció angiográfiás bizonyítéka nem válik gyorsan nyilvánvalóvá a mikrogömbök befecskendezése alatt.

Figyelmeztetés kis mikrogömbök használata esetén:

- Gondosan meg kell vizsgálni, hogy megfontolt-e az olyan embolizációs anyagok használata, melyek átmérője kisebb, mint a képzőberendezés felbontási képessége. A verőér-visszer anasztomózisok, a célterülettől elvezető elágazó erek vagy az embolizáció közben megjelenő, előtte nem látható erek nem célzott embolizációhoz és súlyos komplikációkhoz vezethetnek.
- A 100 mikronnál kisebb mikrogömbök nagy eséllyel szüntetik meg a keringést egy disztális szövetben. Az isémiás sérülés nagyobb lehetősége a kisebb méretű mikrogömbök használatából ered, és a sérülés következményét az embolizáció előtt meg kell fontolni. A lehetséges következmények közé tartozik a duzzadás, az elhalás, a paralízis, az öntudatvesztés és/vagy az erősebb embolizáció utáni szindróma.
- Az embolizáció utáni duzzadás eredménye lehet a célterülettel szomszédos szövet isémiája. Ügyelni kell a türekséptelen, nem célzott szövetek isémiájának elkerülésére, például idegszövetek esetén.

ÖVINTÉZKEDÉSEK

A HepaSphere mikrogömböket csak olyan orvosok használhatják, akik ismerik az émbolizációs eljárásokat.

A mikrogömbök méretét és mennyiségét gondosan kell kiválasztani a kezelendő seb és az esetleges shuntök függvényében. Csak az orvos döntheti el, mikor a legmegfelelőbb az idő a HepaSphere mikrogömbök befecskendezésének abbahagyására.

Ne használja, ha az üvegcsé, a kupak vagy a tasak rongálódott.

Csak egy páciensen használja - A csomag tartalma steril -

Soha ne használja újra, ne dolgozza fel vagy sterilizálja újra a nyitott üvegcsé tartalmát. Az újrahasználást, újrafeldolgozást vagy újra sterilizálást veszélyeztetheti az eszköz szerkezeti épségét és/vagy az eszköz meghibásodásához vezethet, ami a páciens sérülését, betegségét vagy halálát okozhatja. Az újrahasználást, újrafeldolgozást vagy újra sterilizálást az eszköz szennyeződésének kockázatával is járhat, és vagy a páciens fertőződését vagy keresztfertőződését okozhatja, beleértve, de nem csak kizárólag a fertőző betegségek átadását egyik páciensről a másikra. Az eszköz szennyeződése a páciens sérüléséhez, betegségéhez vagy halálához vezethet. Minden eljárást az elfogadott aszeptikus eljárásnak megfelelően kell végezni.

A HepaSphere mikrogömböket eredeti száraz állapotukban TILOS HASZNÁLNI.

Használat előtt elő kell készíteni. A HepaSphere mikrogömbök vizes oldatban megduzzadnak. A duzzadás mértéke az oldat ionkoncentrációjától függ. NaCl 0,9%-os vizes oldatában és nem ionos kontrasztanyagban a mikrogömbök a kezdeti száraz átmérőjükhöz képest körülbelül átmérőjük négyszeresére duzzadnak. Ha doxorubicin HCl-lel van megtöltve, a duzzadás mértéke attól függ, mennyi gyógyszerrel töltjük meg a terméket. A liofilizált doxorubicin HCl-t elő kell készíteni 0,9%-os NaCl oldatban. A HepaSphere mikrogömbök mérete a tiszta NaCl 0,9%-os vizes oldatban felvett mérethez viszonyítva körülbelül 20%-kal csökken, ha doxorubicin HCl-lel töltjük meg, irinotecannal megtöltve pedig 30%-kal. 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 páciensek esetén, akik ismertek allergiások a nem ionos kontrasztanyagra, azoknál az embolizáció előtt szükség lehet kortikoszteroidokra. Szükség lehet kiegészítő kiértékelésre és óvintézkedésekre olyan páciensek periprocedurális kezelésében, akiknél fennállnak a következő feltételek:

- Vérzésre való hajlam vagy hiperkoagulációs állapot
- Károsodott immunrendszer

Megjegyzés: Ha a HepaSphere mikrogömböket doxorubicin HCl-lel vagy irinotecannal i meg, olvassa el a megfelelő gyógyszer használatára vonatkozó információkat használat előtt az ellenjavallatokra, figyelmeztetésekre, óvintézkedésekre, lehetséges komplikációra, adagolásra és a páciens kezelésére vonatkozóan.

LEHETSÉGES KOMPLIKÁCIÓK

Az érembolizáció magas kockázatú eljárás. Az eljárás alatt vagy utána bármikor felléphetnek komplikációk, melyek magukba foglalhatják a következőket, de nem csak ezekre korlátozódnak:

- Nem célzott embolizációból eredő paralízis vagy szomszédos szövet ödémája miatti isémiás sérülés
- 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 a verőeres-visszeres shuntolás miatt
- Isémia nem kívánt helyen, beleértve az isémiás stroke-ot, isémiás infarktust (beleértve a miokardiális infarktust) és a szövetelhalást
- Hajszálér elzáródás és szövetkárosodás
- Érgörcs
- Rekanalizáció
- Vakság, halláscsökkenés, szaglás elvesztése
- Idegen testtel szembeni reakciók, melyek orvosi beavatkozást tesznek szükségessé

- Fertőzések, melyek orvosi beavatkozást tesznek szükségessé
- A katéterezéshez köthető komplikációk (például hematóma a behatolás helyén, rögzépződés és a katéter csúcsánál és kimozdulás ennek következtében, valamint ideg- és/vagy keringési sérülések, melyek lábsérüléssel végződhetnek)
- Allergiás reakció gyógyszeres kezelésre (például fájdalomcsillapítók)
- Allergiás reakció a nem ionos kontrasztanyagra vagy embolizációs anyagra
- Érmegpattanás vagy sebszakadás és vérzés
- Halál
- Posztembolizációs szindróma (például hányinger, hányás, fájdalom, láz)
- További információt a Figyelmeztetések fejezetben 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 oldattal vagy nem ionos kontrasztanyaggal, illetve 50%-ban nem ionos kontraszttal és 50%-ban NaCl 0,9%-os vizes oldattal 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 táguznak 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 tágulás érdekében a HepaSphere mikrogömböket doxorubicin HCl vagy sóoldat esetén minimum 10 ml oldat hatásának és 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.

KATÉTER KOMPATIBILITÁS

A HepaSphere mikrogömbök a következő jellemzőkkel rendelkező mikrokatéterrel fecskendezhetők be:

Száraz (µm)	Körülbelüli előkészített mérettartomány (µm)	Katéterméret azonosító (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

UTASÍTÁSOK

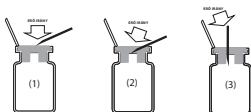
A HepaSphere mikrogömböket 100%-ban NaCl 0,9%-os vizes oldatában vagy nem ionos kontrasztanyagban, illetve 50%-ban nem ionos kontrasztanyagban és 50%-ban NaCl 0,9%-os vizes oldatában kell előkészíteni, ha doxorubicin HCl vagy irinotecan nélkül használja, vagy pedig a katéter behelyezése előtt doxorubicin HCl oldattal vagy irinotecan oldattal kell megtölteni.

- 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.
- A HepaSphere mikrogömbök az üvegcsén kívül is előfordulhatnak. Ezért az üvegcsét sterilen kell kezelni a fő steril környezettől távol.
- 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. Távolítsa el az üvegcsét a tasakból. Az üvegcsé külső felszíne steril.
- A gumidugó kifűrésának megakadályozása érdekében a következő módon szűrje bele a fecskendő:

- Tartsa úgy a tűt, hogy a ferde rész felfelé álljon, és helyezze a csúcsot a beszűrás helyére átlósan. Nyomja a csúcsot a beszűrás helyének a közepébe.
- Óvatosan fejtse ki erőt a tűre a ferde résszel ellentétes irányban, hogy könnyebben beszűrja a

tűt a beszűrás helyébe, míg a tű talprésze már nem látható. Vigyázzon, hogy ne karcolja meg a gumikupak felfelé néző felületét a tűcsúcs talpával.

- Folytassa az óvatos erőkifejtést a tűre a ferde résszel ellentétes irányban, lassan szűrja 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.

A HEPASPHERE MIKROGÖMBÖK HASZNÁLHATÓK DOXORUBICIN HCl VAGY IRINOTECAN BETÖLTÉSEL VAGY ANÉLKÜL IS.

1. LEHETŐSÉG: ELŐKÉSZÍTÉS AZ EMBOLIZÁCIÓRA GYÓGYSZER NÉLKÜL (BLAND embolizáció)

Ha gyógyszer betöltése nélkül használja, akkor az előkészítési idő körülbelül 10 perc.

- Töltse meg a 10 ml-es fecskendőt 100%-ban NaCl 0,9%-os vizes oldatával vagy nem ionos kontrasztanyaggal (illetve 50%-ban NaCl 0,9%-os vizes oldatával és 50%-ban kontraszttal). Csatlakoztassa a fecskendőt egy 20 G átmérőjű vagy nagyobb tűhöz.
- A HepaSphere mikrogömbök megfelelő előkészítésének biztosításához az üvegcsét az ujjai között vízszintesen tartva fogja meg, és forgassa meg néhányszor. Így a száraz összetevők az üvegcsé oldalfalához kerülnek.

Megjegyzés: Csak a nyitható tetejű kupakot húzza vissza; ne távolítsa el az üvegcséről a peremes gyűrűt vagy a dugót.

- Az üvegcsé 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 üvegcsét, és óvatosan távolítsa el a fecskendőt a csatlakoztatott tűvel együtt.

Megjegyzés: Az üvegcsé hermetikusan zárt. Ha a felszívás a fecskendőből az üvegcsében nem megy automatikusan végbe, akkor óvatosan kézzel kell levegőt felszívni az üvegcséből a fecskendőbe, mielőtt befecskendezné az előkészített folyadékot. A megfelelő felszívási és/vagy légtelenítési technikát az egészségügyi intézmény jóváhagyásának megfelelően használhatja a feloldott közeg üvegcsébe való befecskendezéséhez. Ha az előkészítés előtt az üvegcséből levegőt szív fel, vigyázzon, hogy ne távolítsa el a gömböket az üvegcséből.

- A HepaSphere mikrogömbök homogén módon történő előkészítéséhez rázza oda-vissza az üvegcsét, 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 és 20 G vagy annál nagyobb méretű tűt az üvegcsé tartalmának felszívásához. Fordítsa az üvegcsét függőleges pozícióba, hogy az üvegcsé alja felfelé nézzen. Húzza vissza a tűt, hogy bemerüljön a folyadékba, de a dugó ne zárja el. Szívja fel az üvegcsé teljes tartalmát a fecskendőbe.

Megjegyzés: Ha korábban levegőt szívott fel az üvegcséből, az üvegcsé tartalmának felszívása előtt a levegő óvatos befecskendezése a fecskendővel biztosítja az üvegcsé 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 hidratálás után használhatja kemoterápiás anyagok, például cisplatin, epirubicin, doxorubicin HCl, fluorouracil, irinotecan és mitomycin jelenlétében. Gyógyszer beadáshoz azonban a HepaSphere mikrogömböket csak doxorubicin HCl-lel (lásd fent a 2. lehetőséget) vagy irinotecannal (lásd lent a 3. lehetőséget) javallott használni.

- Ha a mikrogömböket 100%-ban 0,9%-os NaCl oldatban készítette elő, nem ionos kontrasztanyagot kell adagolni a HepaSphere mikrogömböket tartalmazó fecskendőbe, hogy láthatóak legyenek fluoroszkóp alatt. Ha a mikrogömbök előkészítéséhez nem ionos kontrasztanyagot használt, szükség lehet további nem ionos kontrasztanyag adagolására.

2. LEHETŐSÉG: FELKÉSZÜLÉS A DOXORUBICIN HCl-LEL TÖLTÖTT EMBOLIZÁCIÓRA

FIGYELMEZTETÉS: A doxorubicin HCl liposzómás készítmény nem alkalmas a HepaSphere mikrogömbökbe való töltésre.

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: Maximum 75 mg-os doxorubicin HCl dózis tölthető minden egyes 25 mg-os HepaSphere mikrogömböket tartalmazó üvegcsébe. Tegye oldhatóvá a liofilizált doxorubicin HCl kívánt dózisát 20 ml 0,9%-os NaCl oldatban.

SOSE HASZNÁJON 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 üvegcsét az ujjai között vízszintesen tartva fogja meg, és forgassa meg néhányszor. Így a száraz összetevők az üvegcsé oldalfalához kerülnek.

- Megjegyzés: Csak a nyitható tetejű kupakot húzza vissza; ne távolítsa el az üvegcséről a peremes gyűrűt vagy a dugót.
- Óvatosan szűrje a tüt az egyik 10 ml doxorubicin HCl oldatot tartalmazó 30 ml-es fecskendőbe az üvegcsé dugóján keresztül. Folytassa az üvegcsé forgatását az ujjai között, és fecskendezze a teljes 10 ml doxorubicin HCl oldatot az üvegcsébe.
- Állítsa fel függőlegesen a HepaSphere mikrogömbös üvegcsét. Óvatosan húzza ki a fecskendőt a csatlakoztatott tüvel együtt, és hagyja az üvegcsét 10 percig állni, hogy a gömbök teljesen hidratálódjanak.
- A 10 perces hidratációs periódus alatt mozgassa a HepaSphere mikrogömböket tartalmazó üvegcsét néhányszor előre-hátra, hogy a folyadék érintkezzen a szürke dugóval. Ismételje meg a folyamatot 2-3 percenként, hogy biztosítsa a HepaSphere mikrogömbök homogén előkészítését.

Megjegyzés: Az üvegcsé hermetikusan zárt. Ha a felszívás a fecskendőből az üvegcsében nem megy automatikusan végbe, akkor óvatosan kézzel kell levegőt felszívni az üvegcséből a fecskendőbe, mielőtt befecskendezné az előkészített folyadékot. Az egészségügyi intézmény által elfogadott helyes felszívást használhatja az előkészített közeg üvegcsébe történő könnyebb befecskendezéséhez. Ha az előkészítés előtt az üvegcséből levegőt szív fel, vigyázzon, hogy ne távolítsa el a gömböket az üvegcséből.

- A 10 perces hidratációs periódus alatt csatlakoztassa a 20 G vagy annál nagyobb átmérőjű tüt a fennmaradó 10 ml doxorubicin HCl oldatot tartalmazó második 30 ml-es fecskendőhöz, és szűrje a HepaSphere mikrogömböket tartalmazó üvegcsébe. Szívja fel a HepaSphere mikrogömböket tartalmazó üvegcsé tartalmát a fennmaradó 10 ml doxorubicin HCl oldatot tartalmazó 30 ml-es fecskendőbe. Fordítsa az üvegcsét függőleges pozícióba, hogy az üvegcsé alja felfelé nézzen. Húzza vissza a tüt, hogy bekerüljön a folyadékba, de a

dugó ne zárja el. Szívja fel az üvegcsé teljes tartalmát a fecskendőbe.

- Mielőtt eltávolítaná a tüt a HepaSphere mikrogömbös üvegcséből, mielőtt függőlegesen tartja a fecskendőt, óvatosan húzza le a fecskendő dugattyúját, eltávolítva ezzel a tüben előforduló bármiféle oldatot.
- Cserélje a tüt a fecskendővédő kupakra, és rázza a fecskendőt oda-vissza, hogy eloszlassa a tartalmát a fecskendőn belül.
- Várjon legalább 60 percet, hogy a HepaSphere mikrogömbök teljesen kitáguljanak, és töltsé be a doxorubicin HCl-t. A 60 perc alatt a fecskendőt 10–15 percenként fel kell rázni, hogy a gyógyszer eloszlása 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 30 ml-es fecskendőhöz, mely doxorubicin HCl-el töltött HepaSphere mikrogömböket tartalmaz, a nagyobb mennyiségű oldat hatására azonban jobban irányítható az embolizáció. Rázza fel a fecskendőt 2 vagy 3 alkalommal, és várjon 5 percet, míg az oldat megfelelően homogénné válik.
- 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: FELKÉSZÜLÉS AZ IRINOTECANNAL TÖLTÖTT EMBOLIZÁCIÓRA

Az irinotecannal töltött HepaSphere mikrogömbök csak 20–40 µ, 30–60 µ és 50–100 µ 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 dózist, amit a HepaSphere mikrogömbökbe szeretne tölteni. Maximum 100 mg irinotecan tölthető minden egyes 25 mg-os HepaSphere mikrogömböket tartalmazó üvegcsébe. Az irinotecan oldat jellemzően

20 mg/ml-es koncentrációban kapható.

- Szívja fel az irinotecan egy 20 G átmérőjű vagy nagyobb tűhöz csatlakoztatott fecskendőbe.
- A HepaSphere mikrogömbök megfelelő előkészítésének biztosításához a HepaSphere mikrogömböket tartalmazó üvegcsét az ujjai között vízszintesen tartva fogja meg, és forgassa meg néhányszor. Így a száraz összetevők az üvegcsé oldalfalához kerülnek.

Megjegyzés: Csak a nyitható tetejű kupakot húzza vissza; ne távolítsa el az üvegcséről a peremes gyűrűt vagy a dugót.

- Óvatosan szűrje át az irinotecan oldatot tartalmazó fecskendő tűjét az üvegcsé dugóján. Folytassa az üvegcsé forgatását az ujjai között, és fecskendezze az irinotecan oldatot az üvegcsébe.
- Állítsa fel függőlegesen a HepaSphere mikrogömbös üvegcsét. Óvatosan húzza ki a fecskendőt a csatlakoztatott tűvel együtt, és hagyja az üvegcsét 30 percig állni, hogy a gömbök teljesen hidratálódjanak.
- A 30 perc alatt rázza meg a HepaSphere mikrogömböket tartalmazó üvegcsét oda-vissza néhányszor, hogy a folyadék érintkezzen a szürke dugóval. Ismételje meg a folyamatot 2-3 percenként, hogy biztosítsa a HepaSphere mikrogömbök homogén előkészítését.

Megjegyzés: Az üvegcsé hermetikusan zárt. Ha a felszívás a fecskendőből az üvegcsében nem megy automatikusan végbe, akkor óvatosan kézzel kell levegőt felszívni az üvegcséből a fecskendőbe, mielőtt befecskendezné az előkészített folyadékot. Az egészségügyi intézmény által elfogadott helyes felszívást használhatja az előkészített közeg üvegcsébe történő könnyebb befecskendezéséhez. Ha az előkészítés előtt az üvegcséből levegőt szív fel, vigyázzon, hogy ne távolítsa el a gömböket az üvegcséből.

- 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 üvegcsébe. Szívja fel a HepaSphere mikrogömbös üvegcsé tartalmát a fecskendőbe. Fordítsa az üvegcsét függőleges pozícióba, hogy az üvegcsé alja felfelé nézzen. Húzza vissza a tűt, hogy bemerüljön a folyadékba, de a dugó ne zárja el. Szívja fel az üvegcsé teljes tartalmát a fecskendőbe.
- Mielőtt eltávolítaná a tűt a HepaSphere

mikrogömbös üvegcséből, 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.
- A nagyobb mennyiségű kontrasztanyag hatására az irinotecan kijuthat a felül úszó anyagba.
- Rázza fel a fecskendőt 2 vagy 3 alkalommal, és várjon 5 percet, míg az oldat megfelelően homogénné 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 CÉLBA JUTTATÁSHOZ

- Nagy felbontású képalkotó használata segítségével gondosan értékelje ki a célsebzhez kapcsolódó érhálózatot.

Megjegyzés: Az embolizáció megkezdése előtt fontos meghatározni, hogy jelen vannak-e verőeres-visszeres shuntok.

- A standard technológiák használatával helyezze el a katétert a célvérén belül, és a katétercsúcs legyen a lehető legközelebb az embolizáció céljához.
- Használjon egy 3 ml-nél nem nagyobb injekciós fecskendőt, a doxorubicinnel/irinotecannal/blanddal töltött HepaSphere mikrogömbök célba juttatásához. 1 ml-es injekciós fecskendő használatát 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 elzáró csapot a doxorubicinnel/irinotecannal/blanddal töltött HepaSphere mikrogömböket tartalmazó fecskendőt infúziós mikrokatéterhez, és a 3-utas elzáró csap nyitott végén keresztül használja az 1 ml-es fecskendőt.

2. lehetőség: A doxorubicinnel/irinotecannal/blanddal töltött HepaSphere mikrogömbök sorozatos

- aliquot részei a fecskendőből az 1 ml-es injekciós fecskendőbe szívhatók a 3-utas elzáró csapon keresztül, ami nincs csatlakoztatva az infúziós katéterhez. Minden aliquot részt 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 vezérlés 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: A embolizációs gömbök visszafolyása előidézheti a nem célzott szövetek és véregek azonnali isémiáját.

- Ha a doxorubicinnel/irinotecannal/ blanddal töltött HepaSphere mikrogömbök célba juttatása 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 vezérlés mellett, míg el nem éri a kívánt devaszkularizációt.

- Miután végzett a HepaSphere mikrogömb infúzióval, távolítsa el a katétert, mialatt kíméletes 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 üvegcsét vagy nem használt HepaSphere mikrogömböt dobjon el.

VIGYÁZAT

Amennyiben a katéter elzáródik vagy a befecskendezés során jelentős infúziós ellenállást észlel, ne tisztítsa a katétert nagyobb nyomással, mert az embolizációs anyag visszafolyhat, ami nem kívánt embolizációt eredményezhet. Kíméletes szívás és visszaengedés mellett távolítsa el a katétert.

KARBANTARTÁS ÉS TÁROLÁS

Tartsa a HepaSphere mikrogömböket száraz, sötét helyen az eredeti üvegcsében és csomagolásban. A címkén jelzett időpontig használja fel.

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.

Száraz termékek mérete (µm)	Színkód (címké szegélyek)	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

INFORMÁCIÓ A CSOMAGOLÁSON

Szimbólum	Elnevezés
	Gyártó: Név és cím
	Szavatossági idő: év-hónap-nap
	Tételkód
	Katalógusszám
	Ne sterilizálja újra
	Ne használja, ha a csomagolás sérült
	Ne tegye ki napfény hatásának
	Tárolja száraz helyen
	Ne használja újra
	Vigyázat: Olvassa el a csatolt dokumentumokat
	Pirogénmentes
	Sugárzás használatával sterilizált
	EC védjegy logó - Bejelentett szervezet azonosítója: 0459
	Száraz mikrogömbök mérete / Hidratált mikrogömbök mérete

A HepaSphere mikrogömbökhöz kapcsolódó minden súlyos vagy életveszélyes nemkívánatos eseményt vagy halált jelenteni kell a gyártónak.

KASUTUSJUHEND

KASUTUSVALDKOND

Mikrosfäärid HepaSphere™ on näidustatud veresoonte emboliseerimiseks koos või ilma doksorubitsiin-HCl-ita terapeutilistel või preoperatiivsetel eesmärkidel järgmistel protseduuridel:

- hepatotsellulaarse kartsinoomi emboliseerimine;
- maksametastaaside emboliseerimine.

Irinotekaaniga laetud mikrosfäärid HepaSphere on näidustatud järgmiseks:

- metastaatilise kolorektaalvähi (mCRC) maksametastaaside emboliseerimine.

KIRJELDUS

Mikrosfäärid HepaSphere on patentitud tehnoloogial põhinevate emboliseerivate ainete perekonnast. Need on välja töötatud kontrollitud ja suunatud emboliseerimiseks. Mikrosfääre HepaSphere võib laadida doksorubitsiin-HCl-i või irinotekaaniga ja need vabastavad emboliseerimiskohas ravimi lokaalselt. Mikrosfäärid HepaSphere on bioühilduvad, hüdrofiilsed, mitteresorbeeruvad, ühekordselt kasutatavad ja kuju muutvad mikrosfäärid. Kokkupuutel vesilahusega mikrosfäärid HepaSphere paisuvad. Neid on saadaval mitmes suuruses.

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

SEADME PAKEND

Mikrosfäärid HepaSphere on tõkestuskapsliga steriilses 10 ml viaalis, mis on suletud kotis.

Sisu: ühes viaalis on 25 mg või 50 mg kuivas olekus mikrosfääre HepaSphere, mis tuleb enne kasutamist manustamiskõlblikuks muuta.

VASTUNÄIDUSTUSED

- Veresoonte okluseerimisprotseduure 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 olemasolu.

- Kollateraalse verevarustuse olemasolu, mis võib potentsiaalselt ohustada normaalseid alasid emboliseerimise ajal.
- Kiire vooluga arteriovenoossed šundid või fistlid, mille valendiku diameeter on suurem kui valitud mikrosfääride HepaSphere suurus.
- Vaskulaarne resistentsus toitearteritest perifeersema, mis välistab mikrosfääride HepaSphere jõudmise koldeni.
- Mitte kasutada pulmonaalsetes, koronaarsetes ja kesknärvisüsteemi veresoontes.
- Teadaolev tundlikkus polüvinüülalkohol-ko-naatriumakrüülhappe suhtes.

HOIATUSED

- Mikrosfääride HepaSphere suuruse valimine peab toimuma pärast arteriovenoosse angiograafilise pildi läbivaatamist. Mikrosfääride HepaSphere suurus tuleb valida vastavalt sihtmärki toitva veresoone suurusele ja nii, et see ei satuks arterist veeni.
- Mõned mikrosfäärid HepaSphere võivad olla suurusvahemikust veidi väljas, nii et arst peab hoolikalt valima mikrosfääri HepaSphere suuruse vastavalt soovitud okluseerimiskoha sihtmärkveresoonte suurusele ja tegema seda pärast arteriovenoosse angiograafilise pildi hindamist.
- Mittesihipärase emboliseerimise riskete tüsistuste tõttu tuleb olla eriti ettevaatlik igal protseduuril, mis sisaldab pead ja kaela hõlmavat ekstrakraniaalset vereringet, ja arst peab hoolikalt arvestama emboliseerimise potentsiaalse kasu ja riskidega ning protseduuri potentsiaalsete tüsistustega. Tüsistuseks võivad olla nägemise, kuulmise ja haistmise kadumine, halvatus ja surm.
- Pikaajaline fluoroskoopia, tusedad patsiendid, nurga all tehtavad röntgenprojeksioonid ja mitmete piltide/uuringute tegemine võib patsiendile tekitada kiirgusindutseeritud nahakahjustusi. Järgige oma asutuse kliinilist protokoll, et tagada iga protseduuritüübi õige kiirgusdoosi rakendamine.
- Patsiendi kiirguskahjustus võib tekkida viivitusega. Patsiente tuleb nõustada võimalike kiirituse toime suhtes, mida tuleks jälgida ja kelle poole sümptomite esinemisel pöörduda.

- Mikrosfääre HepaSphere EI TOHI 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/ Ethiodoliga.
- Jälgige hoolikalt mittesihipärase emboliseerimise märke. Monitoorige süstimise ajal hoolikalt patsiendi elulisi näitajaid, sh SaO_2 (nt hüpoksia, KNS-i muutused). Kaaluge protseduuri katkestamist, võimaliku šundi esinemise uurimist või suuremate mikrosfääride valimist, kui esinevad mistahes mittesihipärase emboliseerimise tunnused või patsiendil tekivad sümptomid.
- Kaaluge suuremate mikrosfääride valimist, kui emboliseerimise angiograafilised tunnused ei avaldu mikrosfääride süstimisel otsekohe.

Väikeste mikrosfääride kasutamise hoiatused

- Kaaluge alati hoolikalt enne, kui kavatsete kasutada piltidiagnostika seadmete eristusvõimest väiksema diameetriga emboliseerivaid aineid. Arteriovenoosid anastomoosid, sihtmärgist eemale kulgevate veresoonte harud või enne emboliseerimist ilmnunud mittenähtavad veresooned võivad 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 tagajärgedega arvestada. Võimalikud tagajärjed on muu hulgas turse, nekroos, halvatus, abstsess ja/või raskem emboliseerimisjärgne sündroom.
- Emboliseerimisjärgne turse võib olla põhjustatud sihtmärgkala lähedal asuva koe isheemiast. Tuleb olla ettevaatlik, et vältida isheemia teket tundlikes, mittesihipärastes kudedes nagu närvikude.

ETTEVAATUSABINÕUD

Mikrosfääre HepaSphere võivad kasutada vaid veresoonte emboliseerimise protseduuride tegemiseks väljaõppe saanud arstid. Mikrosfääride suurus ja hulk tuleb valida hoolikalt vastavalt ravitavale koldele ja võimalike šuntide olemasolule. 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 kasutage korduvalt, ärge taastöödelge ega taassteriliseerige avatud viaali sisu. Korduvasutamine, taastöötlemine või taassteriliseerimine võib seadme struktuurse ühtsuse ohtu seada või põhjustada seadme rikke, mis omakorda võib põhjustada patsiendi kehavigastusi, haigestumist või surma. Korduvasutamine, taastöötlemine või taassteriliseerimine võivad põhjustada ka seadme saastumist ja/või patsiendi infektsiooni või nakkuse levikut, muu hulgas, kuid mitte ainult, nakkushaigus(t)e ülekannet ühelt patsiendilt teisele. Seadme saastumine võib põhjustada patsiendi kehavigastusi, haigust või surma. Kõiki protseduure tuleb teostada vastavalt heakskiidetud aseptikanõuetele.

Mikrosfääre HepaSphere EI TOHI kasutada originaalkujul kuivas olekus.

Need tuleb enne kasutamist manustamiskõlblikuks muuta. Mikrosfäärid HepaSphere paisuvad vesilahuses. Paisumise ulatus sõltub lahuse ionide kontsentratsioonist. NaCl 0,9% vesilahuses ja mitteioonses kontrastaines paisuvad mikrosfäärid umbes neljakordseks võrreldes nende kuiva oleku algdiameetriga. Paisumise ulatus doksorubiitsiin-HCl-iga laetult sõltub ravimi hulgast, millega toodet täidetakse. Lüofiliseeritud doksorubiitsiin-HCl tuleb manustamiskõlblikuks muuta NaCl 0,9% lahuses. Doksorubiitsiin-HCl-iga laetult väheneb mikrosfääride HepaSphere suurus umbes 20% ja irinotekaaniga laetult 30%, võrreldes mikrosfääride suurusega puhtas NaCl 0,9% vesilahuses. Mikrosfäärid HepaSphere on kokkusurutavad ja neid saab läbi mikrokateetrite hõlpsalt süstida. Mikrosfääride HepaSphere süstimine enne, kui need on täielikult paisunud, võib siiski põhjustada nende mittejõudmist ettenähtud emboliseerimise sihtkohta ja võimalikku suurema koeala emboliseerimist.

Märkus. Doksorubitsiin-HCl-i maksimaalne soovituslik kontsentratsioon on 5 mg/ml.

Doksorubitsiin-HCl-i kontsentratsioon üle 5 mg/ml suurendab oluliselt lahuse viskoossust ja muudab mikrosfääride HepaSphere käsitsemise 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-i või irinotekaaniga vaadake asjakohase ravimi näidustusi, et saada teavet vastunäidustuste, hoiatuste, ettevaatusabinõude, võimalike tüsistuste, annustamise ja patsiendi kasutamiseelse käsitluse kohta.

VÕIMALIKUD TÜSISTUSED

Veresoonte emboliseerimine on kõrge riskiga protseduur. Tüsistused võivad tekkida mistahes hetkel protseduuri ajal või järel ja need võivad olla muu hulgas järgmised.

- Mittesihipärasest emboliseerimist või lähedal asuva koe tursest põhjustatud isheemilisest kahjustusest tingitud halvatus.
- Mikrosfääride HepaSphere soovimatu tagasivool või kandumine sihtkolde lähedastesse normaalistesse arteritesse või läbi kolde teistesse arteritesse või arteriaalistesse süsteemidesse nagu sisemine karotiidararter, pulmonaal- või koronaarvereringe.
- Kopsuarterite emboolia arteriovenoosse šuntimise tõttu.
- Soovimatu koha isheemia, sh isheemiline insult, isheemiline infarkt (sh müokardiinfarkt) ja koenekroos.
- Kapillaarvereringe oklusioon ja koekahjustus.
- Vasospasm
- Rekanaliseerumine
- Nägemise, kuulmise ja haistmise kadumine.
- Meditsiinilist sekkumist vajav reaktsioon vöörekehale.

- Meditsiinilist sekkumist vajav infektsioon.
- Kateteriseerimisega seotud tüsistused (nt sisestuskoha hematoom, kateetriotsa tromboseerumine ja sellele järgnev nihkumine ning närvi ja/või vereringe kahjustused, mis võivad põhjustada jalavigastuse).
- Allergiline reaktsioon ravimitele (nt analgeetikumid).
- Allergiline reaktsioon mitteioonsele kontrastainele või emboliseerivale ainele.
- Veresoone või kolde ruptuur ja verejooks.
- Surm
- Embolisatsioonijärgne sündroom (nagu iiveldus, oksendamine, valu, palavik)
- Lisateave on toodud jaotises „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, mitteioonses kontrastaines või 50% mitteioonses 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 olevate soovitude 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 okluseerimiskoha sihtmärkveresoonte suurusele ja vesilahuse omadustele.

Märkus. Nõuetekohaseks paisumiseks peavad mikrosfäärid HepaSphere kokku puutuma minimaalselt 10 ml doksorubitsiin-HCl-i või füsioloogilise lahusega ja minimaalselt 5 ml irinotekaaniga. Paisumise ulatus doksorubitsiin-HCl-iga laetult sõltub ravimi hulgast, millega toodet täidetakse. Doksorubitsiin-HCl-iga laetult väheneb mikrosfääride HepaSphere suurus umbes 20% võrreldes mikrosfääride suurusega puhtas NaCl 0,9% vesilahuses ja 30% irinotekaaniga laetult.

KATEETRI ÜHILDUVUS

Mikrosfääre HepaSphere saab süstida järgmiste näitajatega mikrokateetritega.

Kuiv (µm)	Ligikaudne manustamiskõlblikuks muudetud mikrosfääride suurusvahemik (µm)	Kateetri suurus (sisedia-meeter)
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

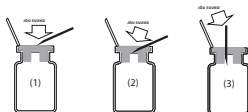
JUHISED

Mikrosfäärid HepaSphere tuleb manustamiskõlblikuks muuta 100% NaCl 0,9% vesilahuses või mitteioonses kontrastaines või 50% mitteioonses kontrastaines ja 50% NaCl 0,9% vesilahuses, kui kasutatakse mikrosfääre ilma doksorubitsiin-HCl-i või irinotekaani või mikrosfäärid on enne kateetri paigaldamist laetud doksorubitsiin-HCl-i lahuse või irinotekaani lahusega.

- Valige mikrosfääride HepaSphere suurus hoolikalt vastavalt sihtveresoone suurusele veresoonestiku soovitud okluseerimiskohal ja vastavalt vesilahuse omadustele. Vt kirjeldust jaotises „PAISUMISE VIIS“.
- Mikrosfäärid HepaSphere võivad olla viaalist väljas. Selle tõttu tuleb viaali aseptiliselt töödelda peamisest steriilsest alast eemal.
- Tagage, et mikrosfääride HepaSphere suurus ühilduks kateetri suurusega, mida kavatakse kasutada. Vt tabelit eespool.
- Kontrollige pakendit ja veenduge, et see on terve. Eemaldage viaal kotist. Viaali välispind on steriilne.
- Kummikorgi osa väljalõikamise vältimiseks sisestage süstenõel järgmiselt.

- Hoidke nõela nii, et kaldserv oleks suunaga üles, ja asetage ots diagonaalselt sisestamiskohale. Suruge ots vastu sisestamiskoha keskosa.
- 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.
- Jätkake nõela kaldpinna vastassuunas vähesel jõul rakendamist, sisestades

nõela aeglaselt ja vertikaalselt läbi kummikorgi.



- Pärast ettevalmistamist uurige hoolikalt lahust, et seal ei oleks kummilisandeid. Kui lahust on saastunud, ärge kasutage seda.

MIKROSFÄÄRE HEPASPHERE SAAB KASUTADA ILMA VÕI KOOS DOKSORUBITSIIIN-HCl-i VÕI IRINOTEKAANIGA.

1. VÕIMALUS. ETTEVALMISTUS ILMA RAVIMITA EMBOLISEERIMISEKS (LISANDITA)

Ilma ravimiteta kasutamise korral on manustamiskõlblikuks muutmise ligikaudne aeg 10 min.

- Täitke 10 ml süstal 100% NaCl 0,9% vesilahuse või mitteioonses kontrastainega (või 50% NaCl 0,9% vesilahuse ja 50% kontrastainega). Ühendage süstal suurusega 20 või suurema nõelaga.
- Mikrosfääride HepaSphere nõutekohase manustamiskõlblikuks muutmise tagamiseks hoidke sõrmeotsadega viaali horisontaalselt ja rullige seda korduvalt. Nii liiguvad viaali kuivad sisaldised külgeinala.

Märkus. Tõmmake ära vaid kate; ärge eemaldage viaalilt metallrõngast ega kummikorki.

- Sisestage süstlanõel ettevaatlikult läbi viaali korgi. Jätkake viaali rullimist sõrmede vahel ja süstige lahust 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 muutva lahuse süstimist aspireerige käsitsi ettevaatlikult õhku viaalist nõela. Manustamiskõlblikuks muutva lahuse lihtsamaks süstimiseks viaali võib kasutada tervishoiuasutuses heakskiidetud nõutekohast aspireerimis- ja/või ventileerimistehnikat. Kui viaalist aspireeritakse õhku enne manustamiskõlblikuks muutmist, tehke seda ettevaatlikult, et viaalist sfääre mitte eemaldada.

- Raputage viaali edasi-tagasi liigutustega nii, et vedelik puutuks kummikorgiga 5–10 korda kokku, et tagada mikrosfääride HepaSphere homogeenne lahustumine.
- Oodake vähemalt 10 minutit, et mikrosfäärid HepaSphere manustamiskõlblikuks muutuksid ja täielikult paisuksid.
- Viaali sisu aspireerimiseks kasutage 30 ml süstalt ja suurusega 20 või suuremat nõela. Pöörake viaal vertikaalasendisse nii, et viaali põhi on suunaga üles. Tõmmake nõela tagasi nii, et see on vedelikus, kuid mitte kummikorgi sees. Aspireerige kogu viaali sisu süstlasse.

Märkus. Kui viaalist aspireeriti eelnevalt õhk välja, siis vähene õhu viimine süstlaga enne viaali sisu aspireerimist tagab viaali sisu hõlpsama aspireerimise süstlasse. Kui kogu sisu ei eemaldu, 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 tsisplatiini, epirubitsiini, doksorubitsiin-HCl-i, fluorouratsiili, irinotekaani ja mitomütsiini juuresolekul. Kuid ravimi koldesse viimiseks on mikrosfääridega HepaSphere näidustatud vaid doksorubitsiin-HCl-i (vt allpool 2. võimalus) või irinotekaani (vt allpool 3. võimalus) kasutamise.

- Kui mikrosfäärid muudeti manustamiskõlblikuks 100% NaCl 0,9% vesilahusega, tuleb mikrosfääre HepaSphere sisaldavasse süstlasse lisada mitteioonset kontrastainet, et need fluoroskoopiliselt nähtavaks muutuksid. Kui mikrosfääride manustamiskõlblikuks muutmiseks kasutati mitteioonset kontrastainet, võib lisada veel täiendavat mitteioonset kontrastainet.

2. VÕIMALUS. ETTEVALMISTUS EMBOLISEERIMISEKS DOKSORUBITSIIN-HCl-IGA

HOIATUS. Mikrosfääride HepaSphere laadimiseks ei sobi doksorubitsiin-HCl-i liposoomsed vormid.

Üldiste juhiste kohaselt kulub mikrosfääride HepaSphere laadimiseks NaCl 0,9% lahuses lahustatud lüofiliseeritud doksorubitsiin-HCl-iga 1 tund. Mikrosfääre HepaSphere

ei tohi kasutada enne, kui mikrosfäärid on täielikult hüdreeritud ja paisunud. Eellahustatud doksorubitsiin-HCl-i laadimise kineetika võib varieeruda olenevalt lahuse kontsentratsioonist ja pH-st.

- Mikrosfääride HepaSphere laadimiseks valige sobiv doksorubitsiin-HCl-i annus.

Märkus. Doksorubitsiin-HCl-i maksimaalse annusega 75 mg võib laadida iga 25 mg mikrosfääride HepaSphere viaali. Lahustage soovitud lüofiliseeritud doksorubitsiin-HCl-i annus 20 ml NaCl 0,9% süstelahuses.

ÄRGE KASUTAGE KUNAGI PUHAST VETT

Märkus. Doksorubitsiin-HCl-i maksimaalne soovituslik kontsentratsioon on 5 mg/ml. Doksorubitsiin-HCl-i kontsentratsioon üle 5 mg/ml suurendab oluliselt lahuse viskoossust ja muudab mikrosfääride HepaSphere käsitlemise keeruliseks.

- Aspireerige 20 ml doksorubitsiin-HCl-i lahus kahte eraldi 30 ml süstlasse. Iga 30 ml süstal peab sisaldama 10 ml doksorubitsiin-HCl-i lahust.
 - Ühendage üks 10 ml doksorubitsiin-HCl-i sisaldav 30 ml süstal suurusega 20 või suurema nõelaga.
 - Mikrosfääride HepaSphere nõutekohaseks manustamiskõlblikuks muutmiseks hoidke sõrmeotsadega mikrosfääre HepaSphere sisaldavat viaali horisontaalselt ja rullige seda korduvalt. Nii liiguvad viaali kuivad sisaldised külgeseinale.
 - Märkus. Tõmmake ära vaid kate; ärge eemaldage viaalilt metallrõngast ega kummikorki.
 - Sisestage ühe 10 ml doksorubitsiin-HCl-i lahust sisaldava 30 ml süstla nõel ettevaatlikult läbi viaali korgi. Jätkake viaali rullimist sõrmede vahel ja süstige kogu 10 ml doksorubitsiin-HCl-i lahus viaali.
 - Asetage mikrosfääride HepaSphere viaal vertikaalselt. Eemaldage ettevaatlikult nõelaga süstal 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 korgiga kokku. 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

käsitsi ettevaatlikult õhku viaalist nõela. Manustamiskõlblikuks muutva lahuse hõlpsamaks süstimiseks viaali võib kasutada tervishoiuasutuses heakskiidetud nõuetekohast aspireerimis- ja/või ventileerimistehnikat. Kui viaalist aspireeritakse õhku enne manustamiskõlblikuks muutmist, tehke seda ettevaatlikult, et viaalist sfääre mitte eemaldada.

- Pärast 10-minutilist hüdreerimisega kinnitage teise, ülejäänud 10 ml doksorubitsiin-HCl-i lahust sisaldava 30 ml süstla külge suurusega 20 või suurem nõel ja sisestage see mikrosfääride HepaSphere viaali. Aspireerige mikrosfääride HepaSphere viaali sisu 30 ml süstlasse, mis sisaldab ülejäänud 10 ml doksorubitsiin-HCl-i lahust. Pöörake viaal vertikaalasendisse nii, et viaali põhi on suunaga üles. Tõmmake nõela tagasi nii, et see on vedelikus, kuid mitte kummikorgi sees. Aspireerige kogu viaali sisu süstlasse.
- Enne nõela eemaldamist mikrosfääride HepaSphere viaalist, hoides süstalt vertikaalselt, tõmmake süstla kolb ettevaatlikult alla, eemaldades lahuse jäägid, mis võivad olla nõela kinnituskohas.
- Vahetage nõel süstlakorgi vastu ja raputage süstalt edasi-tagasi liigutustega, et süstla sisu seguneks.
- Oodake vähemalt 60 minutit, et mikrosfäärid HepaSphere täielikult paisuksid ja doksorubitsiin-HCl-iga laaduksid. 60 minuti vältel tuleb süstalt iga 10–15 minuti tagant raputada, et ravim sfääride vahel ühtlaselt jaguneks.
- Pärast 60 minutit laske süstlal seista, et sfäärid sadeneksid, eemaldage supernatant ja kõrvaldage see vastavalt asutuse heakskiidetud standarditele.
- Lisage doksorubitsiin-HCl-iga laetud mikrosfääre HepaSphere sisaldavas 30 ml süstlasse vähemalt 20 ml mitteioonset kontrastainet, kuid suuremad lahuse kogused tagavad parema käsitlemise emboliseerimise ajal. Raputage süstalt 2 või 3 korda ja oodake 5 minutit, kuni lahus on muutunud homogeenseks.
- Enne mistahes süstimist veenduge, et sfäärid on suspensioonis, kui ei ole, raputage süstalt edasi-tagasi, et süstla sisu dispergeeruks.

3. VÕIMALUS. ETTEVALMISTUS EMBOLISEERIMISEKS IRINOTEKAANIGA

Mikrosfääride HepaSphere irinotekaani laadimine kohaldub vaid suurustele 20–40 µ, 30–60 µ ja 50–100 µ.

Üldiste juhiste kohaselt kulub mikrosfääride HepaSphere irinotekaani laadimiseks 30 minutit. Mikrosfääre HepaSphere ei tohi kasutada enne, kui mikrosfäärid on täielikult hüdreeritud ja paisunud.

- Mikrosfääride HepaSphere laadimiseks valige sobiv irinotekaani lahuse annus. Irinotekaani maksimaalse annusega 100 mg võib laadida iga 25 mg mikrosfääride HepaSphere viaali. Irinotekaani lahus on tavaliselt saadaval 20 mg/ml kontsentratsioonina.
- Aspireerige irinotekaani suurusega 20 või suurema nõelaga ühendatud süstlasse.
- Mikrosfääride HepaSphere nõuetekohaseks manustamiskõlblikuks muutmiseks hoidke sõrmeotsadega mikrosfääre HepaSphere sisaldavat viaali horisontaalselt ja rullige seda korduvalt. Nii liiguvad viaali kuivad sisaldised külgeainale.

Märkus. Tõmmake ära vaid kate; ärge eemaldage viaalilt metallrõngast ega kummikorki.

- Sisestage irinotekaani lahust sisaldava süstla nõel läbi viaali korgi. Jätkake viaali rullimist sõrmede vahel ja süstige irinotekaani lahust viaali.
- Asetage mikrosfääride HepaSphere viaal vertikaalselt. Eemaldage ettevaatlikult nõelaga süstal 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 korgiga. Korrake 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 käsitsi ettevaatlikult õhku viaalist nõela. Manustamiskõlblikuks muutva lahuse hõlpsamaks süstimiseks viaali võib kasutada tervishoiuasutuses heakskiidetud nõuetekohast aspireerimis- ja/või ventileerimistehnikat. Kui viaalist aspireeritakse õhku enne manustamiskõlblikuks muutmist, tehke

seda ettevaatlikult, et viaalist sfääre mitte eemaldada.

- Pärast 30-minutilist hüdreerimis- ja laadimisaega ühendage nõuetekohase suurusega süstla külge suurusega 20 või suurem nõel ja sisestage see mikrosfääride HepaSphere viaali. Aspireerige mikrosfääride HepaSphere viaali sisu süstlasse. Pöörake viaal vertikaalasendisse nii, et viaali põhi on suunaga üles. Tõmmake nõela tagasi nii, et see on vedelikus, kuid mitte kummikorgi sees. Aspireerige ettevaatlikult kogu viaali sisu süstlasse.
- Enne nõela eemaldamist mikrosfääride HepaSphere viaalist, hoides süstalt vertikaalselt, tõmmake süstla kolb ettevaatlikult alla, eemaldades lahuse jäägid, mis võivad olla nõela kinnituskohas.
- Vahetage nõel süstlakorgi vastu ja raputage süstalt edasi-tagasi, et süstla sisu seguneks.
- Hetk enne kasutamist lisage võrdne kogus mitteioonset kontrastainet irinotekaaniga laetud mikrosfääre HepaSphere sisaldavasse süstlasse.
- Suuremad mitteioonse kontrastaine kogused võivad põhjustada irinotekaaniga vabanemist supernatanti.
- Raputage süstalt 2 või 3 korda ja oodake 5 minutit, kuni lahus on muutunud homogeenseks.
- Veenduge enne igat süstet, et mikrosfäärid on suspensioonis. Vastasel juhul raputage süstalt edasi-tagasi, et süstla sisu dispergeeruks.
- Ärge eemaldage supernatanti.

MANUSTAMINE

- Hinnake hoolikalt sihtkoldega seotud veresoonestikku, kasutades hea lahutusvõimega piltdiagnoosilisi seadmeid.

Märkus. Enne emboliseerimise alustamist on oluline välja selgitada, kas leidub arteriovenoosseid šunte.

- Kasutades standardtehnikat, viige manustamiskateeter sihtveresoonde ja kateetri ots emboliseeritavale koldele võimalikult lähedale.
- Doksorubitsiini/irinotekaaniga laetud või laadimata mikrosfääride HepaSphere manustamiseks kasutage kuni 3 ml süstalt. Soovitav on kasutada 1 ml süstalt.
- Aspireerige mikrosfääride HepaSphere segu süstlasse.

- Süstimisel võib kasutada kahte emboolse alikvoodi sekvesteerimise meetodit.

1. võimalus. Ühendage doksorubitsiini/irinotekaaniga laetud või laadimata mikrosfääre HepaSphere sisaldava süstla ja infusiooni mikrokateetriga 3-suunaline korkkraan ja kasutage 3-suunalise korkkraani avatud avasse süstimiseks 1 ml süstalt.

2. võimalus. Süstlast võib võtta doksorubitsiini/irinotekaaniga laetud või laadimata mikrosfääride HepaSphere korduva alikvoote 1 ml manustamissüstlasse läbi 3-suunalise korkkraani, 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 pideva fluoroskoopilise jälgimise all aeglaselt, jõudu rakendamata ja pulseerivalt kiirusega ligikaudu 1 minut iga mikrosfääride lahuse milliliitri kohta. Süstige alati vaba voolu tingimustes ja jälgige tagasivoolu tekkimist.

Märkus. Emboliseerivate sfääride tagasivool võib põhjustada mitte-sihtkudede ja -soonte kohest isheemiat.

- Kui doksorubitsiini/irinotekaaniga laetud või laadimata mikrosfääride HepaSphere manustamisel ajal tekib staas toitekanalis, oodake vähemalt 5 minutit, seejärel tehke selektiivne angiogramm pärast 5-minutilist ootamist, et veenduda antegraadse voolu lakkamises.
- Kui antegraadne vool pole lakanud, jätkake infusiooni fluoroskoopilise kontrolli all, kuni on saavutatud soovitud devaskularisatsioon.
- Kui mikrosfääride HepaSphere infusioon on manustatud, eemaldage kateeter, samal ajal ettevaatlikult aspireerides, et vältida võimalike kateetri valendikus olevate mikrosfääride HepaSphere jääkide kateetrist väljumist. 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 JA HOIUSTAMINE

Mikrosfääre HepaSphere tuleb hoida originaalviaalides ja -pakendis kuivas pimedas kohas. Kasutada etiketil märgitud kuupäevaks.

Kui manustamiskõlblikuks muutmise protseduur on lõpetatud, säilitage mikrosfääre HepaSphere temperatuuril 2...8 °C ja kasutage 24 tunni jooksul, KUI neid ei kasutata kohe. Ärge säilitage mikrosfääre HepaSphere pärast kontrastaine lisamist.

Kuiva toote suurus (µm)	Värvikood (etiketi servad)	Mikrosfääride kogus (mg)	Referentsvahemik
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

PAKENDIL ESITATAV TEAVE

Tähis	Tähendus
	Tootja: nimi ja aadress
	Kehtivusaeg: aasta-kuu-päev
	Partiinumber
	Katalooginumber
	Mitte resteriliseerida
	Mitte kasutada, kui pakend on kahjustatud
	Kaitsta päikesevalguse eest
	Hoida kuivas kohas
	Mitte korduvkasutada
	Ettevaatust! Vt kaasnevaid dokumente
	Mittepürogeenne
	Steriliseeritud kiirgusega
	EÜ logo – teavitatud asutuse identifitseerimisnumber: 0459
	Kuivade mikrosfääride suurus / hüdreeritud mikrosfääride suurus

Kõikidest mikrosfääride HepaSphere kasutamisega seotud rasketest või eluohtlikest kõrvaltoimetest või surmajuhtumitest tuleb teatada meditsiinivahendi tootjale.

KÄYTTÖOHJEET

KÄYTTÖTARKOITUS

HepaSphere™ mikrorakeita käytetään verisuonten embolisaatiohoidossa doksorubisiini HCl:n kanssa tai ilman terapeuttisessa tai preoperatiivisessa tarkoituksessa seuraavissa toimenpiteissä:

- maksasolusyövän embolisaatiossa
- maksan etäpesäkkeiden embolisaatiossa.

HepaSphere mikrorakeita käytetään yhdessä irinotekaanin kanssa seuraavassa tapauksessa:

- maksan levinneen paksusuolen syövän (mCRC) embolisaatiossa.

TUOTEKUVAUS

HepaSphere mikrorakeet kuuluvat patentoituun tekniikkaan pohjautuvien embolisten aineiden tuoteperheeseen. Ne on kehitetty valvottuun ja kohdennettuun embolisaatiohoitoon. HepaSphere mikrorakeita voidaan käyttää doksorubisiini HCl:n tai irinotekaanin kanssa, jolloin ne vapauttavat lääkeaineen paikallisesti embolisaatiokohtaan. HepaSphere mikrorakeet ovat biohyteensopivia, hydrofiilisiä, resorboitumattomia, turpoavia ja mukautuvia. HepaSphere mikrorakeet turpoavat altistuessaan vesiliuoksille. Niitä on saatavana eri kokoisina.

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

LAITEPAKKAUS

HepaSphere mikrorakeita säilytetään steriilissä, suojakorkilla varustetussa 10 ml:n injektiopullossa, joka on pakattu sinetöityyn pussiin.

Sisältö: injektiopullo sisältää 25 mg tai 50 mg kuivia HepaSphere mikrorakeita, jotka täytyy liuottaa ennen käyttöä.

VASTA-AIHEET

- potilaat, jotka eivät siedä verisuonia tukkivia toimenpiteitä
- verisuonten anatomia tai veren virtaus, jotka estävät katettrin oikean asetuksen tai embolisen injektion
- todettu tai epäilty vasospasmi
- todettu tai todennäköinen verenvuodon alkaminen
- todettu vakava aterooma
- rinnakkain kulkevat verisuonet, jotka vaarantavat mahdollisesti normaaleja alueita embolisaation aikana

- voimakkaasti virtaavat valtimo-laskimosuntit tai fistelit, joiden luminaalinen halkaisija on suurempi kuin HepaSphere mikrorakeiden valittu koko
- perifeerinen verenkierron vastus vertajohtaviin valtimoihin estäen HepaSphere mikrorakeiden pääsyn leesioon
- ei saa käyttää keuhkojen, sepevaltimotai keskushermoston verisuonistossa
- todettu yliherkkyys polyvinyylialkoholiatrimumakrylaatille.

VAROITUKSET

- HepaSphere mikrorakeiden koko täytyy valita valtimoiden ja laskimoiden angiografisen näkymän mukaan. HepaSphere mikrorakeiden koko tulisi valita niin, että ne sopivat kohteena olevan verisuoniston kokoon ja että ne estävät pääsyn valtimosta laskimoon.
- Jotkin HepaSphere mikrorakeet saattavat olla kooltaan hieman poikkeavia, joten lääkärin tulisi varmistaa, että hän valitsee oikeankokoiset HepaSphere mikrorakeet kohteena olevassa verisuonistossa tehtävän tukoksen sekä valtimoiden ja laskimoiden angiografisen näkymän mukaisesti.
- Koska epäonnistuneeseen embolisaatioon liittyy merkittäviä komplikaatioita, kaikissa pään ja niskan alueen ekstrakraniaaliseen verenkiertoon liittyvissä toimenpiteissä tulisi noudattaa erityistä varovaisuutta. Lääkärin tulee arvioida huolellisesti embolisaatiosta saatava hyöty ja toimenpiteeseen liittyvät riskit ja komplikaatiot. Mahdollisiin komplikaatioihin kuuluvat sokeutuminen, kuulon menetys, makuaistin menetys, halvaantuminen ja kuolema.
- Potilaalla voi ilmetä vakavia säteilystä johtuvia ihovaurioita läpivalaisuun liittyvistä pitkistä altistusjaksoista, potilaan isosta koosta, röntgensäteilyn kulmasta ja useista kuvausjaksoista tai röntgenkuvista johtuen. Tutustu laitoksesi kliiniseen hoitomenetelmään varmistaaksesi, että kussakin toimenpiteessä käytetään oikeankokoista säteilyannosta.
- Potilaalle aiheutunut säteilyvaurio voi ilmaantua myöhemmin. Potilaille tulisi kertoa mahdollisista säteilyvaikutuksista, tarkkailukohteista ja yhteyshenkilöstä oireiden ilmaantuessa.
- HepaSphere mikrorakeita EI SAA liuottaa steriiliin veteen injektionestettä varten.

Steriiliin veteen liuottaminen johtaa liialliseen turpoamiseen, mikä vaikeuttaa HepaSphere mikrorakeiden injektointia tai tekee sen mahdottomaksi.

- Älä liuota HepaSphere mikrorakeita Lipiodol-/Ethiodol-öljyyn.
- Tarkkaile embolisaaation mahdolliseen epäonnistumiseen liittyviä merkkejä. Valvo injektoinnin aikana tarkasti potilaan elintoimintoja ja SaO_2 :ta (esim. hypoksia ja keskushermostolliset muutokset). Harkitse toimenpiteen päättämistä, suntin mahdollisuutta tai isompien mikrorakeiden käyttöä, jos epäilet embolisaaation onnistumista tai potilaalle ilmaantuu oireita.
- Harkitse isompien mikrorakeiden käyttöä, jos angiografia ei osoita nopeasti merkkejä embolisaaation onnistumisesta mikrorakeiden injektoinnin aikana.

Pienten mikrorakeiden käyttöä koskevat varoitukset:

- Tarkkaa harkintaa tulisi käyttää, kun suunnitellaan käytettäväksi halkaisijaltaan niin pieniä embolisaisaineita, että kuvantamislaitteiden erotuskyky ei ole riittävä. Valtimoiden ja laskimoiden anastomoosit, kohdealueelta pois johtavat haarasuonet tai ennen embolisaaatiota todentamattomat uudet verisuonet voivat johtaa embolisaaation epäonnistumiseen ja vakaviin komplikaatioihin.
- Mikrorakeet, jotka ovat pienempiä kuin 100 mikrometriä, pysäyttävät todennäköisemmin distaaliseseen kudokseen johtavan verenkierron. Iskeemisen vaurion mahdollisuus nousee pienempien mikrorakeiden käytöstä, siksi mahdollisen vaurion seurauksia täytyy harkita ennen embolisaaatiota. Niiden käytöstä voi seurata turvotusta, kuolio, halvaantumisen, paise ja/tai voimakas postembolisaaatio-oireyhtymä.
- Embolisaaation jälkeinen turvotus voi johtaa iskemiaan kohdealueen viereisessä kudoksessa. Iskemian esiintymistä kohdealueen ulkopuolisessa intolerantissa kudoksessa, kuten hermokudoksessa, tulee välttää kaikin tavoin.

VAROTOIMET

HepaSphere mikrorakeita saavat käyttää vain lääkärit, joilla on koulutus verisuonten embolisaaatiotoimenpiteistä. Mikrorakeiden koko ja määrä täytyy valita huolellisesti hoidettavan leesioon ja mahdollisesti

käytettävien sunttien mukaan. Ainoastaan lääkäri voi päättää siitä, milloin on sopiva aika lopettaa HepaSphere mikrorakeiden injektointi.

Älä käytä tuotetta, jos injektiopullo, suojakorkki tai pussi on vaurioitunut.

Käyttö vain yhdelle potilaalle – sisältö toimitetaan steriilinä – Älä koskaan käytä, käsittele tai steriloi uudelleen jo avatun injektiopullon sisältöä. Uudelleenkäyttö, -käsitely ja -sterilointi voivat heikentää laitteen rakenteellista eheyttä ja/ tai johtaa laitteen toimintahäiriöön, minkä johdosta potilas voi loukkaantua, sairastua tai kuolla. Uudelleenkäytön-, -käsitelyn ja -steriloinnin johdosta laite voi saastua ja aiheuttaa potilaalle infektion tai risti-infektion, esimerkiksi, mutta niihin rajoittumatta, infektiosairauden/-sairauksien tarttumisen potilaasta toiseen. Laitteen saastuminen voi johtaa potilaan loukkaantumiseen, sairastumiseen tai kuolemaan. Kaikki toimenpiteet täytyy suorittaa hyväksytyn aseptisen työskentelytavan mukaisesti.

HepaSphere mikrorakeita EI SAA käyttää alkuperäisessä kuivassa olomuodossa.

Ne täytyy liuottaa ennen käyttöä. HepaSphere mikrorakeet turpoavat vesiliuoksessa. Turpoamisaste riippuu liuoksen ionipitoisuudesta. Mikrorakeet turpoavat noin nelinkertaisesti 0,9-prosentin NaCl-vesiliuoksessa ja ionittomassa varjoaineessa alkuperäisen kuivan tilan halkaisijaan verrattuna. Doksorubisiini HCl:n kanssa käytettäessä turpoamisaste riippuu käytettävän lääkkeen määrästä. Kylmäkuivattu doksorubisiini HCl täytyy liuottaa 0,9-prosenttiseen NaCl-liuokseen. HepaSphere mikrorakeiden koko pienenee noin 20 prosenttia doksorubisiini HCl:n kanssa käytettäessä ja 30 prosenttia irinotekaaniin kanssa käytettäessä, kun niiden kokoa verrataan pelkän 0,9-prosentin NaCl-vesiliuoksen käyttöön. HepaSphere mikrorakeet ovat kokoonpuristuvia ja ne voidaan injektoida helposti mikrokateetriin läpi. HepaSphere mikrorakeiden injektointi ennen niiden lopullista turpoamista voisi kuitenkin johtaa siihen, että aiottua embolisaaatiokohdetta ei saavuteta ja mahdollisesti laajempi kudosalue embolisoidaan.

Huomautus: Doksorubisiini HCl:n suositeltava enimmäispitoisuus on 5 mg/ml. Doksorubisiini HCl:n pitoisuudet, jotka ylittävät 5 mg/ml, lisäävät merkittävästi

liuoksen viskositeettia ja vaikeuttavat HepaSphere mikrorakeiden käsittelyä. Irinotekaanin suositeltava enimmäispitoisuus on 20 mg/ml.

Potilaat, jotka ovat allergisia ionittomille varjoaineille, saattavat tarvita kortikosteroideja ennen embolisaatiota. Lisäarvioinnit tai varotoimet voivat olla tarpeen toimenpiteen aikaisen hoidon hallinnassa, jos potilas kärsii

- verenvuototaipumuksesta tai hyperkoagulaatiotilasta
- immuunivajauksesta.

Huomautus: Jos HepaSphere mikrorakeita käytetään doksorubisiini HCl:n tai irinotekaanin kanssa, tarkista kunkin lääkeaineen vasta-aiheita, varoituksia, varotoimia, mahdollisia komplikaatioita, annostusta ja potilaan hallintaa koskevat ohjeet ennen käyttöä.

MAHDOLLISET KOMPLIKAATIOT

Verisuonten embolisaatio on erittäin riskialtis toimenpide. Seuraavat komplikaatiot, niihin kuitenkin rajoittumatta, voivat esiintyä missä vaiheessa toimenpidettä tahansa ja sen jälkeenkin:

- halvaantuminen, joka johtuu epäonnistuneesta embolisaatiosta tai viereisen kudoksen turvotukseen liittyvästä iskeemisestä vauriosta
- HepaSphere mikrorakeiden ei-toivottu takaisinvuoto tai kulkeutuminen kohdealueen leesioon viereisiin normaaleihin valtimoihin tai leesion läpi muihin valtimoihin tai valtimosuonistoon kuten sisempään kaulavaltimoon, keuhko- tai sydänverenkiertoon
- valtimo-laskimosuntista johtuva keuhkoembolia
- iskemia ei-toivotussa kohdassa sekä iskeeminen aivohalvaus, iskeeminen infarkti (sisältäneen sydäninfarktin) ja kudiskuolio
- kapillaariverkoston tukos ja kudosaivuriot
- vasospasmi
- rekanalisaatio
- sokeutuminen, kuulon menetys ja hajuaistin menetys
- vierasesineiden reaktiot, jotka edellyttävät lääketieteellistä hoitoa
- infektio, joka edellyttää lääketieteellistä hoitoa
- katetrin liittyvät komplikaatiot (esim. hematooma sisäänmenokohdassa, hytytymän muodostuminen katetrin kärkeen ja siitä seuraava irtoaminen sekä hermo- ja/tai verenkiertovauriot, jotka voivat johtaa jalkavamman)

- allerginen reaktio lääkkeistä (esim. kipulääkkeet)
- allerginen reaktio ionittomasta varjoaineesta tai embolisesta aineesta
- verisuonen tai leesio repeämä ja verenvuoto
- kuolema
- postembolisaatio-oireyhtymä (kuten pahoinvointi, oksentelu, kipu, kuume)
- lisätietoja löytyy Varoitukset-kappaleesta.

TURPOAMINEN

HepaSphere mikrorakeet turpoavat, kun niitä liuotetaan 0,9-prosenttisessa NaCl-vesiliuoksessa ja ionittomassa varjoaineesta. Kun HepaSphere mikrorakeita nesteytetään pelkässä 0,9-prosenttisessa NaCl-vesiliuoksessa tai ionittomassa varjoaineesta tai nesteessä, joka sisältää 50 % ionitonta varjoainetta ja 50 % 0,9-prosenttista NaCl-vesiliuosta, ne turpoavat noin nelinkertaisesti alkuperäiseen kuivaan olomuotoon verrattuna noin 10 minuutissa. Esimerkiksi HepaSphere mikrorakeet, joiden halkaisija on noin 50-100 mikronia kuivassa olomuodossa, turpoavat noin 200-400 mikronin kokoisiksi liuotuksen aikana kuten alla olevassa suosituksessa. Turpoamisen luontaisen vaihtelevuuden vuoksi jotkin HepaSphere mikrorakeet saattavat olla kooltaan hieman poikkeavia liuotuksen jälkeen, joten lääkärin tulisi varmistaa, että hän valitsee oikeankokoiset HepaSphere mikrorakeet kohdesuonten koon ja verisuoniston toivotun tukotason sekä vesiliuoksen luonteen mukaan.

Huomautus: HepaSphere mikrorakeiden asianmukainen turpoaminen vaatii vähintään 10 ml liuosta doksorubisiini HCl:ää tai suolaliuosta varten ja vähintään 5 ml irinotekaanin varten. Doksorubisiini HCl:n kanssa käytettäessä turpoamisaste riippuu käytettävän lääkkeen määrästä. HepaSphere mikrorakeiden koko pienenee noin 20 prosenttia doksorubisiini HCl:n kanssa käytettäessä, kun niiden kokoa verrataan pelkän 0,9-prosentin NaCl-vesiliuoksen käyttöön, ja 30 prosenttia irinotekaanin kanssa käytettäessä.

KATETRIN YHTEENSOPIVUUS

HepaSphere mikrorakeet voidaan injektoida seuraavan kokoisilla mikrokatetreilla:

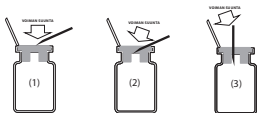
Kuiva (µm)	Likimääräinen koko liuotettuina (µm)	Katetrin koko sisämitta (mm)
20-40	80-160	≥ 0,50
30-60	120-240	≥ 0,53
50-100	200-400	≥ 0,53
100-150	400-600	≥ 0,61
150-200	600-800	≥ 0,69

KÄYTTÖOHJE

HepaSphere mikrorakeet täytyy liuottaa pelkkään 0,9-prosenttiseen NaCl-vesiliuokseen tai ionittomaan varjoaineeseen tai nesteeseen, joka sisältää 50 % ionitonta varjoainetta ja 50 % 0,9-prosenttista NaCl-vesiliuosta, jos niitä käytetään ilman doksorubiini HCl:ää tai irinotekaania, tai doksorubiini HCl-liuoksen tai irinotekaaniliuoksen kanssa ennen katetrin asettamista.

- Valitse huolellisesti HepaSphere mikrorakeiden koko kohdesuonten koon ja verisuonten toivotun tukostason ja vesiliuoksen luonteen mukaan. Katso kappale TURPOAMINEN.
- HepaSphere mikrorakeita saatetaan löytyä injektiopullon ulkopuolelta. Siksi injektiopulloa täytyy käsitellä aseptisesti etäällä varsinaisesta steriilialueesta.
- Varmista, että HepaSphere mikrorakeet sopivat yhteen käytettävän katetrin kanssa. Katso yllä oleva taulukko.
- Tarkista, että pakkaus on ehjä. Ota injektiopullo pussista. Injektiopullon ulkopinta on steriili.
- Kumitulpan vaurioitumisen välttämiseksi pistä injektioneula seuraavasti:

1. Pidä neulaa niin, että viistokärki näyttää ylöspäin ja aseta kärki vinottain pistokohtaan. Paina kärkeä pistokohdan keskustaa vasten.
2. Paina neulaa kevyesti vastakkaiseen suuntaan viistokärjestä helpottaaksesi neulan tunkeutumista pistokohtaan, kunnes neulan kantaosa ei ole enää näkyvissä. Varo raaputtamasta kumitulpan yläpintaa neulan kärjen kantaosalla.
3. Jatka neulan kevyttä painamista vastakkaiseen suuntaan viistokärjestä pistämällä neula hitaasti pystysuoraan kumitulpan läpi.



4. Valmistelun jälkeen tarkista huolellisesti, että liuoksessa ei ole kuminpalasia. Jos liuos näyttää saastuneelta, älä käytä sitä.

HEPASHERE MIKRORAKEITA VOIDAAN KÄYTTÄÄ YHDESSÄ DOKSORUBISIINI HCL:N TAI IRINOTEKAANIIN KANSKA.

1. VAIHTOEHTO: VALMISTUS EMBOLISAATIOTA VARTEN ILMAN LÄÄKEAINETTA (MIETO)

Valmistelu vie likimäärin 10 minuuttia, kun rakeita ei käytetä lääkeaineen kanssa.

- Täytä 10 ml:n ruisku pelkällä 0,9-prosentin NaCl-vesiliuoksella tai ionittomalla varjoaineella (tai nesteellä, joka koostuu 50 %:sti 0,9-prosentin NaCl-vesiliuoksesta ja 50 %:sti varjoaineesta). Kiinnitä ruiskuun neula, jonka halkaisija on 20 G tai suurempi.
- Varmista HepaSphere mikrorakeiden asianmukainen valmistelu asettamalla injektiopullo vaakatasoon sormenpäiden väliin ja pyörittämällä sitä useita kertoja. Kuiva sisältö siirtyy pullon sivupinnalle.

Huomautus: Vedä vain korkin suojakansi auki; älä irrota poimurengasta tai tulppaa pullosta.

- Pistä ruiskun neula varovasti pullon tulpan läpi. Jatka pullon pyörittystä sormenpäilläsi ja injektioi koko määrä (10 ml) liuotusainetta injektiopulloon, aseta pullo sitten pystysuoraan asentoon ja vedä neulalla varustettu ruisku varovasti pullosta.

Huomautus: Injektiopullo on suljettu ilmatiiviisti. Jos aspiraatio ruiskusta pulloon ei tapahdu automaattisesti, aspiroi ilma varoen manuaalisesti pullosta ruiskuun ennen liuenneen nesteen injektointia. Terveysthuollon yksikön hyväksymillä aspiraatio- ja/tai ilmanpoistotekniikoilla voidaan helpottaa liuenneen aineen injektointia pulloon. Jos ilman aspiraatio pullosta tehdään ennen liuenneen aineen täyttöä, tee se varovasti, jotta rakeet eivät poistu pullosta.

- Varmista HepaSphere mikrorakeiden liuotuksen homogeneisuus ravistelemalla pulloa niin, että neste koskettaa tulppaa 5-10 kertaa.
- Odota vähintään 10 minuuttia, jotta HepaSphere mikrorakeet liukenevat ja turpoavat täysin.

- Käytä 30 ml:n ruiskua ja 20 G:n tai isompaa neulaa injektiopullon sisällön aspiroimiseen. Käännä pullo pystysuoraan asentoon, niin että pullon pohja on ylöspäin. Vedä neula takaisin, niin että se uppoaa nesteeseen, mutta ei ole tulpan peittämä. Aspiroi koko pullon sisältö ruiskuun.

Huomautus: Jos ilma oli jo aiemmin aspiroitu pullosta, ilman injektointi ruiskulla ennen pullon sisällön aspirointia takaa, että pullon sisällön aspirointi ruiskuun käy helpommin. Jos koko sisältöä ei saatu vedettyä, lisää ilmaa ja toista aspirointi. Ruiskuun voidaan lisätä vielä ionitonta varjoainetta tai 0,9-prosenttista NaCl-vesiliuosta, jotta mikrorakeet hajaantuvat paremmin.

Huomautus: Edellä kuvatulla tavalla liuotettuja HepaSphere mikrorakeita voidaan käyttää yhdessä kemoterapeuttisten aineiden kuten sislatiinin, epirubisiinin, doksorubisiini HCl:n, fluorourasiilin, irinotekaanin ja mitomysiinin kanssa nesteytyksen jälkeen. Lääkettä annosteltaessa HepaSphere mikrorakeet on kuitenkin tarkoitettu käytettäväksi doksorubisiini HCl:n (katso alla oleva 2. vaihtoehto) tai irinotekaanin (katso alla oleva 3. vaihtoehto) kanssa.

- Jos mikrorakeiden liuottamiseen käytettiin pelkkää 0,9-prosenttista NaCl-vesiliuosta, HepaSphere mikrorakeita sisältävään ruiskuun täytyy lisätä ionitonta varjoainetta, jotta ne voidaan nähdä läpivalaisussa. Jos mikrorakeiden liuottamiseen käytettiin ionitonta varjoainetta, liuokseen voidaan lisätä vielä ionitonta varjoainetta.

2. VAIHTOEHTO: VALMISTUS EMBOLISAATIOTA VARTEN DOKSORUBISIINI HCL:N KANSSA

VAROITUS: Doksorubisiini HCl:n liposomaaliset muodot eivät sovi yhteen HepaSphere mikrorakeiden kanssa.

Yleisohjeeksi voidaan antaa, että 0,9-prosentin NaCl-liuokseen liuenneen kylmäkuivattun doksorubisiini HCl:n sitoutuminen HepaSphere mikrorakeisiin vie yhden tunnin. HepaSphere mikrorakeita ei pitäisi käyttää ennen kuin ne ovat täysin nesteytyneet ja turvonneet. Esiliuotetun doksorubisiini HCl:n sitoutumiskinetiikka voi vaihdella riippuen liuoksen pitoisuudesta ja pH-arvosta.

- Valitse sopiva annos doksorubisiini HCl:a, joka yhdistetään HepaSphere mikrorakeisiin.

Huomautus: Injektiopulloon, joka on täytetty 25 mg:lla HepaSphere mikrorakeita, voidaan lisätä maksimiannos eli 75 mg doksorubisiini HCl:a. Liuota valittu annos kylmäkuivattua doksorubisiini HCl:a 20 ml:aan 0,9-prosenttista NaCl-liuosta injektiota varten.

ÄLÄ KOSKAAN KÄYTÄ TISLATTUA VETTÄ

Huomautus: Doksorubisiini HCl:n suositeltava enimmäispitoisuus on 5 mg/ml. Doksorubisiini HCl:n pitoisuudet, jotka ylittävät 5 mg/ml, lisäävät merkittävästi liuoksen viskositeettia ja vaikeuttavat HepaSphere mikrorakeiden käsittelyä.

- Aspiroi 20 ml doksorubisiini HCl -liuos kahteen erilliseen 30 ml:n ruiskuun. Kummankin 30 ml:n ruiskun tulisi sisältää 10 ml doksorubisiini HCl -liuosta.
- Kiinnitä yhteen 30 ml:n ruiskusta, joka sisältää 10 ml doksorubisiini HCl -liuosta, 20 G:n tai isompi neula.
- Varmista HepaSphere mikrorakeiden asianmukainen valmistelu asettamalla HepaSphere injektiopullo vaakatasoon sormenpäiden väliin ja pyörittämällä sitä useita kertoja. Kuiva sisältö siirtyy pullon sivupinnalle.
- Huomautus: Vedä vain korkin suojakansi auki; älä irrota poimurengasta tai tulppaa pullosta.
- Pistä varovasti yhden 30 ml:n ruiskun, joka sisältää 10 ml doksorubisiini HCl -liuosta, neula pullon tulpan läpi. Jatka pullon pyörittämistä sormenpäissäsä ja injektioi koko 10 ml:n doksorubisiini HCl -liuos injektiopulloon.
- Aseta HepaSphere mikrorakeet sisältävä pullo pystyasentoon. Irrota varovasti neulalla varustettu ruisku ja anna pullon seistä 10 minuuttia, jotta mikrorakeet nesteytyvät kunnolla.
- Ravista HepaSphere mikrorakeita sisältävää pulloa näiden 10 minuutin aikana useita kertoja edestakaisin niin, että neste koskettaa harmaata tulppaa. Toista ravistelu 2-3 minuutin välein, jotta HepaSphere mikrorakeita sisältävän liuoksen homogeenisuus voidaan taata.

Huomautus: Injektiopullo on suljettu ilmatiiviisti. Jos aspiraatio ruiskusta pulloon ei tapahdu automaattisesti, aspiroi ilma varoen manuaalisesti pullosta ruiskuun ennen liuenneen nesteen injektointia. Terveydenhuollon yksikön hyväksymillä aspiraatio- ja/tai ilmanpoistotekniikoilla voidaan helpottaa liuenneen aineen injektointia pulloon. Jos ilman aspiraatio

pullosta tehdään ennen liuenneen aineen täyttöö, tee se varovasti, jotta rakeet eivät poistu pullosta.

- Kun 10 minuutin nesteytysaika on umpeutunut, kiinnitä 20 G:n tai isompi neula toiseen 30 ml:n ruiskuista, joka sisältää loput 10 ml doksorubisiini HCl-liuosta ja pistä HepaSphere mikrorakeita sisältävään pulloon. Aspiroi HepaSphere mikrorakeita sisältävän pullon sisältö 30 ml:n ruiskuun, joka sisältää loput 10 ml doksorubisiini HCl-liuoksesta. Käännä pullo pystysuoraan asentoon, niin että pullon pohja on ylöspäin. Vedä neula takaisin, niin että se uppoaa nesteeseen, mutta ei ole tulpan peittämä. Aspiroi koko pullon sisältö ruiskuun.
- Ennen kuin poistat neulan HepaSphere mikrorakeita sisältävästä pullosta samalla kun pidät ruiskua pystyasennossa, vedä ruiskun mäntä varovasti alaspäin, jotta mahdollisesti neulan kantaan jäänyt liuos irtoaa.
- Aseta ruiskun korkki neulan tilalle ja ravistele ruiskua, jotta ruiskun sisältö hajaantuu.
- Odota vähintään 60 minuuttia, jotta HepaSphere mikrorakeet turpoavat täysin, lisää sitten doksorubisiini HCl. Näiden 60 minuutin aikana ruiskua pitää ravistella 10–15 minuutin välein, jotta lääkeaine jakautuu optimaalisesti mikrorakeisiin.
- Kun 60 minuuttia on umpeutunut, anna ruiskun olla paikoillaan, jotta rakeet laskeutuvat pohjaan sekä poista supernatantti ja hävitä se yksikön hyväksymiä sääntöjä noudattaen.
- Lisää vähintään 20 ml ionitonta varjoainetta 30 ml:n ruiskuun, joka sisältää doksorubisiini HCl:lla sitoutuneet HepaSphere mikrorakeet. Suuremmalla liuosmäärällä voidaan kuitenkin valvoa paremmin embolisaatiota. Ravistele ruiskua varovasti 2 tai 3 kertaa ja odota 5 minuuttia, kunnes liuos on homogeeninen.
- Tarkista aina ennen injektointia, että mikrorakeet ovat suspensiossa, jos ei, ravistele ruiskua, jotta sen sisältö hajaantuu.

3. VAIHTOEHTO: VALMISTUS EMBOLISAATIOTA VARTEN IRINOTEKAANIN KANSSA

Irinotekaaniin voidaan yhdistää vain 20–40 µ:n, 30–60 µ:n ja 50–100 µ:n kokoisia HepaSphere mikrorakeita.

Yleisohjeeksi voidaan antaa, että HepaSphere mikrorakeet liukenevat irinotekaaniin 30 minuutissa. HepaSphere mikrorakeita ei pitäisi käyttää ennen kuin ne ovat täysin nesteytyneet ja turvonneet.

- Valitse sopiva annos irinotekaania, joka yhdistetään HepaSphere mikrorakeisiin. Injektiopulloon, joka on täytetty 25 mg:lla HepaSphere mikrorakeita, voidaan lisätä maksimiannos eli 100 mg irinotekaania. Irinotekaaniliuosta on tavallisesti saatavilla 20 mg/ml:n pitoisuudessa.
- Aspiroi irinotekaani ruiskuun, johon on kiinnitetty 20 G:n tai isompi neula.
- Varmista HepaSphere mikrorakeiden asianmukainen valmistelu asettamalla HepaSphere injektiopullo vaakatasoon sormenpäiden väliin ja pyörittämällä sitä useita kertoja. Kuiva sisältö siirtyy pullon sivupinnalle.

Huomautus: Vedä vain korkin suojakansi auki; älä irrota poimurengasta tai tulppaa pullosta.

- Pistä varovasti ruiskun, joka sisältää irinotekaaniliuoksen, neula pullon tulpan läpi. Jatka pullon pyörittystä sormenpäissasi ja injektio irinotekaaniliuos pulloon.
- Aseta HepaSphere mikrorakeet sisältävä pullo pystyasentoon. Irrota varovasti neulalla varustettu ruisku ja anna pullon seistä 30 minuuttia, jotta mikrorakeet nesteytyvät kunnolla.
- Ravista HepaSphere mikrorakeita sisältävää pulloa näiden 30 minuutin aikana useita kertoja edestakaisin niin, että neste koskettaa harmaata tulppaa. Toista ravistelu 2–3 minuutin välein, jotta HepaSphere mikrorakeita sisältävän liuoksen homogeenisuus voidaan taata.

Huomautus: Injektiopullo on suljettu ilmatiiviisti. Jos aspiraatio ruiskusta pulloon ei tapahdu automaattisesti, aspiroi ilma varoen manuaalisesti pullosta ruiskuun ennen liuenneen nesteen injektointia. Terveysthuollon yksikön hyväksymillä aspiraatio- ja/tai ilmanpoistotekniikoilla voidaan helpottaa liuenneen aineen injektointia pulloon. Jos ilman aspiraatio pullosta tehdään ennen liuenneen aineen täyttöö, tee se varovasti, jotta rakeet eivät poistu pullosta.

- Sen jälkeen kun aineen nesteytymisestä ja sitoutumisesta on kulunut 30 minuuttia, kiinnitä 20 G:n tai isompi neula oikeankokoiseen ruiskuun ja pistä se HepaSphere mikrorakeita sisältävään pulloon. Aspiroi HepaSphere mikrorakeita sisältävän pullon sisältö

ruiskuun. Käännä pullo pystysuoraan asentoon, niin että pullon pohja on ylöspäin. Vedä neula takaisin, niin että se uppoaa nesteeseen, mutta ei ole tulpan peittämä. Aspiroi koko pullon sisältö ruiskuun.

- Ennen kuin poistat neulan HepaSphere mikrorakeita sisältävästä pullosta samalla kun pidät ruiskua pystyasennossa, vedä ruiskun mäntä varovasti alaspäin, jotta mahdollisesti neulan kantaan jäänyt liuos irtaoo.
- Aseta ruiskun korkki neulan tilalle ja ravistele ruiskua, jotta ruiskun sisältö hajaantuu.
- Lisää välittömästi ennen käyttöä sama määrä ionitonta varjoainetta ruiskuun, joka sisältää irinotekaaniin liuotetut HepaSphere mikrorakeet.
- Suurempi määrä ionitonta varjoainetta saattaa johtaa siihen, että irinotekaaania vapautuu supernatanttiin.
- Ravistele ruiskua 2 tai 3 kertaa ja odota 5 minuuttia, kunnes liuos on homogeeninen.
- Tarkista aina ennen injektointia, että mikrorakeet ovat suspensiossa. Jos näin ei ole, ravistele ruiskua, jotta ruiskun sisältö hajaantuu.
- Älä poista supernatanttia.

ANNOSTELUOHJEET

- Arvioi huolellisesti kohdealueen leesio verisuoniverkosto korkean erotuskyvyn kuvannusta käyttämällä.

Huomautus: Ennen embolisaation aloittamista on tärkeää määrittää mahdolliset valtimo-laskimo-suntit.

- Aseta annosteluun käytettävä katetri tavanomaista tekniikkaa käyttämällä kohdesuoneen ja katetrin kärki mahdollisimman lähelle embolisaatiokohdetta.
- Käytä korkeintaan 3 ml:n injektioruiskua doksorubisiiniin tai irinotekaaniin liuotettujen tai lääkeaineettomien HepaSphere mikrorakeiden annosteluun. Suositeltavaa on käyttää 1 ml:n injektioruiskua.
- Aspiroi HepaSphere mikroraeseos injektioruiskuun.
- Injektoitavan embolisen aineen osiin erottamisessa voidaan käyttää kahta menetelmää:

1. vaihtoehto: Yhdistä kolmitiehana ruiskuun, joka sisältää doksorubisiiniin tai irinotekaaniin liuotettuja tai lääkeaineettomia HepaSphere mikrorakeita ja infuusion mikrokatriin ja käytä 1 ml:n ruiskua, jolla injektioi kolmitiehanaan avoimen portin läpi.

- 2. vaihtoehto:** Doksorubisiiniin tai irinotekaaniin liuotetut tai lääkeaineettomien HepaSphere mikrorakeiden sarjaerät voidaan vetää ruiskusta 1 ml:n injektioruiskuun kolmitiehanaan läpi, joka ei ole yhdistetty infuusiokatriin. Kunkin erän sisältävä 1 ml:n ruisku voidaan kiinnittää itsenäisesti infuusiomikrokatriin ja injektoida.
- Ravistele ruiskua, jotta HepaSphere mikroraeseoksen suspensio pysyy homogeenisena.
 - Injektoi erä HepaSphere mikrorakeita jatkuvan läpivalaisun avustuksella hitaasti, pakottamatta ja sykäyksittäin noin 1 minuutin ajan per ml mikroraeliuosta. Injektoi aina aineen virratessa vapaasti ja valvo mahdollista takaisinvirtausta.

Huomautus: Embolisen aineen takaisinvirtaus voi aiheuttaa välittömän iskemian kohdealueen ulkopuolisiin kudoksiin ja verisuoniin.

- Jos syötettävässä kudoksessa tapahtuu pysähdys doksorubisiiniin tai irinotekaaniin liuotettuja HepaSphere mikrorakeita annosteltaessa, odota vähintään 5 minuuttia. Tämän ajan umpeuduttua tee selektiivinen angiogrammi, jolla voidaan todeta antegradisen virtauksen päättymisen.
- Jos antegradinen virtaus ei ole päättynyt, jatka infuusiota jatkuvan läpivalaisun avulla, kunnes haluttu devaskularisaatio on saavutettu.
- Kun HepaSphere mikrorakeiden infuusio on saatu päätökseen, poista katetri ylläpitämällä samalla kevyttä aspiraatiota, jotta vältät irrottamasta jäljelle jääneitä HepaSphere mikrorakeita, jotka saattavat olla yhä katetrin lumenissa. Hävitä katetri poistamisen jälkeen äläkä käytä sitä uudelleen.
- Hävitä kaikki avoimet injektiopullot tai käyttämättömät HepaSphere mikrorakeet.

HUOMIO

Jos katetri tukkeutuu tai havaitset injektoinnin aikana tuntuva vastusta, älä yritä huuhdella katetria voimakkaalla paineella, sillä embolinen aine saattaa virrata takaisin ja johtaa embolisaation epäonnistumiseen. Poista katetri kevyesti aspiroimalla ja hävitä se.

SÄILYTYS

HepaSphere mikrorakeet täytyy säilyttää kuivassa, pimeässä paikassa alkuperäisissä pulloissa ja pakkauksissa. Käytettävä etikettiin merkittyyn päivämäärään mennessä.

Sen jälkeen kun tuote on liuotettu käyttövalmiiksi, säilytä HepaSphere mikroraeliuosta 2–8 °C:n lämpötilassa ja käytä se 24 tunnin kuluessa, JOS et käytä sitä välittömästi. HepaSphere mikrorakeita ei saa säilyttää, kun niihin on lisätty varjoaine.

Kuivan tuotteen koko (µm)	Värikoodi (etiketin reunat)	Mikrorakeiden määrä (mg)	Tuotenumero
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

PAKKAUSMERKINNÄT

Merkki	Selitys
	Valmistaja: nimi ja osoite
	Viimeinen käyttöpäivämäärä: vuosi-kuukausi-päivä
	Eränumero
	Luettelonumero
	Ei saa steriloida uudelleen
	Ei saa käyttää, jos pakkaus on vaurioitunut
	Suojattava auringonvalolta
	Säilytettävä kuivassa
	Ei saa käyttää uudelleen
	Huomio: lue liitteenä olevat asiakirjat
	Pyrogeeniton
	Steriloitu säteilyttämällä
	CE-merkintä – ilmoitetun laitoksen tunnusnumero: 0459
	Mikrorakeiden koko kuivina / mikrorakeiden koko nesteytettyinä

Kaikista vakavista tai hengenvaarallisista haittavaikutuksista tai kuolemista, jotka liittyvät HepaSphere mikrorakeiden käyttöön on ilmoitettava laitteen valmistajalle.

NAUDOJIMO INSTRUKCIJOS

NAUDOJIMAS

„HepaSphere™“ mikrosferos skirtos naudoti kraujagyslių embolizacijai su doksorubicino HCl arba be jo terapiniams tikslams arba prieš operaciją toliau nurodytų procedūrų metu:

- hepatoceliulinės karcinomos embolizacija,
- metastazių kepenyse embolizacija.

„HepaSphere“ mikrosferos, sumaišytos su irinotekanu, skirtos naudoti:

- storosios žarnos vėžio metastazių kepenyse embolizacijai.

APRAŠAS

„HepaSphere“ mikrosferos yra embolizuojančių priemonių grupės, paremtos patentuotomis technologijomis, dalis. Jos yra sukurtos kontroliuojamai, tikslinei embolizacijai atlikti. „HepaSphere“ mikrosferos gali būti sumaišytos su doksorubicino HCl arba irinotekanu ir gali lokaliai išskirti vaistą embolizacijos vietoje. „HepaSphere“ mikrosferos yra biologiškai suderinamos, hidrofilinės, nesirezorbuojančios, išplečiamos ir prisitaikančios mikrosferos. „HepaSphere“ mikrosferos išbrinksta po ekspozicijos vandeniniais tirpalais. Jos yra gaminamos skirtingų dydžių.

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

PRIEMONĖS PAKUOTĖ

„HepaSphere“ mikrosferos yra steriliame 10 ml talpos buteliuke užspaudžiamu kamštelio, supakuotame steriliame maišelyje.

Turinys: buteliuke yra 25 arba 50 mg sausų „HepaSphere“ mikrosferų, kurios prieš naudojimą turi būti atkurtos.

KONTRAINDIKACIJOS

- Pacientai, netoleruojantys kraujagyslių okliuzijos procedūrų.
- Kraujagyslių anatomija arba kraujotėkmė, trukdanti tinkamai nukreipti kateterį arba embolizuojančių injekciją.
- Esamas arba įtariamas kraujagyslių spazmas.
- Esamas arba galintis prasidėti 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.
- Periferinis maitinančių arterijų periferinis pasipriešinimas, trukdantis „HepaSphere“ mikrosferoms patekti į pažeidimo vietą.
- Nenaudokite plaučių, širdies ir centrinės nervų sistemos kraujagyslėms.
- Žinoma jautrumas polivinilalkoholio ir natrio akrilatui.

ĮSPĖJIMAI

- „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 nedaug viršyti sritį, todėl gydytojas turi tinkamai parinkti „HepaSphere“ mikrosferų dydį pagal maitinančios kraujagyslės dydį pageidaujame kraujagyslės okliuzijos lygyje ir įvertinęs arterioveninį angiografijos vaizdą.
- Dėl reikšmingų netaikininės embolizacijos komplikacijų, turi būti imtasi ypatingų atsargumo priemonių atliekant bet kokią procedūrą, per kurią įtraukiama ekstrakranijinė kraujotaka, apimanti galvą ir kaklą. Taip pat gydytojas turi atidžiai įvertinti embolizacijos taikymo naudą ir žalą bei galimas procedūros komplikacijas. Šios komplikacijos apima aklumą, klausos praradimą, uoslės praradimą, paralyžių ir mirtį.
- Sunkus radiacijos sukeltas odos pažeidimas gali atsirasti pacientams dėl ilgalaikio fluoroskopijos taikymo, apskūniams pacientams, esant kampinei rentgeno spindulių projekcijai ir gaunant daugybinius vaizdus arba radiogramas. Norėdami užtikrinti tinkamą kiekvienos konkrečios procedūros metu taikomą spinduliavimo dozę, peržiūrėkite savo gydymo įstaigos klinikinį protokolą.
- Radiacinio paciento pažeidimo pradžia gali būti uždelsta. Pacientai turi būti konsultuojami, koks gali būti spinduliavimo poveikis, simptomus ir į ką reiktų kreiptis simptomams atsiradus.

- Norint atlikti injekciją, „HepaSphere“ mikrosferų NEGALIMA atkurti steriliame vandenyje. Atkuriant steriliame vandenyje, vyksta didelis brinkimas, dėl kurio būna sunkiau atlikti „HepaSphere“ mikrosferų injekciją arba negalima jos atlikti.
- Neatkurkite „HepaSphere“ mikrosferų lipiodoliu arba etiodoliu.
- Atidžiai stebėkite, ar neatsirado netaikininės embolizacijos požymių. Atlikdami injekciją atidžiai stebėkite paciento gyvybines funkcijas, įskaitant SaO_2 (pvz., hipoksiją, CNS pokyčius). Apsvarstykite galimybę nutraukti procedūrą, galimų šuntų įvertinimą arba mikrosferų dydžio padidinimą, jeigu atsirado kokių nors netaikininės embolizacijos požymių arba paciento simptomų.
- Apsvarstykite galimybę padidinti mikrosferų dydį, jeigu atliekant mikrosferų injekciją angiografiniai embolizacijos požymiai nėra greitai akivaizdūs.

Įspėjimai dėl mažų mikrosferų naudojimo

- Numatomas embolizuojančių priemonių, kurių skersmuo mažesnis nei vaizdinės įrangos skiriamoji geba, naudojimas turi būti atidžiai apsvarstytas. Arterioveninių anastomozinių kraujagyslių šakų, einančių tolyn nuo taikinio srities, arba staiga atsirandančių kraujagyslių, kurios nebuvo matomos prieš embolizaciją, buvimas gali sukelti netaikininę embolizaciją ir sunkių komplikacijų.
- Mažesnės nei 100 mikronų mikrosferos dažniau gali sutrikdyti toliau esančių audinių kraujotaką. Didesnė išeminio pažeidimo rizika atsiranda naudojant mažesnio dydžio mikrosferas, todėl tokio pažeidimo pasekmės reikia apsvarstyti prieš embolizaciją. Galimos pasekmės apima tinimą, nekrozę, paralyžių, pūlinius ir (arba) stipresnį poembolizacinį sindromą.
- Tinimas po embolizacijos gali sukelti aplinkinių audinių šalia taikinio srities išemiją. Reikia atkreipti dėmesį, kad būtų išvengta jautrių, netaikininčių audinių, pavyzdžiui, nervinio, išemijos.

ATSARGUMO PRIEMONĖS

„HepaSphere“ mikrosferas turi naudoti tik gydytojas, apmokytas atlikti kraujagyslių embolizacijos procedūras. Mikrosferų dydis ir kiekis turi būti atidžiai pasirinktas pagal

gydomą pažeidimą ir šuntų buvimo riziką. Tik gydytojas gali pasirinkti tinkamiausią laiką sustabdyti „HepaSphere“ mikrosferų injekciją.

Nenaudokite, jeigu buteliukas, dangtelis arba maišelis atrodo pažeisti.

Naudoti tik vienam pacientui. Sterilus turinys. Niekada nenaudokite pakartotinai, neatlikite procedūros pakartotinai arba pakartotinai nesterilizuokite atidaryto buteliuko turinio. Pakartotinis naudojimas, procedūros atlikimas arba sterilizacija gali pažeisti struktūrinį priemonės vientisumą ir (arba) sutrikdyti jos funkcionavimą, galintį sukelti paciento sužeidimą, ligą arba mirtį. Pakartotinis naudojimas, procedūros atlikimas arba sterilizacija taip pat gali sukelti priemonės užteršimo pavojų ir (arba) paciento infekciją arba kryžminę infekciją, įskaitant, tačiau neapsiribojant, infekcinių ligų perdavimą tarp pacientų. Priemonės užteršimas gali sukelti paciento sužeidimą, ligą arba mirtį. Visos procedūros turi būti atliekamos laikantis patvirtintos aseptinės technikos.

„HepaSphere“ mikrosferų NEGALIMA naudoti esant jų pradinei sausai būsenai. Prieš naudojimą jos turi būti atkurtos. „HepaSphere“ mikrosferos brinksta vandeniniuose tirpaluose. Brinkimo intensyvumas priklauso nuo tirpalo joninės koncentracijos. 0,9 % NaCl vandeniniame tirpale ir nejoninėje kontrastinėje medžiagoje mikrosferos išbrinksta daugmaž keturis kartus, palyginti su pradiniu sausų mikrosferų diametru. Brinkimo mastas, sumaišius su doksorubicinu, priklauso nuo vaisto kiekio, su kuriuo produktas yra sumaišytas. Liofilizuotas doksorubicino HCl turi būti atkurtas 0,9 % NaCl tirpale. „HepaSphere“ mikrosferų dydis sumažėja apie 20 %, sumaišius su doksorubicinu HCl, ir 30 % – su irinotekanu, palyginti su dydžiu gryname 0,9 % NaCl vandeniniame tirpale. „HepaSphere“ mikrosferos yra suspaudžiamos ir gali būti lengvai suleidžiamos per mikrokateterius. Tačiau atliekant „HepaSphere“ mikrosferų injekciją, joms visiškai neišbrinkus, gali nebūti pasiektas planuotas embolizacijos tikslas ir prasidėti didesnės audinių srities embolizacija.

Pastaba. Didžiausia rekomenduojama doksorubicino koncentracija yra 5 mg/ml. Doksorubicino koncentracija, viršijanti 5 mg/ml, akivaizdžiai 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, priežiūrą, procedūros metu gali prireikti papildomo įvertinimo arba atsargumo priemonių.

- Kraujavimo diatezė arba hiperkoaguliacinė būklė,
- susilpnėjusi imuninės sistemos būklė.

Pastaba. Jei „HepaSphere“ mikrosferas maišysite su doksorubicinu arba irinotekanu, prieš naudodami informaciją apie kontraindikacijas, įspėjimus, galimas komplikacijas, dozavimą ir paciento priežiūrą peržiūrėkite atitinkamo vaisto vartojimo instrukcijoje.

GALIMOS KOMPLIKACIJOS

Kraujagyslių embolizacija yra didelė rizika pasižyminti procedūra. Komplikacijos gali įvykti bet kuriuo procedūros metu arba po procedūros ir apima, tačiau neapsiriboja, toliau išvardytas:

- paralyžius, atsiradęs dėl netaikininės embolizacijos arba išeminio pažeidimo dėl aplinkinių audinių edemos;
- nepageidaujamas „HepaSphere“ mikrosferų refliuksas arba patekimas į normalias arterijas aplink taikininį pažeidimą arba per pažeidimą į kitas arterijas arba arterijų baseinus, pvz., miego arteriją, plaučių arba širdies kraujotaką;
- plaučių arterijos tromboembolija dėl arterioveninių šuntų;
- išemija nepageidautoje vietoje, įskaitant išeminį galvos smegenų infarktą, išeminį infarktą (įskaitant miokardo infarktą) ir audinių nekrozę;
- kapiliarų baseino okliuzija ir audinių pažeidimas;
- kraujagyslių spazmas;
- rekanalizacija;
- apakimas, klausos ir uoslės praradimas;
- kitos organizmo reakcijos, kurioms reikalingas medicininis gydymas;
- infekcijos, kurioms reikalingas medicininis gydymas;
- komplikacijos, susijusios su kateterizacija (pvz., hematoma įvedimo vietoje, krešulių formavimasis kateterio pabaigos vietoje ir dėl to atsiradusi dislokacija, nervų ir (arba) kraujotakos

pažeidimas, kurie gali sukelti kojos pažeidimą);

- alerginė reakcija į vaistus (pvz., nuo skausmo);
- alerginė reakcija į nejoninę kontrastinę medžiagą arba embolizuojančią medžiagą;
- kraujagyslių arba pažeidimo plyšimas ir kraujavimas;
- mirtis.
- poembolizacinis sindromas (pvz., pykinimas, vėmimas, skausmas, karščiavimas)
- 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 nejoninėje kontrastinėje medžiagoje arba 50 % nejoninėje kontrastinėje medžiagoje ir 50 % 0,9 % NaCl vandeniniame tirpale, „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 nedaug viršys šį diapazoną po atkūrimo, todėl gydytojas turi tinkamai parinkti „HepaSphere“ mikrosferų dydį pagal maitinančios kraujagyslės dydį pageidaujame kraujagyslės okliuzijos lygyje ir vandeninio tirpalo pobūdį.

Pastaba. Norint tinkamai išplėsti, „HepaSphere“ mikrosferos turi būti sumaišytos su mažiausiai 10 ml doksorubicino arba fiziologiniu tirpalu ir mažiausiai 5 ml irinotekano. Brinkimo mastas, sumaišius su doksorubicinu, priklauso nuo vaisto kiekio, su kuriuo produktas yra sumaišytas. „HepaSphere“ mikrosferų dydis sumažėja apie 20 %, sumaišius su doksorubicino HCl, ir 30 % – su irinotekanu, palyginti su dydžiu gryname 0,9 % NaCl vandeniniame tirpale.

KATETERIO SUDERINAMUMAS

„HepaSphere“ mikrosferas galima įnekuoti mikrokateriais, pasižyminčiais toliau nurodytomis savybėmis.

Sausos (µm)	Apytikslis atkurtų mikrosferų dydis (µm)	Kateterio dydis ID (coliai)
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

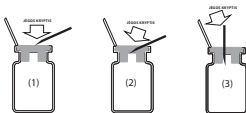
INSTRUKCIJOS

„HepaSphere“ mikrosferos turi būti atkurtos 100 % 0,9 % NaCl vandeniniame tirpale arba nejoninėje kontrastinėje medžiagoje arba 50 % nejoninėje kontrastinėje medžiagoje ir 50 % 0,9 % NaCl vandeniniame tirpale, jeigu naudojamos neskiriant doksorubicino arba irinorekano, arba sumaišius su doksorubicino HCl tirpalu arba irinotekano tirpalu, prieš kateterio įvedimą.

- Atidžiai pasirinkite „HepaSphere“ mikrosferų dydį pagal tikslinės kraujagyslės dydį pageidaujama okliuzijos lygyje kraujagyslės ir vandeninio tirpalo pobūdį. Žr. aprašą „BRINKIMO POBŪDIS“.
- „HepaSphere“ mikrosferų gali patekti už buteliuko ribų. Todėl buteliukas turi būti laikomas aseptinėmis sąlygomis už pagrindinės sterilios zonos ribų.
- Įsitikinkite, kad „HepaSphere“ mikrosferos yra suderinamos su planuojamo naudoti kateterio dydžiu. Žr. žemiau pateiktą lentelę.
- Apžiūrėkite pakuotę, ar ji nepažeista. Išimkite buteliuką iš maišelio. Išorinis buteliuko paviršius yra sterilus.
- Norėdami išvengti ertmės susidarymo guminiame kamštelyje, įveskite adatą, kaip nurodyta toliau:

- laikykite adatą taip, kad nuopjova būtų nukreipta į viršų, ir kreipkite antgalį įstrižai įvedimo srities; spustelėkite antgalį priešais įvedimo vietos centrą;
- švelniai spustelėkite adatą priešinga kryptimi nuo nuopjovos, kol adatos nuopjovos ir išorinio spindžio jungties trumpesnė dalis nebebus matoma – taip bus lengviau įvesti adatą įvedimo vietoje; būkite atsargūs, kad neįbrėžtumėte viršutinio guminio kamštelio paviršiaus adatos antgaliu;
- švelniai spausdami adatą priešinga kryptimi nuo nuopjovos, lėtai

įveskite adatą vertikaliai per guminį kamštelį;



- paruošę kruopščiai įvertinkite tirpalą, ar jame nėra jokių gumos priemaišų. Jeigu tirpalas atrodė užterštas, jo nenaudokite.

„HEPASPHERE“ MIKROSFEROS GALI BŪTI NAUDOJAMOS SUMAIŠYTOS SU DOKSORUBICINO HCl ARBA IRINOTEKANU ARBA BE JŲ.

1 VARIANTAS PARUOŠIMAS EMBOLIZACIJAI BE VAISTO (GRYNAS)

Vidutinis atkūrimo laikas, naudojant nesumaišius su vaistu, yra 10 min.

- 100 % užpildykite 10 ml švirkštą 0,9 % NaCl vandeniniu tirpalu arba nejonine kontrastine medžiaga (arba 50 % 0,9 % NaCl vandeniniu tirpalu ir 50 % kontrastine medžiaga). Sujunkite švirkštą su 20G skersmens arba didesne adata.
- 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 užspaudžiamą kamštelį; nenuimkite lenkto žiedo arba guminio kamštelio nuo buteliuko.

- Atsargiai įveskite švirkšto adatą per guminį buteliuko kamštelį. Sukite buteliuką pirštų galais ir pritraukite visą kiekį (10 ml) atkurtos medžiagos į buteliuką, tada laikykite buteliuką vertikaliai ir atsargiai ištraukite švirkštą su uždėta adata.

Pastaba. Buteliukas yra hermetiškai uždarytas. Jeigu švirkšto turinys automatiškai nėra aspiruojamas į buteliuką, prieš suleidami atkurtą skystį atsargiai patys pritraukite oro iš buteliuko į švirkštą. Norint atkurtą medžiagą į buteliuką suleisti lengviau, gali būti naudojama tinkama aspiracijos ir (arba) suleidimo technika, patvirtinta sveikatos priežiūros įstaigos. Jeigu oras iš buteliuko aspiruojamas prieš atkūrimą, imkitės ypatingų atsargumo priemonių, kad sferų nepatektų už buteliuko ribų.

- Norėdami užtikrinti homogeninį „HepaSphere“ mikrosferų atkūrimą, papurtikyte buteliuką pirmyn ir atgal,

kad skystis paliestų guminį 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 aspiruoti. Pasukite buteliuką į vertikalią padėtį, kad buteliuko apačia būtų nukreipta aukštyn. Patraukite adatą atgal, kad ji būtų panirusi skystyje, tačiau jos spindžio neblokutų guminis kamštelis. Aspiruokite visą buteliuko turinį į švirkštą.

Pastaba. Jeigu oro buvo anksčiau aspiruota iš buteliuko, švelniai suleidžiant orą švirkštu prieš buteliuko turinio aspiravimą bus užtikrinta lengvesnė buteliuko turinio aspiracija į švirkštą. Jeigu aspiruotas ne visas turinys, papildomai suleiskite oro ir pakartokite aspiraciją. Norint labiau atskiesti mikrosferas, į švirkštą galima papildomai pridėti 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 su vaistais, „HepaSphere“ mikrosferas indikuotina naudoti tik su doksorubicino HCl (žr. 2 variantą žemiau) arba irinotekanu (žr. 3 variantą žemiau).

- Jeigu mikrosferos buvo atkurtos, naudojant 100 % 0,9 % NaCl tirpalą, vizualizacijai fluoroskopijos metu atlikti į švirkštą, kuriame yra „HepaSphere“ mikrosferos, turi būti pridėta nejoninės kontrastinės medžiagos. Jeigu mikrosferoms atkurti buvo naudojama nejoninė kontrastinė medžiaga, galima papildomai pridėti nejoninės kontrastinės medžiagos.

2 VARIANTAS PARUOŠIMAS EMBOLIZACIJAI, SUMAIŠIUS SU DOKSORUBICINO HCl

[SPĖJIMAS] Liposominės doksorubicino HCl formulotės netinka maišyti su „HepaSphere“ mikrosferomis.

Remiantis bendrosiomis rekomendacijomis, liofilizuoto doksorubicino HCl, ištirpinto 0,9 % NaCl tirpale, į „HepaSphere“ mikrosferas skyrimas užtrunka valandą. „HepaSphere“ mikrosferos neturėtų būti naudojamos tol, kol visiškai hidratuojasi ir

išsiplečia. Iš anksto ištirpinto doksorubicino HCl skyrimo kinetika gali skirtis, atsižvelgiant į tirpalo koncentraciją ir pH.

- Pasirinkite tinkamą doksorubicino dozę, maišytiną su „HepaSphere“ mikrosferomis.

Pastaba. Didžiausia doksorubicino dozė, lygi 75 mg, gali būti suleidžiama į kiekvieną 25 mg „HepaSphere“ mikrosferų buteliuką. Injekcijai ištirpinkite reikalingą liofilizuoto doksorubicino HCl dozę 20 ml 0,9 % NaCl tirpalo.

NIEKADA NENAUDOKITE GRYNO VANDENS

Pastaba. Didžiausia rekomenduojama doksorubicino koncentracija yra 5 mg/ml. Doksorubicino koncentracija, viršijanti 5 mg/ml, akivaizdžiai padidina tirpalo klampumą ir apsunkina „HepaSphere“ mikrosferų naudojimą.

- Aspiruokite 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 suimkite „HepaSphere“ mikrosferų buteliuką horizontaliai ir keletą kartų jį pasukite. Taip sausas buteliuko turinys persikels prie sienelių.
- Pastaba. Atidarykite tik užspaudžiamą kamštelį; nenuimkite lenkto žiedo arba guminio kamštelio nuo buteliuko.
- Atsargiai įveskite vieno iš 30 ml švirkštų, kuriame yra 10 ml doksorubicino HCl tirpalo, adatą per buteliuko guminį kamštelį. Toliau sukite buteliuką pirštų galais ir injekuokite visus 10 ml doksorubicino HCl tirpalo į buteliuką.
- Laikykite „HepaSphere“ mikrosferų buteliuką vertikaliai. Atsargiai ištraukite švirkštą su uždėta adata ir leiskite buteliukui 10 min pastovėti, kad sferos visiškai hidratuotųsi.
- Per 10 minučių hidratacijos laikotarpį keletą kartų supurtykite „HepaSphere“ mikrosferų buteliuką pirmyn ir atgal, kad skystis liestųsi su pilku guminiu kamštelio. Pakartokite šį veiksmą kas 2–3 minutes, kad „HepaSphere“ mikrosferos būtų atkurtos homogeniškai.

Pastaba. Buteliukas yra hermetiškai uždarytas. Jeigu švirkšto turinys automatiškai nėra aspiruojamas į buteliuką, prieš suleisdami atkurtą skystį atsargiai patys pritraukite oro iš buteliuko į švirkštą. Norint atkurtą medžiagą lengviau suleisti į buteliuką, gali būti naudojama tinkama aspiracijos ir (arba) suleidimo technika, patvirtinta sveikatos priežiūros įstaigos. Jeigu oras iš buteliuko aspiruojamas prieš atkūrimą, imkitės ypatingų atsargumo priemonių, kad sferų nepatektų už buteliuko ribų.

- Praėjus 10 minučių hidratacijos laikotarpiui, uždėkite 20G arba didesnę adatą ant antro 30 ml švirkšto, kuriame yra likę 10 ml doksorubicino HCl tirpalo, ir įveskite adatą į „HepaSphere“ mikrosferų buteliuką. Aspiruokite „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 spindžio neblokautų guminis kamštelis. Aspiruokite visą buteliuko turinį į švirkštą.
- Prieš ištraukdami adatą iš „HepaSphere“ mikrosferų buteliuko, laikydami švirkštą vertikaliai, švelniai nustumkite švirkšto stūmoklį ir pašalinkite visą tirpalą, kurio gali būti adatos įvorėje.
- Pakeiskite adatą švirkšto dangteliu ir papurtikyte švirkštą pirmyn ir atgal, kad sumaišytumėte švirkšto turinį.
- Palaukite mažiausiai 60 minučių, kad „HepaSphere“ mikrosferos visiškai išsiplėstų, ir sumaišykite su doksorubicino HCl. Per 60 minučių švirkštą papurtikyte kas 10–15 minučių, kad pagerintumėte vaisto pasiskirstymą sferose.
- Po 60 minučių leiskite švirkštui pastovėti, kad sferos nusėstų, o nuosėdos pasišalintų, ir išmeskite jį pagal gydymo įstaigos patvirtintą tvarką.
- Į 30 ml švirkštą, kuriame yra „HepaSphere“ mikrosferos, sumaišytos su doksorubicino HCl, pridėkite mažiausiai 20 ml nejoninės kontrastinės medžiagos, tačiau didesnis tirpalo tūris gali užtikrinti geresnę kontrolę embolizacijos metu. Papurtikyte švirkštą 2 arba 3 kartus ir palaukite 5 min., kol bus pasiektas tirpalo homogeniškumas.
- Prieš bet kokią injekciją patikrinkite, ar sferos suspensijos būsenos. Jeigu ne, papurtikyte švirkštą pirmyn ir atgal, kad sumaišytumėte švirkšto turinį.

3 VARIANTAS PARUOŠIMAS EMBOLIZACIJAI, SUMAIŠIUS SU IRINOTEKANU

Sumaišytos su irinotekanu gali būti naudojamos tik 20-40, 30-60 ir 50–100 µ dydžio „HepaSphere“ mikrosferos.

Remiantis bendrosiomis rekomendacijomis, irinotekano sumaišymas su „HepaSphere“ mikrosferomis užtrunka 30 minučių. „HepaSphere“ mikrosferos neturėtų būti naudojamos tol, kol visiškai hidratuojasi ir išsiplėčia.

- Pasirinkite tinkamą irinotekano tirpalo dozę, maišytiną su „HepaSphere“ mikrosferomis. Didžiausia irinotekano dozė, lygi 100 mg, gali būti suleidžiama į kiekvieną 25 mg „HepaSphere“ mikrosferų buteliuką. Irinotekano tirpalas įprastai gaminamas 20 mg/ml koncentracijos.
- Aspiruokite irinotekaną į švirkštą, sujungtą su 20G skersmens arba didesne adata.
- Norėdami užtikrinti tinkamą „HepaSphere“ mikrosferų atkūrimą, pirštų galais suimkite „HepaSphere“ mikrosferų buteliuką horizontaliai ir keletą kartų jį pasukite. Taip sausas buteliuko turinys persikels prie sienelių.

Pastaba. Atidarykite tik užspaudžiamą kamštelį; nenuimkite lenkto žiedo arba guminio kamštelio nuo buteliuko.

- Atsargiai įveskite švirkšto, kuriame yra irinotekano tirpalas, adatą per buteliuko guminį kamštelį. Toliau sukite buteliuką pirštų galais ir įnekuokite irinotekano tirpalą į buteliuką.
- Laikykite „HepaSphere“ mikrosferų buteliuką vertikaliai. Atsargiai ištraukite švirkštą su uždėta adata ir leiskite buteliukui 30 min pastovėti, kad sferos visiškai hidratuotųsi.
- Per 30 minučių keletą kartų supurtikyte „HepaSphere“ mikrosferų buteliuką pirmyn ir atgal, kad skystis liestųsi su pilku guminiu kamšteliu. Pakartokite šį veiksmą kas 2–3 minutes, kad „HepaSphere“ mikrosferos būtų atkurtos homogeniškai.

Pastaba. Buteliukas yra hermetiškai uždarytas. Jeigu švirkšto turinys automatiškai nėra aspiruojamas į buteliuką, prieš suleisdami atkurtą skystį atsargiai patys pritraukite oro iš buteliuko į švirkštą. Norint atkurtą medžiagą lengviau suleisti į buteliuką, gali būti naudojama tinkama aspiracijos ir (arba) suleidimo technika, patvirtinta sveikatos priežiūros įstaigos.

Jeigu oras iš buteliuko aspiruojamas prieš atkūrimą, imkitės ypatingų atsargumo priemonių, kad sferų nepatektų už buteliuko ribų.

- Po 30 minučių hidratacijos ir maišymo, uždėkite 20G arba didesnę adatą ant atitinkancio dydžio švirkšto ir įveskite ją į „HepaSphere“ mikrosferų buteliuką. Aspiruokite „HepaSphere“ mikrosferų buteliuko turinį į švirkštą. Pasukite buteliuką į vertikalią padėtį, kad buteliuko apačia būtų nukreipta aukštyn. Patraukite adatą atgal, kad ji būtų panirusi skystyje, tačiau jos spindžio neblokuotų guminis kamštelis. Aspiruokite visą buteliuko turinį į švirkštą.
- Prieš ištraukdami adatą iš „HepaSphere“ mikrosferų buteliuko, laikydami švirkštą vertikaliai, švelniai nustumkite švirkšto stūmoklį ir pašalinkite visą tirpalą, kurio gali būti adatos įvorėje.
- Pakeiskite adatą švirkšto dangteliu ir papurtikyte švirkštą pirmyn ir atgal, kad sumaišytumėte švirkšto turinį.
- Iš karto prieš naudojimą pridėkite atitinkamą turį nejoninės kontrastinės medžiagos į švirkštą, kuriame yra irinotekano, sumaišyto su „HepaSphere“ mikrosferomis.
- Dėl didesnio nejoninės kontrastinės medžiagos kiekio paviršiuje irinotekanas gali susisluoksniuoti.
- Papurtikyte švirkštą 2 arba 3 kartus ir palaukite 5 min., kol bus pasiektas tirpalo homogeniškumas.
- Prieš naudodami patikrinkite, ar mikrosferos yra suspensijos būsenos. Jeigu ne, papurtikyte švirkštą pirmyn ir atgal, kad švirkšto turinys susimaišytų.
- Nepašalinkite nuosėdų.

SULEIDIMO INSTRUKCIJOS

- Didelės skiriamosios gebos vaizdinimo metodu atidžiai įvertinkite kraujagyslių tinklą, susijusį su taikiniu pažeidimu.

Pastaba. Prieš pradėdami embolizaciją, svarbu įvertinti, ar nėra arterioveninių šuntų.

- Naudodami įprastą techniką, laikykite injekcijos kateterį taikininėje kraujagyslėje, o kateterio galą kaip įmanoma arčiau embolizacijos taikinio.
- Doksorubicinui arba irinotekanui, sumaišytam su „HepaSphere“ mikrosferomis, arba grynoms „HepaSphere“ mikrosferoms suleisti naudokite ne didesnę nei 3 ml injekcinį švirkštą. Rekomenduojama naudoti 1 ml injekcinį švirkštą.
- Aspiruokite „HepaSphere“ mikrosferų mišinį į injekcinį švirkštą.

- Gali būti naudojami du embolizuojančio mėginio sekos metodai.

1 variantas Prijunkite trijų antgalių skirstytuvą prie švirkšto, kuriame yra doksorubicino arba irinotekano, sumaišyto su „HepaSphere“ mikrosferomis, arba grynų „HepaSphere“ mikrosferų, prie infuzinio mikrokaterio ir naudokite 1 ml švirkštą injekcijai per atvirą jungtį trijų antgalių skirstytuve.

2 variantas Kartotiniai doksorubicino arba irinotekano, sumaišyto su „HepaSphere“ mikrosferomis, arba grynų „HepaSphere“ mikrosferų mėginiai gali būti pritraukiami iš švirkšto į 1 ml injekcinį švirkštą per trijų antgalių skirstytuvą, neprijungtą prie infuzinio kateterio. 1 ml švirkštas, kuriame yra kiekvienas mėginys, gali būti atskirai prijungiamas prie infuzinio mikrokaterio ir suleidžiamas.

- Papurtikyte švirkštą pirmyn ir atgal, kad „HepaSphere“ mikrosferų mišinys būtų homogeniška suspensija.
- Nuolat stebėdami fluoroskopiškai, lėtai, nenaudodami jėgos pulsais įnekuokite „HepaSphere“ mikrosferų mėginį tokiu greičiu: mililitras mikrosferų tirpalo per 1 minutę. Visada įnekuokite laisvos srovės sąlygomis ir stebėkite, ar nėra refliukso.

Pastaba. Embolizuojančių sferų refliuksas gali sukelti staigią netaikinių audinių ir kraujagyslių išemiją.

- Susidarius stazei maitinančioje šakoje, leisdami doksorubiciną arba irinotekaną, sumaišytą su „HepaSphere“ mikrosferomis, arba grynas „HepaSphere“ mikrosferas, palaukite mažiausiai 5 minutes ir tada atlikite selektyvią angiogramą, praėjus visoms 5 minutėms. Taip patikrinsite antegradinės srovės nutrūkimą.
- Jeigu antegradinė srovė nenutrūksta, tęskite infuziją stebėdami fluoroskopiškai, kol pasiekti pageidaujamą devaskuliarizaciją.
- Baigę „HepaSphere“ mikrosferų infuziją, pašalinkite kateterį, palaikydami švelnią aspiraciją, kad išvengtumėte likusių „HepaSphere“ mikrosferų, kurios gali būti likusios kateterio spindyje, dislokacijos. Išmėgę kateterį jį išmeskite ir pakartotinai nenaudokite.
- Išmeskite visus atidarytus buteliukus arba nepanaudotas „HepaSphere“ mikrosferas.

ĮSPĖJIMAS

Kateteriui užsikimšus arba atsiradus ryškimui pasipriešinimui infuzijai injekcijos metu, nbandykite didinti srovės kateteriu

pernelyg dideliu slėgiu, nes gali atsirasti embolizuojančios medžiagos refluiksas ir sukelti netaikininę embolizaciją. Pašalinkite kateterį, palaikydami švelnią aspiraciją, ir išmeskite.

SAUGOJIMAS IR LAIKYMAS

„HepaSphere“ mikrosferos turi būti laikomos sausoje, tamsioje vietoje originaliuose buteliukuose ir pakuotėse. Naudokite iki datos, nurodytos ant pakuotės.

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.

Sauso produkto dydis (µm)	Spalvos kodas (etiketės kraštai)	Mikrosferų kiekis (mg)	Nuoroda
20–40	Pilka	25 50	V 125 HS V 150 HS
30–60	Oranžinė	25 50	V 225 HS V 250 HS
50–100	Geltona	25 50	V 325 HS V 350 HS
100–150	Mėlyna	25 50	V 525 HS V 550 HS
150–200	Raudona	25 50	V 725 HS V 750 HS

INFORMACIJA ANT PAKUOTĖS

Simbolis	Reikšmė
	Gamintojas: pavadinimas ir adresas
	Snaudoti iki datos: metai-mėnuo-diena
	Partijos numeris
	Katalogo numeris
	Pakartotinai nesterilizuoti
	Nenaudoti, jeigu pakuotė pažeista
	Laikyti atokiai nuo tiesioginės saulės šviesos
	Laikyti sausoje vietoje
	Pakartotinai nenaudoti
	Įspėjimas: perskaitykite pridėtus dokumentus
	Nedegus
	Sterilizuota spinduliuojant
	EC ženklo logotipas – pranešama kūno identifikavimui atlikti: 0459
	Sausų mikrosferų dydis / hidratuotų mikrosferų dydis

Apie visas gyvybei pavojingas nepageidaujamas reakcijas ir mirties atvejus, susijusius su „HepaSphere“ mikrosferų naudojimu, privaloma pranešti priemonės gamintojui.

IZMANTOŠANAS INSTRUKCIJAS

PAREDZĒTĀ IZMANTOŠANA

HepaSphere™ mikrosfēras ir paredzētas asinsvadu embolizācijai, veicot vai neveicot doksorubicīna HCl ievadi ārstnieciskiem vai pirmsoperācijas nolūkiem šādu procedūru laikā:

- Hepatocelulāras karcinomas embolizācija;
- Metastāžu aknās embolizācija.

HepaSphere mikrosfēras ar irinotekānu ir indicētas:

- Metastātiska kolorektāla vēža (mCRC) aknās embolizācijai.

APRAKSTS

HepaSphere mikrosfēras pieder embolizējošo līdzekļu grupai, kas balstīti uz īpašām tehnoloģijām. Tās ir paredzētas kontrolētai, mērķētai embolizācijai. HepaSphere mikrosfēras iespējams uzpildīt ar doksorubicīnu HCl vai irinotekānu, un tās var lokāli izdalīt medikamentu embolizācijas vietā. HepaSphere mikrosfēras ir bioloģiski saderīgas, hidrofilas, neuzsūcošas, paplašināmas un pielāgojamas. HepaSphere mikrosfēras palielinās ūdens šķīdumu iedarbības rezultātā. Ir pieejamas dažādu lielumu mikrosfēras.

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

IERĪCES IESAIŅOJUMS

HepaSphere mikrosfēras atrodas sterilā 10 ml pudelītē ar gofrētu vāciņu, kas ievietota hermētiski noslēgtā maisiņā. Saturs: 25 vai 50 mg sausu HepaSphere mikrosfēru katrā pudelītē, kas pirms izmantošanas jāatšķaida.

KONTRINDIKĀCIJAS

- Pacienti, kuriem ir asinsvadu nosprostošanas 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;
- smaga ateroskleroze;
- 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 oklūzijas līmenī, 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 zaudēšanu, paralizi un nāvi.
- Pacientam var rasties smags starojuma izraisīts ādas bojājums ilgū 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 jāsaazinās 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 lipiodolu/etiodolu.
- Rūpīgi sekojiet, vai neparādās nepareizi mērķētas embolizācijas pazīmes. Injekcijas laikā uzmanīgi vērojiet pacienta organisma stāvokļa galvenos rādītājus, tostarp SaO_2 (piem., hipoksija, CNS izmaiņas). Apsveriet procedūras pārtraukšanu, nosakot šuntēšanas iespējas vai palielinot daļiņu izmēru, ja parādās nepareizi mērķētas embolizācijas pazīmes vai simptomi pacientam.
- Ja mikrosfēru ievadīšanas laikā savlaicīgi neparādās embolizācijas angiogrāfiskie pierādījumi, apsveriet mikrosfēru izmēra palielināšanu.

Bridinājumi par mazo mikrosfēru izmantošanu:

- Vienmēr rūpīgi jāapsver tādu embolizācijas līdzekļu izmantošana, kuru diametrs ir mazāks par jūsu attēlveidošanas aprikojuma izšķirtspēju. Arteriovenoza 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 iespēju, tādēļ pirms embolizācijas 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. Jāpievērš uzmanība tam, lai izvairītos no netoleranto audu, kas nav mērķa audi, piemēram, nervu audi, išēmijas.

PIESARDZĪBAS PASĀKUMI

HepaSphere mikrosfēras drīkst izmantot tikai ārsti, kuri ir apmācīti veikt asinsvadu embolizācijas procedūras. Mikrosfēru izmērs un daudzums ir rūpīgi jāizvēlas atbilstoši ārstējamajam bojājumam un iespējamajai šuntu klātbūtnei. Tikai ārsts var izlemt, kurš brīdis ir vispiemērotākais HepaSphere mikrosfēru injekcijas pārtraukšanai.

Neizmantojiet, ja pudelīte, vāciņš vai maisiņš izskatās bojāti!

Tikai vienam pacientam - Saturs ir sterils - Neizmantojiet, neapstrādājiet un atkārtoti nesterilizējiet atvērtas pudelītes saturu! Atkārtota lietošana, apstrāde vai sterilizēšana var apdraudēt ierīces strukturālo viengabalainību un/vai radīt ierīces kļūmi, kas, savukārt, var izraisīt traumas pacientam vai tā slimību vai nāvi. Atkārtota lietošana, apstrāde vai sterilizēšana var arī radīt ierīces piesārņojuma risku un/vai izraisīt infekciju pacientam vai infekcijas pārvešanu, tostarp (bet ne tikai) infekcijas slimības(u) pārvešanu no viena pacienta citam. Ierīces piesārņojums var radīt traumu pacientam vai izraisīt tā 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. Salīdzinājumā ar to sākotnējo sauso diametru, mikrosfēru diametrs 0,9% NaCl ūdens šķīdumā un nejonu kontrastvielā palielinās apmēram četras reizes. Izplešanās apjoms, uzpildot ar doksorubicīnu HCl, ir atkarīgs no zāļu daudzuma, ar kuru ir piepildīts produkts. Liofilizēts doksorubicīns HCl ir jāizšķīdina NaCl 0,9% šķīdumā. HepaSphere mikrosfēru izmērs samazinās par apmēram 20%, kad tās tiek uzpildītas ar doksorubicīnu HCl, un par 30%, kad tās tiek uzpildītas ar irinotekānu, salīdzinājumā ar izmēru, izmantojot tīru NaCl 0,9% ūdens šķīdumu. HepaSphere mikrosfēras ir saspiežamas, un tās var viegli injicēt caur mikrokateetriem. Tomēr, ja HepaSphere mikrosfēras tiek injicētas, pirms tās ir pilnībā izpletušās, var neizdoties sasniegt paredzēto embolizācijas mērķi un veikt lielākas audu platības iespējamo embolizāciju.

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. 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 doksorubicīnu HCl vai irinotekānu, skat. attiecīgo zāļu LI, lai saņemtu informāciju par kontrindikācijām, brīdinājumiem, piesardzības pasākumiem, iespējamām komplikācijām, devām un pacientu pārvaldību pirms ierīces izmantošanas.

IESPĒJAMĀS KOMPLIKĀCIJAS

Asinsvadu embolizācija ir augsta riska procedūra. Jebkurā brīdī procedūras laikā vai pēc tās var rasties komplikācijas, kas cita starpā ietver:

- paralīzi, ko izraisījusi nepareizi mērķēta embolizācija, vai išēmisku bojājumu blakus esošo audu tūskas dēļ;
- nevēlamu HepaSphere mikrosfēru atvilti 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;
- išēmiju nevēlamā vietā, tostarp išēmisko insultu, išēmisko infarktu (tostarp miokarda infarktu) un audu nekrozi;
- kapilāru nosprostošanos un audu bojājumus;
- vazospazmas;
- rekanalizāciju;
- aklumu, dzirdes un ožas zudumu;
- reakcijas uz svešķermeņiem, kas prasa medicīnisku iejaukšanos;
- infekciju, kam nepieciešama medicīniska iejaukšanās;
- ar katetrizāciju saistītas komplikācijas (piemēram, hematoma ievadīšanas vietā, tromba veidošanās katetra galā un sekojoša pārvietošanās, kā arī nervu un/vai asinsvadu bojājumi, kas var izraisīt kāju traumu);
- alerģisku reakciju pret medikamentiem (piemēram, analgētiskajiem līdzekļiem);
- alerģisku reakciju pret nejonu kontrastvielām vai embolizācijas materiālu;
- asinsvada vai bojājuma plīsumus un asiņošanu;
- nāvi;
- pēcembolizācijas sindromu (piemēram, nelabumu, vemšanu, sāpēm, drudzi);
- skat. papildu informāciju sadaļā „Brīdinājumi”.

IZPLEŠANĀS

Atšķaidīšanas laikā ar NaCl 0,9% ūdens šķīdumu un nejonu kontrastvielu HepaSphere mikrosfēras izplešas. Veicot hidratāciju 100% NaCl 0,9 % ūdens šķīdumā vai nejonu kontrastvielā, vai 50% nejonu kontrastvielā un 50% NaCl 0,9% ūdens šķīdumā, aptuveni 10 minūšu laikā HepaSphere mikrosfēras palielinās par apmēram četrām reizēm salīdzinājumā ar to sākotnējo diametru sausā veidā. Piemēram, HepaSphere mikrosfēras, kuru diametrs sausā veidā ir apmēram 50-100 mikroni, atšķaidīšanas laikā 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 oklūzijas līmenī, kā arī ūdens šķīduma raksturam.

Piezīme. Lai HepaSphere mikrosfēras pareizi izplestos, uz tām jāiedarbojas ar vismaz 10 ml šķiduma ar doksorubicīnu HCl vai fizioloģisko šķīdumu un vismaz 5 ml irinotekāna. Izplešanās apjoms, uzpildot ar doksorubicīnu HCl, ir atkarīgs no zāļu daudzuma, ar kuru ir piepildīts produkts. HepaSphere mikrosfēru izmērs samazinās par apmēram 20%, kad tās tiek uzpildītas ar doksorubicīnu HCl, salīdzinājumā ar izmēru, izmantojot tīru NaCl 0,9% ūdens šķīdumu, un par 30%, kad tās tiek uzpildītas ar irinotekānu.

KATETRU SAVIETOJAMĪBA

HepaSphere mikrosfēras var injicēt, izmantojot mikrokatetrus ar tālāk norādītajiem parametriem:

Sausas (µm)	Aptuvenais izmēra 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

NORĀDĪJUMI

HepaSphere mikrosfēras ir jāizšķīdina 100% NaCl 0,9% ūdens šķīdumā vai nejonu kontrastvielā vai arī 50% nejonu kontrastvielā un 50% NaCl 0,9% ūdens šķīdumā, ja tās tiek izmantotas bez doksorubicīna HCl vai irinotekāna pievades, vai arī jāuzpilda ar doksorubicīna HCl šķīdumu vai irinotekānu pirms katetra ievietošanas.

- Uzmanīgi izvēlieties HepaSphere mikrosfēru izmēru atbilstoši mērķa asinsvadu lielumam nepieciešamajā asinsvadu oklūzijas līmenī, kā arī ūdens šķīduma raksturam. Skat. aprakstu sadaļā "IZPLEŠANĀS".
- HepaSphere mikrosfēras var atrasties ārpus pudelītes. Tāpēc pudelītei jāveic aseptiska apstrāde ārpus galvenās sterilās zonas.
- Pārlicinieties par HepaSphere mikrosfēru izmēra atbilstību paredzētā katetra lielumam. Skat. iepriekš norādīto tabulu.
- Pārbaudiet iesaiņojumu, lai pārlicinātos, ka tas nav bojāts. Izņemiet pudelīti no maišiņa. Pudelītes ārējā virsma ir sterila.
- Lai nesacaurumotu gumijas aizbāzni, ievadiet injekcijas adatu kā norādīts tālāk:

1. Turiet adatu tā, lai slīpne būtu vērsta uz augšu, un novietojiet galu diagonāli pret ievades zonu. Piespiediet galu ievades zonas centram.
2. Izdariet nelielu spiedienu uz adatu pretēji slīpnei, lai atvieglotu adatas ievadi ievades zonā, līdz atveres apakšējā daļa vairs nav redzama. Pārlicinieties, ka ar adatas galu nav saskrāpēta gumijas aizbāžņa augšupvērstā virsma.
3. Turpiniet izdarīt nelielu spiedienu uz adatu pretēji slīpnei, lēni un vertikāli ievadot adatu caur gumijas aizbāzni.



4. Pēc sagatavošanas rūpīgi apskatiet šķīdumu, lai noteiktu, vai tajā nav gumijas daļiņu. Ja izskatās, ka šķīdums ir piesārņots, neizmantojiet to.

HEPASPHERE MIKROSFĒRAS VAR IZMANTOT AR DOKSORUBICĪNA HCl VAI IRINOTEKĀNA UZPILDI VAI BEZ TĀS.

1. IESPĒJA: SAGATAVOŠANA EMBOLIZĀCIJAI BEZ ZĀLĒM (STANDARTA ŠĶĪDUMS)

Aptuvenais atšķaidīšanas laiks, neizmantojot uzpildīšanu ar zālēm, ir 10 minūtes.

- Uzpildiet 10 ml šļirci ar 100% NaCl 0,9% ūdens šķīdumu vai nejonu kontrastvielā (vai 50% NaCl 0,9% ūdens šķīduma un 50% kontrastvielas). Pievienojiet šļircei 20. izmēra vai lielāka diametra adatu.
- Lai HepaSphere mikrosfēras tiktu atšķaidītas pareizi, satveriet pudelīti pirkstos horizontāli un vairākas reizes to paripiniet. Tā tiks pārvietots pudelītes malās esošais sausais saturs.

Piezīme. Atvelciet tikai paceļamo vāciņu; neņemiet no pudelītes gofrēto gredzenu vai aizbāzni.

- Caur pudelītes aizbāzni uzmanīgi ievadiet šļirces adatu. Turpiniet ripināt pudelīti pirkstos un iepildiet tajā visu atšķaidītājielas 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, uzmanīgi veiciet manuālu gaisa aspirāciju no pudelītes šļircē pirms atšķaidītājielas ievades. Lai atvieglotu atšķaidītājielas ievadišanu 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.

- Lai nodrošinātu homogēnu HepaSphere mikrosfēru atšķaidīšanu, vairākas reizes sakratiet pudelīti, lai šķidrums saskartos ar aizbāzni 5-10 reizes.
- 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 šķīdumā, bet to nenosprostotu aizbāznis. Ievelciet šļircē visu pudelītes saturu.

Piezīme. Ja no pudelītes ticis iepriekš izvadīts gaiss, tad saudzīga gaisa ievadišana, 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 ķīmijterapietisko vielu, piemēram, cisplatīna, epirubicīna, doksorubicīna HCl, fluorouracila, irinotekāna un mitomicīna, klātbūtnē. Tomēr, lai pievadītu zāles, HepaSphere mikrosfēras ir paredzētas tikai izmantošanai ar doksorubicīnu HCl (skat. tālāk 2. iespēju) vai irinotekānu (skat. tālāk 3. iespēju).

- Ja mikrosfēras tika atšķaidītas, izmantojot 100% NaCl šķīdumu 0,9% koncentrācijā, šļircei, kas satur HepaSphere mikrosfēras, ir jāpievieno nejonu kontrastviela, lai veiktu vizualizāciju, izmantojot fluoroskopiju. Ja mikrosfēru atšķaidīšanai tika izmantota nejonu kontrastviela, drīkst pievienot papildu nejonu kontrastvielu.

2. IESPĒJA: SAGATAVOŠANĀS EMBOLIZĀCIJAI, UZPILDOT DOKSORUBICĪNU HCl

UZMANĪBU! Doksorubicīna HCl liposomālie preparāti nav piemēroti iepildīšanai HepaSphere mikrosfērās.

Parasti liofilizēta doksorubicīna HCl, kas izšķīdināts NaCl 0,9% šķīdumā, uzpilde 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 iepildīšanai HepaSphere mikrosfērās.

Piezīme. Maksimālā doksorubicīna HCl deva, ko var iepildīt vienā pudelītē ar 25 mg HepaSphere mikrosfērām, ir 75 mg. Izšķīdiniet vēlamo liofilizētā doksorubicīna HCl devu 20 ml NaCl 0,9% šķīduma injekcijai.

NEKAD NEIZMANTOJĒT 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 šķīdumu, 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 tiks pārvietots pudelītes malās esošais sausais saturs.
- Piezīme. Atvelciet tikai paceļamo vāciņu; nenoņemiet no pudelītes gofrēto gredzenu vai aizbāzni.
- Vienas 30 ml šļircēs, 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 pakratiet HepaSphere mikrosfēru pudelīti vairākas reizes 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 šļircēs pudelītē automātiski nenotiek aspirācija, uzmanīgi veiciet manuālu gaisa aspirāciju no pudelītes šļircē pirms atšķaidītājielas ievades. Lai atvieglotu atšķaidītājielas ievadišanu 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 10 minūšu ilga 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. Ievielciet 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

šķidrumā, bet to nenosprostotu aizbāznis. Levelciet šļircē visu pudelītes saturu.

- Pirms adatas izņemšanas no HepaSphere mikrosfēru pudelītes pavelciet šļirces virzuli uzmanīgi uz leju, vienlaicīgi turot šļirci vertikāli, lai izvadītu visu šķidrumu, kas, iespējams, atrodas adatas pamatnē.
- Adatas vietā uzlieciet šļirces vāciņu un sakratiet šļirci uz augšu un leju, lai izkļiedētu tās saturu.
- Pagaidiet vismaz 60 minūtes, lai HepaSphere mikrosfēras pilnīgi izplestos un tiktu veikta doksorubicīna HCl uzpilde. 60 minūšu laikā šļirci nepieciešams sakratīt ik pēc 10-15 minūtēm, lai uzlabotu zāļu sadalījumu 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 doksorubicīnu HCl uzpildītas HepaSphere mikrosfēras, iepildiet vismaz 20 ml nejonu kontrastvielas, lai gan lielāks šķidruma daudzums var nodrošināt labāku kontroli embolizācijas laikā. Sakratiet šļirci 2 vai 3 reizes un nogaidiet 5 minūtes, līdz šķidrums ir viendabīgs.
- Pirms jebkādu injekciju veikšanas pārliecinieties, ka sfēras atrodas suspensijā; ja nē, sakratiet šļirci uz augšu un uz leju, lai izkļiedētu tās saturu.

3. IESPĒJA: SAGATAVOŠANĀS EMBOLIZĀCIJAI, UZPILDOT IRINOTEKĀNU

Ar irinotekānu uzpildītas HepaSphere mikrosfēras ir izmantojamas tikai izmērā 20-40μ, 30-60μ un 50-100μ.

Parasti HepaSphere mikrosfēru uzpilde ar irinotekānu aizņem 30 minūtes. HepaSphere mikrosfēras nedrīkst izmantot pirms to pilnīgas hidratācijas un izplešanās.

- Izvēlieties piemērotu irinotekāna šķidruma devu iepildībai HepaSphere mikrosfērās. Maksimālā irinotekāna deva, ko var iepildīt vienā pudelītē ar 25 mg HepaSphere mikrosfērām, ir 100 mg. Irinotekāna šķidrums parasti ir pieejams 20 mg/ml koncentrācijā.
- Ievadiet 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 tiks pārvietots pudelītes malās esošais sausais saturs.

Piezīme. Atvelciet tikai paceļamo vāciņu; nenonēmiem no pudelītes gofrēto gredzenu vai aizbāzni.

- Šļircēs, kurā ir irinotekāna šķidrums, adatu uzmanīgi izvīrzi caur pudelītes aizbāzni. Turpiniet ripināt pudelīti pirkstos un ievadiet tajā irinotekāna šķidrumu.
- Novietojiet HepaSphere mikrosfēru pudelīti vertikāli. Uzmanīgi noņemiet šļirci ar pievienoto adatu un atstājiat pudelīti uz 30 minūtēm, lai nodrošinātu pilnīgu sfēru hidratāciju.
- Šo 30 minūšu laikā pakratiet HepaSphere mikrosfēru pudelīti vairākas reizes 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, uzmanīgi veiciet manuālu gaisa aspirāciju no pudelītes šļircē pirms atšķaidītājielas ievades. 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. Levelciet HepaSphere mikrosfēru pudelītes saturu šļircē. Pagrieziet pudelīti vertikāli ar apakšējo daļu uz augšu. Pavelciet adatu atpakaļ tā, lai tā būtu iegremdēta šķidrumā, bet to nenosprostotu aizbāznis. Levelciet šļircē visu pudelītes saturu.
- Pirms adatas izņemšanas no HepaSphere mikrosfēru pudelītes pavelciet šļirces virzuli uzmanīgi uz leju, vienlaicīgi turot šļirci vertikāli, lai izvadītu visu šķidrumu, kas, iespējams, atrodas adatas pamatnē.
- Adatas vietā uzlieciet šļirces vāciņu un sakratiet šļirci virzienā uz augšu un leju, lai izkļiedētu tās saturu.
- Tieši pirms izmantošanas ievadiet šļircē, kas satur ar irinotekānu uzpildītas HepaSphere mikrosfēras, līdzvērtīgu daudzumu nejonu kontrastvielas.

- Lielāks nejonu kontrastvielas daudzums var izsaukt irinotekāna izdalīšanos supernatantā.
- Sakratiet šļirci 2 vai 3 reizes un nogaidiet 5 minūtes, līdz šķidums ir viendabīgs.
- Pirms jebkādu injekciju veikšanas pārlicinieties, ka sfēras atrodas suspensijā. Ja nē, sakratiet šļirci uz augšu un uz leju, lai izkļiedētu 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 doksorubicīnu/irinotekānu/standarta šķidumu, pievadīšanai izmantojiet injekcijas šļirci, kas nav lielāka par 3 ml. Tiek rekomendēts izmantot 1 ml injekcijas šļirci.
- Aspirējiet HepaSphere mikrosfēru maisījuma injekcijas šļircē.
- Injekcijai iespējams izmantot divas emboliskās alikvotās daļas nošķiršanas metodes:

1. iespēja. Pievienojiet 3 virzienu noslēdzošo krānu šļircei, kas satur ar doksorubicīnu/irinotekānu/standarta šķidumu uzpildītas HepaSphere mikrosfēras, un savienojiet ar infūzijas mikrokatetru, izmantojiet 1 ml šļirci injekcijai caur 3 virzienu noslēdzošā krāna atvērto portu.

2. iespēja. HepaSphere mikrosfēru, kas uzpildītas ar doksorubicīnu/irinotekānu/standarta šķidumu, sērījveida alikvotās daļas no šļirces var ievilkt 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.

- Sakratiet šļirci uz augšu un uz leju, 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 šķiduma minūtē. Vienmēr ievadiet brīvas

plūsmas apstākļos un vērojiet, vai nerodas atvilnis.

Piezīme. Embolizācijas sfēru atvilnis var izraisīt tūlītēju ne mērķa audu un asinsvadu išēmiju.

- Ja, pievadot HepaSphere mikrosfēras, kas uzpildītas ar doksorubicīnu HCl/irinotekānu/standarta šķidumu, 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 UN UZGLABĀŠANA

HepaSphere mikrosfēras jāuzglabā sausā, tumšā vietā oriģinālajās pudelītēs un iesaiņojumā. Izlietot līdz datumam, kas norādīts uz marķējuma.

Kad atšķaidīšana ir pabeigta, uzglabājiet HepaSphere mikrosfēru šķidumu 2-8 °C temperatūrā un izlietojiet 24 stundu laikā, JA tas netiek izmantots nekavējoties. Neglabāt HepaSphere mikrosfēras pēc kontrastvielas pievienošanas!

Sausa produkta izmērs (µm)	Krāsu 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

INFORMĀCIJA UZ IESAIŅOJUMA

Simbols	Apzīmējums
	Ražotājs: nosaukums un adrese
	Izlietot līdz: gads-mēnesis-diena
	Partijas kods
	Kataloga numurs
	Nesterilizēt atkārtoti!
	Neizmantot, ja iepakojums ir bojāts!
	Neglabāt saules gaismā!
	Glabāt sausā vietā!
	Neizmantot atkārtoti!
	Uzmanību: iepazīstieties ar pievienotajiem dokumentiem
	Apirogēns
	Sterilizēts, izmantojot apstarošanu
	EC marķējuma logotips - uzraugošās iestādes identifikācija: 0459
	Sausu mikrosfēru izmērs / hidratētu mikrosfēru izmērs

Par visiem nopietniem vai dzīvībai bīstamiem nevēlamiem notikumiem vai nāves gadījumiem, kas saistīti ar HepaSphere mikrosfēru izmantošanu, ziņot ierīces ražotājam.

NÁVOD NA POUŽITIE

ZAMÝŠĽANÉ POUŽITIE

Mikroguľôčky HepaSphere™ sú indikované na embolizáciu krvných ciev s aplikáciou doxorubicínu HCL alebo bez nej na terapeutický účel alebo predoperačne v rámci nasledujúcich výkonov:

- embolizácia hepatocelulárneho karcinómu,
- embolizácia pečeneových metastáz.

Mikroguľôčky HepaSphere s naviazaným irinotekánom sú indikované na použitie v nasledujúcej indikácii:

- embolizácia metastatického kolorektálneho karcinómu (mCRC) do pečene.

POPIS

Mikroguľôčky HepaSphere patria do radu embolizačných produktov založených na patentovaných technológiách. Sú určené na kontrolovanú riadenú embolizáciu. Mikroguľôčky HepaSphere môžu obsahovať naviazaný doxorubicín HCL alebo irinotekán a sú schopné pripravok uvoľňovať lokálne v mieste embólie. Mikroguľôčky HepaSphere sú biokompatibilné hydrofilné nevstrebateľné expandovateľné a tvarovateľné mikroguľôčky. Mikroguľôčky HepaSphere zväčšujú v kontakte s vodnými roztokmi svoj objem. Sú k dispozícii v širokom spektre veľkostí.

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

BALENIE ZDRAVOTNÍCKEJ POMÔCKY

Mikroguľôčky HepaSphere sa dodávajú v sterilnej 10 ml fľaštičke so zahnutým uzáverom v uzavretom obale. Obsah: 25 mg alebo 50 mg suchých mikroguľôčok HepaSphere na fľaštičku určených na rekonštitúciu pred použitím.

KONTRAINDIKÁCIE

- Pacienti netolerujúci vaskulárne oklúzie
- Anatomické pomery cievneho riečiska alebo krvný tok neumožňujúce správne uloženie katétra alebo embolizačnú injekciu
- Potvrdený alebo suspektný vazospazmus
- Potvrdený alebo pravdepodobné krvácanie
- Ťažké aterosklerotické ochorenie

- Kolaterálne cievy potenciálne ohrozujúce normálne povodia počas embolizácie
- Vysokoprietokové artériovenózne píšťaly alebo fistuly s priemerom lúmenu väčším než mikroguľôčky HepaSphere o zvolenej veľkosti
- Periférny cievny odpor kladený prívodným artériám pred priechodom mikroguľôčok HepaSphere do lézie
- Nepoužívajte v pľúcnom, koronárnom cievnom riečisku ani cievnom riečisku centrálného nervového systému
- Známa citlivosť na polyvinylalkoholakrylát-ko-sodný

VAROVANIA

- Veľkosť mikroguľôčok HepaSphere je nutné zvoliť po zvážení artériovenózneho angiografického terénu. Je potrebné zvoliť veľkosť mikroguľôčok HepaSphere vhodnú pre veľkosť cievy zaisťujúcu prívod krvi do cieľovej oblasti a zároveň neumožňujúcu priechod z artérie do žily.
- Niektoré mikroguľôčky HepaSphere môžu mať veľkosť ľahko vybočujúcu zo stanoveného rozmedzia. Lekár by preto mal veľkosť mikroguľôčok HepaSphere zvoliť veľmi starostlivo podľa veľkosti cieľových ciev na požadovanej úrovni oklúzie v cievnom systéme a po zvážení artériovenózneho angiografického terénu.
- Vzhľadom na významné komplikácie necieľenej embólie je nutné postupovať u všetkých výkonov na extrakraniálnom obehú zahrňajúcom hlavu a krk veľmi opatrne. Lekár musí starostlivo zvážiť potenciálne výhody plynúce z použitia embolizácie proti rizikám a potenciálnym komplikáciám výkonu. Tieto komplikácie môžu zahŕňať slepotu, stratu sluchu, stratu čuchu, ochrnutie a smrť.
- Dlhodobá fluoroskopická expozícia, výkony u hypertrofikých pacientov, šikmé RTG projekcie a použitie viacerých záznamov obrazu či rádiografov môžu byť spojené so závažným radiačným poškodením kože pacienta. Dodržujte klinický protokol vášho pracoviska a zaistite použitie správnej radiačnej dávky u všetkých typov výkonov.
- Radiačné poranenie sa u pacienta môže rozvinúť až v určitom odstupe. Pacientom je nutné potenciálne vplyvy žiarenia vysvetliť – opísať im, ako vyzerajú, a koho majú kontaktovať, ak by sa tieto príznaky objavili.

- Mikroguľôčky HepaSphere je **ZAKÁZANÉ** rekonštituovať v sterilnej vode určenej na injekčnú aplikáciu. Rekonštitúcia v sterilnej vode vedie k významnému zväčšeniu objemu, pre ktorý potom môže byť injekčná aplikácia mikroguľôčok HepaSphere veľmi náročná alebo dokonca nemožná.
- Mikroguľôčky HepaSphere nerekonštituujú v lipiodole/etiodole.
- Starostlivo sledujte pacienta, či sa nerozvinú známky necielenej embólie. Počas injekčnej aplikácie starostlivo sledujte životné funkcie pacienta vrátane hodnoty SaO_2 (napr. hypoxiu, zmeny funkcie CNS). Ak sa u pacienta rozvinú akékoľvek známky necielenej embólie alebo iná symptomatológia, odporúčame zväziť ukončenie zákroku s následnou kontrolou prítomnosti možnej artériovenózneho fistuly alebo použitím väčších mikroguľôčok.
- Ak sa počas injekčnej aplikácie mikroguľôčok rýchlo neobjavia angiografické známky embolizácie, zvážte použitie mikroguľôčok s väčšou veľkosťou.

Varovania týkajúce sa použitia malých mikroguľôčok:

- Pri použití embolizačných činidiel s priemerom menším 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 mikroguľôčok s priemerom menším než 100 mikrometrov je spojené s vyššou pravdepodobnosťou zanesenia do distálnych tkanív. Pred embolizáciou za použitia malých mikroguľôčok je nutné zväziť vyšší potenciál ischemického poškodenia a jeho následky. Potenciálne dôsledky 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 necieľovej oblasti s nízkou toleranciou, ako napr. nervového tkaniva.

UPOZORNENIA

Mikroguľôčky HepaSphere smú používať výhradne lekári vyškolení

v cievnej embolizácii. Veľkosť a množstvo mikroguľôčok je nutné starostlivo zvoliť na základe ošetrovanej lézie a potenciálnej prítomnosti artériovenózneho fistuly. Najvhodnejší čas na zastavenie injekčnej aplikácie mikroguľôčok HepaSphere môže rozhodnúť iba lekár.

Nepoužívajte, ak zistíte poškodenie fľaštičky, uzáveru alebo obalu.

Určené na použitie len u jedného pacienta – Dodávaný obsah je sterilný –

Otvorenú fľaštičku nikdy nepoužívajte opakovane, nespracovávajte na opakované použitie ani opakovane nesterilizujte. Opakované použitie, spracovanie na opakované použitie či resterilizácia môžu narušiť štrukturálnu integritu pomôcky a viesť k jej zlyhaniu s následným poranením, zhoršením zdravotného stavu alebo úmrtím pacienta. Opakované použitie, spracovanie na opakované použitie alebo resterilizácia sú tiež spojené s rizikom kontaminácie zdravotníckej pomôcky a môžu viesť k infekcii či krížovej infekcii pacienta vrátane (okrem iného) prenosu infekčného ochorenia (ochorení) z jedného pacienta na druhého. Kontaminácia zdravotníckej pomôcky môže mať za následok poranenie, zhoršenie zdravotného stavu alebo smrť pacienta. Pri všetkých postupoch je nutné dodržiavať schválenú aseptickú techniku.

Mikroguľôčky HepaSphere je ZAKÁZANÉ používať v ich pôvodnom suchom stave.

Pred použitím je nutné ich rekonštituovať. Mikroguľôčky HepaSphere zvyšujú vo vodnom roztoku svoj objem. Miera nárastu objemu závisí od iónovej koncentrácie roztoku. V 0,9 % vodnom roztoku NaCl a neiónovej kontrastnej látky zväčšia mikroguľôčky svoj priemer v porovnaní s pôvodným priemerom za sucha približne štvornásobne. Miera nárastu objemu mikroguľôčok s naviazaným doxorubicínom HCl závisí od množstva liečiva obsiahnutého v produkte. Lyofilizovaný doxorubicín HCl je potrebné rekonštituovať v 0,9 % roztoku NaCl. V porovnaní s veľkosťou mikroguľôčok HepaSphere po vložení do čistého 0,9 % vodného roztoku NaCl sú guľôčky s naviazaným doxorubicínom HCl asi o 20 % menšie, guľôčky s naviazaným irinotekánom sú menšie o 30 %. Mikroguľôčky HepaSphere sú komprimovateľné a je možné ich jednoducho podať cez mikrokatéter. Ak však mikroguľôčky HepaSphere aplikujete pred ich plnou

expanziou, nemusia dosiahnuť zamýšľaný cieľ embolizácie a 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 týmito chorobami si môže vyžadovať ďalšie vyšetrenia alebo opatrenia:

- krvácavé alebo hyperkoagulačné stavy,
- imunokompromitované stavy.

Poznámka: Pred naviazaním doxorubicínu HCl alebo irinotekánu do mikrogulôčok HepaSphere si preštudujte návod na použitie príslušného lieku, kde nájdete kontraindikácie, varovania, opatrenia, potenciálne komplikácie, dávkovanie a pokyny na ďalšiu starostlivosť o pacienta.

POTENCIÁLNE KOMPLIKÁCIE

Cievna embolizácia je výkon spojený s vysokým rizikom. Kedykoľvek počas postupu alebo po ňom môže dôjsť ku komplikáciám, ktoré môžu zahŕňať (okrem iného):

- Ochrvnutie v dôsledku necielenej embolizácie alebo ischemického poškodenia v dôsledku opuchu naliehajúceho tkaniva
- Nechcený reflux alebo priechod mikrogulôčok HepaSphere do normálnych artérií v blízkosti cieľovej lézie alebo cez léziu do iných artérií či arteriálnych lôžok, ako napr. a. carotis interna, a. pulmonalis alebo koronárne artérie.
- Plúcna embólia v dôsledku artériovenózneho fistuly
- Ischémia v nechcenom mieste vrátane ischemického iktu, ischemického infarktu (vrátane infarktu myokardu) a tkanivovej nekrózy
- Oklúzia kapilárneho lôžka a tkanivové poškodenie
- Vazospazmus
- Rekanalizácia
- Slepota, strata sluchu a strata čuchu
- Reakcie na cudziu látku vyžadujúce zdravotnícky zásah
- Infekcia vyžadujúca zdravotnícky zásah
- Komplikácie spojené s katetrizáciou (napr. hematóm v mieste vstupu,

vznik zrazeniny na špičke katétra a jej následné uvoľnenie a poranenia nervov a/alebo ciev s následným možným poškodením funkcie dolnej končatiny)

- Alergická reakcia na lieky (napr. analgetiká)
- Alergická reakcia na neiónovú kontrastnú látku alebo embolizačný materiál
- Ruptúra cievy alebo lézie a krvácanie
- Úmrtie
- Postembolizačný syndróm (ako je nevoľnosť, vracanie, bolesť, horúčka)
- Ďalšie informácie nájdete v časti Varovania

ZVÄČŠENIE 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 nárastu priemeru mikrogulôčok HepaSphere z pôvodného priemeru za sucha za približne 10 minút. Napr.: mikrogulôčky HepaSphere s priemerom približne 50 – 100 mikrometrov za sucha zväčšia po rozpustení podľa nižšie uvedených odporúčaní svoj priemer na približne 200 – 400 mikrometrov. Vzhľadom na určitú variabilitu nárastu objemu danú charakteristikami vlastného procesu môžu mať niektoré mikrogulôčky HepaSphere po rekonštitúcii veľkosť ľahko vybočujúcu zo stanoveného rozmedzia. Lekár by preto mal veľkosť mikrogulôčok HepaSphere zvoliť veľmi starostlivo podľa veľkosti cieľových ciev na požadovanej úrovni oklúzie 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 správnej expanzii. Miera nárastu objemu mikrogulôčok s naviazaným doxorubicínom HCl závisí od množstva liečiva obsiahnutého v produkte. Po naviazaní doxorubicínu HCl do mikrogulôčok HepaSphere dôjde k asi o 20 % nižšiemu nárastu veľkosti než po vložení do čistého 0,9 % vodného roztoku NaCl; po naviazaní irinotekánu bude nárast veľkosti asi o 30 % nižší.

KOMPATIBILITA S KATÉTROM

Mikrogulôčky HepaSphere je možné injekčne podávať pomocou mikrokatétra s nasledujúcimi špecifikáciami:

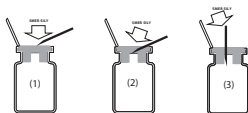
Suché (µm)	Približný rozsah veľkostí po rekonštitúcii (µm)	Vnútrotný priemer katétra (palce)
20 – 40	80 – 160	≥ 0,020
30 – 60	120 – 240	≥ 0,021
50 – 100	200 – 400	≥ 0,021
100 – 150	400 – 600	≥ 0,024
150 – 200	600 – 800	≥ 0,027

POKYNY

Mikrogulôčky HepaSphere je nutné pred zavedením katétra rekonštituovať s čistým (100 %) 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, ak nebudete mikrogulôčky používať na aplikáciu doxorubicínu HCl alebo irinotekánu alebo ak budú gulôčky obsahovať naviazaný roztok doxorubicínu HCl alebo irinotekánu.

- Starostlivo zvolte veľkosť mikrogulôčok HepaSphere podľa veľkosti cieľových ciev na požadovanej úrovni oklúzie v danom cievnom systéme a charakteru vodného roztoku. Pozrite si popis v časti „ZVÄČŠENIE OBJEMU“.
- Mikrogulôčky HepaSphere môžu byť uložené mimo fľaštičky. Z tohto dôvodu je nutné s fľaštičkou manipulovať mimo hlavného sterilného poľa asepticky.
- Skontrolujte kompatibilitu mikrogulôčok HepaSphere s katétrom zamýšľanej veľkosti, ktorý chcete použiť. Pozrite si tabuľku vyššie.
- Skontrolujte balenie a uistite sa, že nie je poškodené. Vytiahnite fľaštičku z obalu. Vonkajší povrch fľaštičky je sterilný.
- Injekčnú ihlu zavedte nasledujúcim spôsobom, aby ste nezatlačili gumovú zátku dovnútra:

- Držte ihlu skosenou stranou otočenou nahor a špičku nasmerujte šikmo proti miestu vpichu. Zatlačte špičku proti stredu miesta vpichu.
- Jemnou silou v smere proti skosenému ostriu zatlačte ihlu do miesta vpichu až do polohy, kedy už nebude 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 starostlivo skontrolujte roztok a uistite sa, že sa v ňom nenachádzajú žiadne kontaminujúce kúsky gumi. Ak sa roztok zdá byť kontaminovaný, nepoužívajte ho.

MIKROGULÔČKY HEPASPHERE JE MOŽNÉ POUŽÍVAŤ S NAVIAZANÝM DOXORUBICÍNOM HCI ČI IRINOTEKÁNOM ALEBO BEZ NICH.

MOŽNOSŤ 1: PRÍPRAVA NA EMBOLIZÁCIU BEZ LIEKOV (JEDNODUCHÁ)

Približný čas rekonštitúcie pri použití bez naviazania lieku je 10 minút.

- Naplňte striekačku s objemom 10 ml čistým (100 %) 0,9 % vodným roztokom NaCl alebo neiónovou kontrastnou látkou (alebo zmesou pozostávajúcou z 50 % z 0,9 % vodného roztoku NaCl a z 50 % z kontrastnej látky). Pripojte striekačku k ihle s priemerom 20 G alebo väčším.
- Správnú rekonštitúciu mikrogulôčok HepaSphere zaistíte nasledovne: uchopte fľaštičku prstami horizontálne a niekoľkokrát ju prevráťte. Týmto prenesiete suchý obsah fľaštičky k bočnej stene.

Poznámka: Otvorte iba otvárací uzáver. Neodstraňujte z fľaštičky zahnutý prstenec ani zátku.

- Opatrne zasunúť ihlu striekačky cez zátku fľaštičky. Nadalej otáčajte fľaštičku v prstoch a injekčne do nej aplikujte celý objem (10 ml) rekonštitučnej látky. Potom fľaštičku uložte do vertikálnej polohy a opatrne vytiahnite striekačku s pripojenou ihlou.

Poznámka: Fľaštička je hermeticky uzavretá. Pokiaľ nedôjde k automatickej aspirácii zo striekačky do fľaštičky, opatrne aspirujte vzduch z fľaštičky do striekačky a potom injekčne podajte rekonštitučnú tekutinu. Dodržiavajte pokyny na správnu aspiráciu a/alebo odvdzdušenie definované v schválených protokoloch vášho zdravotníckeho zariadenia, uľahčí vám to injekčnú aplikáciu rekonštitučnej látky do fľaštičky. Ak pred rekonštitúciou vykonávate aspiráciu vzduchu z fľaštičky, dávajte pozor, aby ste z fľaštičky nenasali obsiahnuté gulôčky.

- Flaštičku 5 – 10-krát pretrepte, aby sa tekutina dostala do kontaktu so zátkou. Zaisťte tak homogénnu rekonštitúciu mikrogulôčok HepaSphere.
- Počkejte minimálne 10 minút, aby sa mikrogulôčky HepaSphere plne rekonštituovali a zväčšili.
- Na aspiráciu obsahu flaštičky použite striekačku s objemom 30 ml a ihlu s priemerom 20 G alebo viac. Otočte flaštičku do vertikálnej polohy hore dnom. Zatlačte ihlu do polohy, v ktorej bude ponorená do tekutiny, ale nebude ju obmedzovať zátku. Aspirujte celý obsah flaštičky do striekačky.

Poznámka: Ak ste z flaštičky pred týmto krokom aspirovali vzduch, pred aspiráciou jej obsahu do nej vzduch striekačkou opäť podajte. Uľahčíte si tak aspiráciu zriedeného produktu obsiahnutého vo flaštičke do striekačky. Ak neodoberiete všetok obsah, natlačte do flaštičky ďalší vzduch a aspiráciu zopakujte. Do striekačky môžete pridať ďalšiu neiónovú kontrastnú látku alebo 0,9 % vodný roztok NaCl a získať tak viac zriedené gulôčky.

Poznámka: Mikrogulôčky HepaSphere rekonštituované podľa vyššie popísaného postupu je možné po hydratácii použiť v prítomnosti chemoterapeutických látok ako cisplatina, epirubicín, doxorubicín HCl, fluorouracil, irinotekán a mitomycín. Mikrogulôčky HepaSphere sú však indikované len na aplikáciu doxorubicínu HCl (pozrite si možnosť 2 nižšie) alebo irinotekánu (pozrite si možnosť 3 nižšie).

- Ak ste mikrogulôčky rekonštituovali pomocou čistého (100 %) 0,9 % roztoku NaCl, je nutné do striekačky obsahujúcej mikrogulôčky HepaSphere pridať neiónovú kontrastnú látku zabezpečujúcu ich skiaskopickú vizualizáciu. Ak ste na rekonštitúciu mikrogulôčok použili neiónovú kontrastnú látku, môžete pridať ďalšiu neiónovú kontrastnú látku.

MOŽNOSŤ 2: PRÍPRAVA NA EMBOLIZÁCIU MIKROGULÔČOK S NAVIAZANÝM DOXORUBICÍNOM HCL

VAROVANIE: Doxorubicín HCl v lipozomálnej forme nie je vhodný na viazanie do mikrogulôčok HepaSphere.

Viazanie lyofilizovaného doxorubicínu HCl solubilizovaného v 0,9 % roztoku NaCl do mikrogulôčok HepaSphere trvá všeobecne jednu hodinu. Mikrogulôčky HepaSphere nepoužívajte, kým nebudú úplne

hydratované a zväčšené. Kinetika plnenia predom solubilizovaného doxorubicínu HCl sa môže líšiť v závislosti od koncentrácie a pH roztoku.

- Zvoľte vhodnú dávku doxorubicínu HCl, ktorú chcete naviazať do mikrogulôčok HepaSphere.

Poznámka: Maximálna dávka doxorubicínu HCl, ktorú je možné naviazať na každú flaštičku s 25 mg mikrogulôčok HepaSphere, je 75 mg. Požadovanú dávku lyofilizovaného doxorubicínu HCl rozpustite v 20 ml 0,9 % injekčného 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 striekačiek s objemom 30 ml. Každá striekačka s objemom 30 ml by mala obsahovať 10 ml roztoku doxorubicínu HCl.
- Pripojte jednu zo striekačiek s objemom 30 ml s 10 ml roztoku doxorubicínu HCl k ihle s priemerom 20 G alebo vyšším.
- Správnu rekonštitúciu mikrogulôčok HepaSphere zaisťte nasledovne: uchopte flaštičku s mikrogulôčkami HepaSphere prstami horizontálne a niekoľkokrát ju prevráťte. Týmto preniesiete suchý obsah flaštičky k bočnej stene.
- Poznámka: Otvorte iba otvárací uzáver. Neodstraňujte z flaštičky zahnutý prstenec ani zátku.
- Opatrne zaveďte ihlu jednej zo striekačiek s objemom 30 ml s 10 ml roztoku doxorubicínu HCl cez zátku flaštičky. Za neustáleho otáčania flaštičky v prstoch injekčne podajte do flaštičky celých 10 ml roztoku doxorubicínu HCl.
- Uložte flaštičku s mikrogulôčkami HepaSphere do vertikálnej polohy. Opatrne vytiahnite striekačku s pripojenou ihlou a nechajte flaštičku stáť 10 minút, aby sa gulôčky plne hydratovali.
- Počas 10 minút trvajúcej hydratácie flaštičku s mikrogulôčkami HepaSphere niekoľkokrát obráťte, aby tekutina prišla do kontaktu so sivou zátkou. Opakujte tento proces raz za 2 – 3 minúty, zaisťte tak homogénnu rekonštitúciu mikrogulôčok HepaSphere.

Poznámka: Flaštička je hermeticky uzavretá. Pokiaľ nedôjde k automatickej aspirácii zo striekačky do flaštičky, opatrne aspirujte vzduch z flaštičky do striekačky a potom injekčne podajte rekonštitučnú tekutinu. Dodržiavajte pokyny na správnu aspiráciu a/alebo odvzdušnenie definované v schválených protokoloch vášho zdravotníckeho zariadenia, uľahčí vám to injekčnú aplikáciu rekonštitučnej látky do flaštičky. Ak pred rekonštitúciou vykonávate aspiráciu vzduchu z flaštičky, dávajte pozor, aby ste z flaštičky nenasali obsiahnuté guľôčky.

- Po 10 minút trvajúcej hydratacii pripojte ihlu s priemerom 20 G alebo väčším k druhej striekačke s objemom 30 ml so zvyšnými 10 ml roztoku doxorubicínu HCl a zavedte ju do flaštičky s mikrogulôčkami HepaSphere. Aspirujte obsah flaštičky s mikrogulôčkami HepaSphere do striekačky s objemom 30 ml obsahujúcej zvyšných 10 ml roztoku doxorubicínu HCl. Otočte flaštičku do vertikálnej polohy hore dnom. Zatláčajte ihlu do polohy, v ktorej bude ponorená do tekutiny, ale nebude ju obmedzovať zátk. Aspirujte celý obsah flaštičky do striekačky.
- Než ihlu vytiahnete z flaštičky s mikrogulôčkami HepaSphere, uložte striekačku do vertikálnej polohy a jemne zatláčajte piest striekačky smerom nadol. Odstráňte tak všetok roztok, ktorý sa môže nachádzať v hrdle ihly.
- Nahradte ihlu za uzáver striekačky a pretrepávaním obsah striekačky rozmiešajte.
- Počakajte minimálne 60 minút, aby sa mikrogulôčky HepaSphere plne zvážčili a naviazali doxorubicín HCl. Počas tohto 60-minútového obdobia je potrebné striekačku pretrepať raz za 10 – 15 minút a optimalizovať tak distribúciu lieku do guľôčok.
- Po uplynutí 60 minút nechajte striekačku voľne stáť, aby sa guľôčky usadili. Odstráňte všetok supernatant a zlikvidujte ho v súlade so schváleným protokolom vášho pracoviska.
- Pridajte do striekačky s objemom 30 ml obsahujúcej mikrogulôčky HepaSphere s naviazaným doxorubicínom HCl minimálne 20 ml neiónovej kontrastnej látky. Väčšie objemy roztoku môžu poskytnúť lepšiu kontrolu postupu počas embolizácie. Striekačku 2 alebo

3-krát pretrepte a počkajte 5 minút, kým nedosiahnete homogenitu roztoku.

- Pred akoukoľvek injekčnou aplikáciou je nutné skontrolovať, že sú guľôčky v suspenzii. Ak tomu tak nie je, pretrepaním striekačky obsah rozptýľte.

MOŽNOSŤ 3: PRÍPRAVA NA EMBOLIZÁCIU MIKROGULÔČOK S NAVIAZANÝM IRINOTEKÁNOM

Irinotekán je možné naviazať iba do mikrogulôčok HepaSphere s veľkosťou 20 – 40, 30 – 60 a 50 – 100 mikrometrov.

Viazanie irinotekánu do mikrogulôčok HepaSphere potvrdá všeobecne 30 minút. Mikrogulôčky HepaSphere nepoužívajte, kým nebudú úplne hydratované a zvážšené.

- Zvoľte vhodnú dávku roztoku irinotekánu, ktorú chcete naviazať na mikrogulôčky HepaSphere. Maximálna dávka irinotekánu, ktorú je možné naviazať na každú flaštičku s 25 mg mikrogulôčok HepaSphere, je 100 mg. Roztok irinotekánu je typicky dostupný v koncentrácii 20 mg/ml.
- Aspirujte irinotekán do striekačky pripojenej k ihle s priemerom 20 G alebo väčším.
- Správnou rekonštitúciou mikrogulôčok HepaSphere zaistíte nasledovne: uchopte flaštičku s mikrogulôčkami HepaSphere prstami horizontálne a niekoľkokrát ju prevráťte. Týmto preniesete suchý obsah flaštičky k bočnej stene.

Poznámka: Otvorte iba otvárací uzáver. Neodstraňujte z flaštičky zahnutý prstenec ani zátku.

- Opatrne zavedte ihlu striekačky obsahujúcej roztok irinotekánu cez zátku flaštičky. Za neustáleho otáčania flaštičky v prstoch podajte do flaštičky irinotekán.
- Uložte flaštičku s mikrogulôčkami HepaSphere do vertikálnej polohy. Opatrne vytiahnite striekačku s pripojenou ihlou a nechajte flaštičku stáť 30 minút, aby sa guľôčky plne hydratovali.
- Počas týchto 30 minút flaštičku s mikrogulôčkami HepaSphere niekoľkokrát obráťte, aby tekutina prišla do kontaktu so sivou zátkou. Opakujte tento proces raz za 2 – 3 minúty, zaistíte tak homogénnu rekonštitúciu mikrogulôčok HepaSphere.

Poznámka: Flaštička je hermeticky uzavretá. Pokiaľ nedôjde k automatickej aspirácii zo striekačky do flaštičky, opatrne aspirujte vzduch z flaštičky do striekačky a potom injekčne podajte rekonštitučnú tekutinu. Dodržiavajte pokyny na správnu aspiráciu a/alebo odvodu definované v schválených protokoloch vášho zdravotníckeho zariadenia, uľahčí vám to injekčnú aplikáciu rekonštitučnej látky do flaštičky. Ak pred rekonštitúciou vykonávate aspiráciu vzduchu z flaštičky, dávajte pozor, aby ste z flaštičky nenasali obsiahnuté guľôčky.

- Po 30-minútovej hydratácii a naviazovaní pripojte ihlu s priemerom 20 G alebo väčším k striekačke príslušnej veľkosti a zasuňte ju do flaštičky s mikrogulôčkami HepaSphere. Naaspirujte obsah flaštičky s mikrogulôčkami HepaSphere do striekačky. Otočte flaštičku do vertikálnej polohy hore dnom. Zatlačte ihlu do polohy, v ktorej bude ponorená do tekutiny, ale nebude ju obmedzovať zátk. Aspirujte celý obsah flaštičky do striekačky.
- Než ihlu vytiahnete z flaštičky s mikrogulôčkami HepaSphere, uložte striekačku do vertikálnej polohy a jemne zatlačte piest striekačky smerom nadol. Odstráňte tak všetok roztok, ktorý sa môže nachádzať v hrdle ihly.
- Nahradte ihlu za uzáver striekačky a pretrepávaním obsah striekačky rozmiešajte.
- Krátko pred použitím pridajte do striekačky s mikrogulôčkami HepaSphere s naviazaným irinotekánom rovnaký objem neiónovej kontrastnej látky.
- Použitie väčšieho objemu neiónovej kontrastnej látky môže viesť k uvoľneniu irinotekánu do supernatantu.
- Striekačku 2 alebo 3-krát pretrepte a počkajte 5 minút, kým nedosiahnete homogenitu roztoku.
- Pred injekčnou aplikáciou sa uistite, že sú mikrogulôčky suspendované. Ak tomu tak nie je, niekoľkokrát pretrepte striekačku a rozptýľte tak jej obsah.
- Neodstraňujte žiadny supernatant.

POKYNY NA PODANIE

- Na základe snímok s vysokým rozlíšením starostlivo zhodnoťte cievnu sieť spojenú s cieľovou léziou.

Poznámka: Než začnete s embolizáciou, uistite sa, že daná oblasť neobsahuje artériovenózne fistuly.

- Štandardnými technikami zaveďte aplikačný katéter do cieľovej cievy a špičku katétra čo najbližšie k cieľu embólie.
- Na podávanie mikrogulôčok HepaSphere s naviazaným doxorubicínom/irinotekánom alebo jednoduchých mikrogulôčok použite injekčnú striekačku s maximálnym objemom 3 ml. Odporúčame použiť injekčnú striekačku s objemom 1 ml.
- Aspirujte zmes mikrogulôčok HepaSphere do injekčnej striekačky.
- Môžete použiť dve metódy alikvotného rozdelenia embolizačnej látky:
Možnosť 1: K striekačke obsahujúcej mikrogulôčky HepaSphere s naviazaným doxorubicínom/irinotekánom alebo jednoduché mikrogulôčky pripojte 3-cestný ventil. Jeho ďalší port pripojte do infúzneho mikrokatéra a pomocou striekačky s objemom 1 ml vykonajte cez otvorený port 3-cestného ventilu injekčnú aplikáciu.
Možnosť 2: Zo striekačky môžete postupne odoberať alikvotné diely mikrogulôčok HepaSphere s naviazaným doxorubicínom/irinotekánom alebo jednoduché mikrogulôčky do striekačky s objemom 1 ml cez 3-cestný ventil, ktorý nie je pripojený do infúzneho katétra. Striekačku s objemom 1 ml obsahujúcu jednotlivé alikvotné diely je potom možné nezávisle pripojiť do infúzneho mikrokatéra a podať jej obsah.
- Pretrepávaním striekačky udržiavajte mikrogulôčky HepaSphere v homogénnej suspenzii.
- Za kontinuálnej skiascopiekej kontroly pomaly podajte alikvotný diel mikrogulôčok HepaSphere. Nepoužívajte veľkú silu a nepodávajte látku v pulzoch. Rýchlosť aplikácie by mala dosahovať približne 1 ml roztoku mikrogulôčok za 1 minútu. Injekčnú aplikáciu vykonávajte výhradne za voľného prietoku a sledujte, či nedochádza k refluxu.

Poznámka: Reflux embolizačných guľôčok 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. Po uplynutí tejto doby urobte selektívny angiogram a skontrolujte zastavenie antegrádneho toku.

- Ak nedošlo k zastaveniu antegrádneho toku, pokračujte v aplikácii pod skiaskopickou kontrolou až do dosiahnutia požadovanej devaskularizácie.
- Po dokončení aplikácie mikrogulôčok HepaSphere vytiahnite katéter za neustálej jemnej aspirácie, aby nedošlo k uvoľneniu prípadných reziduálnych mikrogulôčok HepaSphere, ktoré sa môžu stále nachádzať v lúmene katétra. Katéter po vytiahnutí zlikvidujte, nepoužívajte ho opakovane.
- Otvorenú fľaštičku alebo nepoužité mikrogulôčky HepaSphere zlikvidujte.

UPOZORNENIE

Ak 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 necielenou embolizáciou. Vytiahnite katéter za jemnej aspirácie a zlikvidujte ho.

UCHOVÁVANIE A USKLADNENIE

Mikrogulôčky HepaSphere je nutné uchovávať na suchom tmavom mieste v ich pôvodných fľaštičkách a obale. Použite do dátumu uvedeného na štítku.

Po príprave uložte roztok mikrogulôčok HepaSphere v prostredí s teplotou 2 až 8 °C. Spotrebujte do 24 hodín, ak ho nepoužijete ihneď. Mikrogulôčky HepaSphere neuchovávejte po pridaní kontrastnej látky.

Veľkosť suchých produktov (µm)	Farebný kód (okraje štítku)	Množstvo mikrogulôčok (mg)	Označenie
20 – 40	šedá	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

INFORMÁCIE NA OBALE

Symbol	Označenie
	Výrobca: názov a adresa:
	Dátum spotreby: rok-mesiac-deň
	Číslo šarže
	Katalógové číslo
	Opakovane nesterilizujte
	Nepoužívajte, ak je obal poškodený
	Chráňte pred slnečným svetlom
	Uchovávať v suchu
	Nepoužívajte opakovane
	Upozornenie: Preštudujte si sprievodné dokumenty
	Apyrogénne
	Sterilizované žiarením
	Logo označenia CE – identifikácia notifikovaného orgánu: 0459
	Veľkosť suchých mikrogulôčok/veľkosť hydratovaných mikrogulôčok

Všetky závažné život ohrožujúce príhody alebo úmrtia spojené s použitím mikrogulôčok HepaSphere je nutné nahlásiť výrobcovi zdravotníckej pomôcky.

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

DESTINAȚIE

Microsferele HepaSphere™ sunt indicate pentru a fi utilizate la embolizarea vaselor de sânge 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 propriate. Acestea sunt proiectate pentru embolizarea controlată, țintită. Microsferele HepaSphere pot fi umplute cu hipoclorit de doxorubicină sau cu irinotecan și pot elibera medicamentul local, la locul de embolizare. Microsferele HepaSphere sunt microsfere biocompatibile, hidrofile, neresorbabile, expandabile și adaptabile. Microsferele HepaSphere se umflă atunci când sunt expuse la soluții apoase. Acestea sunt disponibile într-o varietate de dimensiuni.

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

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 reconstituite înainte de utilizare.

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 ateromatoase grave
- Prezența unor căi ale vaselor colaterale care ar putea pune în pericol potențial teritoriile normale pe durata embolizării.
- Derivații mari ale debitului arteriovenos 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 nețintite, 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 microsfere HepaSphere foarte dificilă sau chiar poate împiedica injectarea.
- Nu reconstituiți microsferele HepaSphere cu lipiodol/etiodol.
- Acordați atenție semnelor asociate embolizării neținute. În timpul injectării monitorizați cu atenție semnele vitale ale pacientului pentru includerea saturației de oxigen (de ex., hipoxia, modificări ale SNC). Luați în considerare terminarea procedurii, investigarea derivației posibile sau mărirea dimensiunii microsfereleor dacă apar orice semne de embolizare neținută sau dacă pacientul dezvoltă simptome.
- Luați în considerare mărirea dimensiunii microsfereleor dacă dovada angiografică a embolizării nu apare rapid în mod clar pe durata injectării microsfereleor.

Avertismente legate de utilizarea microsfereleor 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 anastomozei arteriovenoase, a vaselor ramificate care conduc la distanță de zona țintă sau a vaselor emergente neevidente înainte de embolizare pot conduce la embolizare neținută 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 microsfereleor de dimensiuni mai mici și trebuie acordată atenție consecințelor acestei vătămări înainte de embolizare. Consecințele potențiale includ inflamarea, necrozarea, paralizia, abcesul și/sau sindromul postembolizare puternic.
- Inflamarea postembolizare poate avea ca rezultat ischemia țesutului adiacent zonei țintă. Trebuie lucrat cu grijă pentru evitarea ischemiei țesutului sensibil, neținut, precum țesutul nervos.

PRECAUȚII

Microsferele HepaSphere trebuie să fie utilizate doar de către medici instruiți în procedurile de embolizare vasculară. Dimensiunea și cantitatea microsfereleor trebuie să fie selectate cu atenție în conformitate cu leziunea de tratat și potențiala prezență a derivațiilor. Numai medicul poate decide care este cel mai potrivit moment pentru oprirea injectării microsfereleor HepaSphere.

A nu se utiliza dacă flaconul, capacul sau punga prezintă deteriorări.

Utilizare pentru un singur pacient -

Conținut furnizat steril - A nu se reutiliza, reprocesa și resteriliza niciodată conținutul unui flacon care a fost deschis. Reutilizarea, reprocesarea 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, reprocesarea sau resterilizarea poate crea de asemenea un risc de contaminare a dispozitivului și/sau poate cauza infectarea pacientului sau infectarea încrucișată inclusiv, dar fără a se limita la, transmiterea bolii (bolilor) infecțioase de la un pacient la altul. Contaminarea dispozitivului poate conduce la 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 de umflare depinde de concentrația ionică a soluției. Microsferele se umflă de aproximativ patru ori în diametru în soluție apoasă cu clorură de sodiu 0,9% și mediu de contrast non-ionic, comparativ cu diametrul lor inițial în formă uscată. Când sunt umplute cu hipoclorit de doxorubicină, dimensiunea de umflare depinde de cantitatea de medicament cu care este umplut produsul. Hipocloritul de doxorubicină liofilizat trebuie reconstituit în soluție cu clorură de sodiu 0,9%. Microsferele HepaSphere suferă o micșorare a dimensiunii de aproximativ 20% atunci când sunt umplute cu hipoclorit de doxorubicină și de 30% atunci când sunt umplute cu irinotecan, comparativ cu dimensiunea în soluție apoasă pură cu clorură de

sodiu 0,9%. Microsferele HepaSphere sunt comprimabile 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 microsferele 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:

- paralizie ca rezultat al embolizării nețintite sau vătămare ischemică de la un edem al țesutului adiacent
- 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
- ischemie într-o locație nedorită, inclusiv atac ischemic, infarct ischemic (inclusiv infarct miocardic) și necrozarea țesutului
- ocluzie a stratului vaselor capilare și deteriorarea țesutului
- spasm vascular

- recanalizare
- orbire, pierderea auzului și pierderea mirosului
- reacții față de corp străin care necesită intervenție medicală
- infecție care necesită intervenție medicală
- complicații asociate cu cateterizarea (de ex., hematom 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)
- reacție alergică la medicamente (de ex., analgezice)
- reacție alergică la mediul de contrast non-ionic sau la materialul de embolizare
- ruptură a vasului sau a leziunii și hemoragie
- deces
- sindrom postembolitic (de exemplu, greață, vărsături, durere, febră)
- 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 100% în soluție apoasă cu clorură de sodiu 0,9% sau mediu de contrast non-ionic, sau în 50% mediu de contrast non-ionic și 50% soluție apoasă cu clorură de sodiu 0,9%, microsferele HepaSphere se umflă în 10 minute de aproximativ 4 ori față de diametrul lor inițial în formă uscată. De exemplu, microsferele HepaSphere cu un diametru de aproximativ 50-100 de microni în starea lor uscată se vor umfla la aproximativ 200-400 de microni pe durata reconstituirii, după cum se recomandă mai jos. Datorită variabilității inerente a procesului de umflare, unele dintre microsferele 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, microsferele HepaSphere trebuie să fie expuse la minimum 10 ml de soluție pentru hipoclorit de doxorubicină sau soluție salină și 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. Microsferele HepaSphere suferă o micșorare a dimensiunii de aproximativ 20% atunci când sunt umplute cu hipoclorit de doxorubicin 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

Microsferele HepaSphere pot fi injectate cu microcatetere care au următoarele specificații:

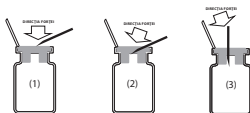
Uscat (μm)	Interval aproximativ dimensiune reconstituită (μm)	Identificator dimensiune cateter (in.)
20-40	80-160	≥0,020
30-60	120-240	≥0,021
50-100	200-400	≥0,021
100-150	400-600	≥0,024
150-200	600-800	≥0,027

INSTRUCȚIUNI

Microsferele HepaSphere trebuie să fie reconstituite 100% în soluție apoasă cu clorură de sodiu 0,9% sau în mediu de contrast non-ionic, ori în 50% mediu de contrast non-ionic și 50% soluție apoasă cu clorură de sodiu 0,9% dacă sunt utilizate fără a fi umplute cu hipoclorit de doxorubicină sau irinotecan sau umplute cu soluție cu hipoclorit de doxorubicină sau cu soluție cu irinotecan înainte de poziționarea 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”.
- Microsferele HepaSphere pot fi prezente în exteriorul flaconului. De aceea, flaconul trebuie să fie manipulat în mod aseptice la distanță de principalul câmp steril.
- 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. Scoateți flaconul din pungă. Suprafața externă a flaconului este sterilă.
- Pentru prevenirea carotării opritorului din cauciuc, introduceți acul de injectare după cum urmează:

1. Țineți acul astfel încât țesătura să fie orientată în sus și poziționați vârful diagonal față de locul de introducere. Apăsăți 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 pintenul 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.

MICROSFERELE HEPASPHERE POT FI UTILIZATE CU SAU FĂRĂ UMLERE CU HIPOCLORIT DE DOXORUBICINĂ SAU IRINOTECAN.

OPȚIUNEA 1: PREPARAREA PENTRU EMBOLIZARE FĂRĂ MEDICAMENT (CALMANT)

Timpul aproximativ de reconstituire este de 10 minute atunci când nu se umple cu medicament.

- Umpleți o seringă de 10 ml cu 100% soluție apoasă cu clorură de sodiu 0,9% sau mediu de contrast non-ionic (sau 50% soluție apoasă cu clorură de sodiu 0,9% și 50% mediu de contrast). 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 sferile din flacon.

- Pentru a asigura o reconstituire omogenă a microsferelor HepaSphere, scuturați 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.

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, microsferele HepaSphere sunt indicate numai pentru utilizarea împreună cu hipoclorit de doxorubicină (consultați mai jos Opțiunea 2) sau cu irinotecan (consultați mai jos Opțiunea 3).

- Dacă microsferele au fost reconstituite folosind 100% soluție cu clorură de sodiu 0,9%, mediul de contrast non-ionic trebuie să fie adăugat în seringă care conține microsferele HepaSphere în scopul vizualizării sub fluoroscopie. Dacă mediul de contrast non-ionic a fost utilizat pentru reconstituirea microsferelor, poate fi adăugată o cantitate suplimentară de mediu de contrast non-ionic.

OPȚIUNEA 2: PREPARAREA PENTRU EMBOLIZAREA CU HIPOCLORIT DE DOXORUBICINĂ

AVERTISMENT: Formulele lipozomale ale hipocloritului de doxorubicină nu sunt potrivite pentru umplerea microsferelor HepaSphere.

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 fiecare flacon de 25 mg cu microsfere HepaSphere 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 microsfere HepaSphere. Scoateți cu atenție seringă cu acul atașat și lăsați flaconul să stea 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 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 sferele din flacon.

- După perioada de hidratare de 10 minute, atașați un ac cu diametrul de calibru 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 microsfere HepaSphere. Aspirați conținutul flaconului cu microsfere 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.

- 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 scuturați seringă în ambele sensuri pentru dispersarea conținutului în interiorul seringii.
- Așteptați cel puțin 60 de minute pentru a permite microsferelor HepaSphere să se umfle complet și să se încarce cu hipoclorit de doxorubicină. Pe durata celor 60 de minute, seringă trebuie scuturată la fiecare 10-15 minute pentru a optimiza distribuția medicamentului în sfere.
- După 60 de minute, lăsați seringă în repaus pentru ca sferele 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 microsfere HepaSphere umplute cu hipoclorit de doxorubicină, deși o cantitate mai mare de soluție poate oferi un control mai bun pe durata embolizării. Scuturați seringă de 2 sau 3 ori și așteptați 5 minute până când se obține omogenitatea soluției.
- Înainte de orice injectare, verificați dacă sferele se află în suspensie; dacă nu, scuturați seringă înainte și înapoi pentru dispersarea conținutului în interiorul seringii.

OPȚIUNEA 3: PREPARAREA PENTRU EMBOLIZAREA CU IRINOTECAN

Microsferele HepaSphere umplute cu irinotecan sunt aplicabile numai pentru dimensiunile de 20-40 de microni, de 30-60 de microni și 50-100 de microni.

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 doză corespunzătoare de soluție cu irinotecan pentru umplerea microsferelor HepaSphere. În fiecare flacon de 25 mg cu microsfere 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.

- Aspirați soluția cu irinotecan într-o seringă conectată 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 pereții laterali.

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 microsfere 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 diametrul 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

seringa 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 scuturați seringă înainte și înapoi pentru dispersarea conținutului în interiorul seringii.
- Adăugați un volum egal de mediu de contrast non-ionic în seringă care conține microsferele HepaSphere umplute cu irinotecan imediat înainte de utilizare.
- Volumul mai mare de mediu de contrast non-ionic poate conduce la eliberarea soluției cu irinotecan în supranatant.
- Scuturați ușor seringă de 2 sau 3 ori și așteptați 5 minute până când se obține omogenitatea soluției.
- Înainte de orice injectare, verificați dacă microsferele se află în suspensie. Dacă nu, scuturați seringă înainte și înapoi pentru dispersarea conținutului în interiorul seringii.
- Nu eliminați supranatantul.

INSTRUCȚIUNI DE FURNIZARE

- 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 umplute cu doxorubicină/irinotecan/calmant. 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 microsferele HepaSphere umplute cu doxorubicină/irinotecan/calmant către 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/calmant 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. Seringa de 1 ml care conține fiecare alicotă poate fi atașată independent la microcateterul de introducere și injectată.
- Scuturați seringă înainte și înapoi pentru a menține amestecul de microsferă HepaSphere în suspensie omogenă.
 - Sub ghidare fluoroscopică continuă, injectați alicota de microsferă HepaSphere într-o manieră lentă, neforțată, prin pulsații, într-o perioadă de timp de aproximativ 1 minut per ml de soluție cu microsferă. 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 umplute cu doxorubicină/irinotecan/calmant, 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 microsferă HepaSphere, scoateți cateterul în timp ce mențineți o aspirație ușoară pentru a evita

- dislocarea oricăror microsferă 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 nețintită. Scoateți cateterul aplicând în același timp o aspirație ușoară și înlăturați-l.

PĂSTRARE ȘI DEPOZITARE

Microsferele HepaSphere trebuie depozitate într-un loc uscat, întunecos în flacoanele și ambalajele lor originale. Data expirării este indicată pe etichetă.

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.

Dimensiunea produselor în stare uscată (µm)	Cod culoare (chenare etichetă)	Cantitate 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

INFORMAȚII AFLATE PE AMBALAJ

Simbol	Desemnare
	Producător: Nume și adresă
	Data expirării: an-lună-zi
	Cod lot
	Număr catalog
	A nu se resteriliza
	A nu se utiliza dacă ambalajul este deteriorat
	A se feri de razele soarelui
	A se păstra în stare uscată
	A nu se reutiliza
	Atenție: Consultați documentele însoțitoare
	Apirogen
	Sterilizat prin iradiere
	Sigla mărcii CE - Identificarea organismului notificat: 0459
	Dimensiunea microsferelor în stare uscată/Dimensiunea microsferelor în stare hidratată

Toate reacțiile adverse grave sau periculoase pentru viață sau decesul asociate cu utilizarea microsferelor HepaSphere trebuie să fie raportate producătorului dispozitivului.

BRUKSANVISNING

TILTENKT BRUK

HepaSphere™ mikrokuler er indisert for bruk ved embolisering av blodkar med eller uten injeksjon av doxorubicin HCl for behandlingsmessige eller preoperative formål i følgende prosedyrer:

- Embolisering av hepatocellulært karcinom
- Embolisering av metastaser i leveren.

HepaSphere mikrokuler fylt med irinotecan er indisert for bruk i:

- Embolisering av metastatisk kolorektal kreft (mCRC) i leveren.

BESKRIVELSE

HepaSphere mikrokuler er en del av en familie av emboliske stoffer basert på egne teknologier. De er designet for kontrollert, målrettet embolisering. HepaSphere mikrokuler kan fylles med doxorubicin HCl eller irinotecan og kan frigi legemidlet lokalt på emboliseringsstedet. HepaSphere mikrokuler er vevsvennlige, hydrofile, ikke-resorberbare, utvidbare og formbare mikrosfærer. HepaSphere mikrokuler utvider seg ved eksponering for vannholdige løsninger. De leveres i en rekke størrelser.

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

PAKNING

HepaSphere mikrokuler leveres i et sterilt, 10 ml hetteglass med krympehette, pakket i en forseglet pose.

Innhold: 25 mg eller 50 mg med tørre HepaSphere mikrokuler per hetteglass som skal rekonstitueres før bruk.

KONTRAINDIKASJONER

- Pasienter som er intolerante for prosedyrer for vaskulær okklusjon.
- Vaskulær anatomi eller blodstrøm som utelukker riktig plassering av kateter eller embolisk injeksjon.
- Nærvær av eller mistanke om vasospasme
- Nærvær av eller sannsynlig begynnelse på blødning.
- Nærvær av alvorlig ateromatøs sykdom.
- Nærvær av kollaterale karbaner som potensielt utgjør en fare for normale områder under embolisering.
- Høy arteriovenøs blodstrøm gjennom shunter eller fistler med luminal diameter større enn valgt størrelse på HepaSphere mikrokuler.

- Vaskulær motstand perifert for tilførende arterier som hindrer innføring av HepaSphere mikrokuler i lesjonen.
- Må ikke brukes i lungevaskulatur, koronar vaskulatur og sentralnervesystemets vaskulatur.
- Kjent sensitivitet for polyvinylalkohol-co-natriumakrylat.

ADVARSLER

- Størrelsen på HepaSphere mikrokuler må velges etter vurdering av arteriovenøst utseende under angiografi. Valgt størrelse på HepaSphere mikrokuler skal egne seg for størrelsen på blodkaret som tilfører målet og samtidig hindre passering fra arterie til vene.
- Noen av HepaSphere mikrokuler kan være noe utenfor størrelsesområdet. Legen bør derfor nøye velge størrelsen på HepaSphere mikrokuler etter størrelsen på målkarene ved ønsket okklusjonsnivå i vaskulaturen og etter vurdering av arteriovenøst utseende under angiografi.
- På grunn av signifikante komplikasjoner ved feilaktig embolisering, må det utvises ekstrem forsiktighet ved alle prosedyrer som omfatter ekstrakranielt blodomløp som omfatter hode og nakke, og legen må nøye veie de potensielle fordelene med embolisering i forhold til potensielle komplikasjoner med prosedyren. Disse komplikasjonene kan inkludere blindhet, hørselstap, tap av luktesans, paralyse og død.
- Pasienten kan utsettes for alvorlig strålingsindusert hudskade på grunn av langvarig eksponering for fluoroskopi, vinklede røntgenprojeksjoner for stor pasient og flere bildeopptak eller røntgenbilder. Du henvises til institusjonens kliniske protokoll for å sikre at det anvendes korrekt strålingsdose for hver bestemte type prosedyre som utføres.
- Begynnelsen på strålingsskade hos pasienten kan være forsinket. Pasienter skal gis råd om potensielle virkninger av stråling, hva de skal se etter og hvem de skal kontakte hvis symptomene oppstår.
- HepaSphere mikrokuler SKAL IKKE rekonstitueres i sterilt vann for injeksjon. Rekonstitusjon i sterilt vann fører til omfattende utvidelse som gjør det svært vanskelig eller umulig å injisere HepaSphere mikrokuler.
- Ikke rekonstituer HepaSphere mikrokuler med Lipiodol/Ethiodol.
- Se nøye etter tegn på embolisering rettet mot feil sted. Under injeksjon må

pasientens vitale tegn overvåkes nøye, også SaO_2 (f.eks. hypoksi og endringer i sentralnervesystemet). Vurder å avslutte prosedyren, undersøke for mulig shunting eller øke mikrokulestørrelsen dersom det oppstår tegn til feiltettet embolisering eller pasienten utvikler symptomer.

- Vurder å bruke større mikrokuler dersom angiografisk påvisning av embolisering ikke skjer raskt under injeksjonen av mikrokulene.

Advarsler om bruk av små mikrokuler:

- Vær ekstra nøye med vurdering av bruk av emboliske midler som har mindre diameter enn oppløsningen til ditt avbildningutstyr. Arteriovenøse anastomoser, forgrening av blodkar som leder bort fra målstedet eller nye blodkar som ikke var tydelige før embolisering, kan føre til embolisering på feil sted og alvorlige komplikasjoner.
- Mikrokuler som er mindre enn 100 mikron har større mulighet for å bryte sirkulasjonen til distalt vev. Det er større mulighet for iskemisk skade ved bruk av mindre mikrokuler, og det må tas hensyn til konsekvensen av denne skaden før embolisering. De potensielle konsekvensene omfatter opphovning, nekrose, paralyse, abscess og/eller sterkere post-emboliseringssyndrom.
- Utvidelse etter embolisering kan føre til iskemi i vev i nærheten av målstedet. Vær forsiktig slik at du unngår iskemi i intolerant vev som ikke er målrettet, f.eks. nervevev.

FORHOLDSREGLER

HepaSphere mikrokuler skal kun brukes av leger som har fått opplæring i vaskulære emboliseringsprosedyrer. Størrelsen på og mengden av mikrokuler må velges nøye i henhold til lesjonen som skal behandles og muligheten for shunter. Det er kun legen som kan bestemme når det er mest hensiktsmessig å stanse injeksjonen av HepaSphere mikrokuler.

Hetteglasset, lokket eller posen skal ikke brukes dersom de ser skadet ut

Kun til engangsbruk - innholdet leveres sterilt

Innholdet i et hetteglass som har blitt åpnet må aldri brukes om igjen, reprosessere eller resteriliseres. Gjenbruk, reprosessering eller resterilisering kan skade utstyrets strukturelle integritet og/eller føre til feil på utstyret, som igjen kan føre til pasientskade, sykdom eller

død. Gjenbruk, reprosessering eller resterilisering kan også utgjøre en fare for kontaminering av utstyret og/eller føre til pasientinfeksjon eller kryssinfeksjon, inkludert, men ikke begrenset til, overføring av infeksjonssykdom(mer) fra en pasient til en annen. Kontaminering av utstyret kan føre til pasientskade, sykdom eller død. Alle prosedyrer skal utføres i henhold til godkjent aseptisk teknikk.

HepaSphere mikrokuler MÅ IKKE brukes i deres opprinnelige tørre tilstand.

De må rekonstitueres før bruk. HepaSphere mikrokuler utvider seg i vannholdige løsninger. Hvor mye de utvider seg avhenger av løsningens ioniske konsentrasjon. Mikrokuler utvider seg til omtrent fire ganger diameteren i en vannbasert 0,9 % saltløsning og i ikke-ionisk kontrastmiddel, i forhold til opprinnelig diameter i tørr tilstand. Hvor mye de utvider seg når de er fylt med doxorubicin HCl, avhenger av hvor mye medisin som fylles i produktet. Lyofilisert doxorubicin HCl må rekonstitueres i en 0,9 % saltløsning. HepaSphere mikrokuler reduseres med ca. 20 % når de fylles med doxorubicin HCl og 30 % når de fylles med irinotecan, sammenlignet med størrelsen i ren vannbasert 0,9 % saltløsning. HepaSphere mikrokuler kan klemmes sammen og lett injiseres gjennom mikrokatre. Imidlertid kan injeksjon av HepaSphere mikrokuler før de er helt utvidet føre til at det beregnede emboliseringsstedet ikke treffes og embolisering av et større vevsområde.

Merk: Maksimal anbefalt konsentrasjon av doxorubicin HCl er 5 mg/ml. En konsentrasjon av doxorubicin HCl høyere enn 5 mg/ml øker viskositeten til løsningen betydelig og gjør den vanskelig å håndtere sammen med HepaSphere mikrokuler. Maksimum anbefalt konsentrasjon av irinotecan er 20 mg/ml.

Pasienter med kjente allergier overfor ikke-ioniske kontrastmidler kan ha behov for kortikosteroider før embolisering. Det kan være nødvendig med ytterligere vurderinger eller forholdsregler ved periprosedyre-behandling av pasienter med følgende tilstander:

- Blødningsdiatese eller hyperkoagulativ tilstand
- Kompromittert immunforsvar

Merk: Hvis du fyller HepaSphere mikrokuler med doxorubicin HCl eller irinotecan, henvises du til det legemidlets bruksanvisning for informasjon

om kontraindikasjoner, advarsler, forholdsregler, mulige komplikasjoner, dosering og behandling av pasient før bruk.

MULIGE KOMPLIKASJONER

Vaskulær embolisering er en prosedyre med høy risiko. Det kan oppstå komplikasjoner når som helst under eller etter prosedyren, inkludert, men ikke begrenset til, følgende;

- Paralyse som følge av feilrettet embolisering eller iskemisk skade fra tilstøtende vevsødem
- Uønsket refluks eller passering av HepaSphere mikrokuler inn i normale arterier i nærheten av mållasjonen eller gjennom lesjonen og inn i andre arterier eller arterieoverflater, som den interne karotidarterien, lungeblodomløpet eller det koronare blodomløpet
- Pulmonal emboli som skyldes arteriovenøs shunting
- Iskemi på uønsket sted, inkludert iskemisk slag, iskemisk infarkt (inkludert myokardinfarkt) og vevsnekrose
- Okklusjon og vevskade i kapillærleiet
- Vasospasme
- Rekanalisering
- Blindhet, hørselstap og tap av luktesans
- Reaksjoner på fremmedlegeme som krever medisinsk inngrep
- Infeksjon som krever medisinsk behandling
- Komplikasjoner i forbindelse med kateterisering (f.eks. hematom ved inngangsstedet, koageldannelse på spissen av kateteret som senere løser, og nerve- og/eller sirkulasjonsskader som kan føre til benskade)
- Allergiske reaksjoner overfor legemidler (f.eks. analgesika)
- Allergisk reaksjon overfor ikke-ioniske kontrastmidler eller embolisk materiale
- Ruptur og blødning i blodkar eller lesjon
- Død
- Postemboliseringssyndrom (som kvalme, oppkast, smerter, feber)
- Se avsnittet Advarsler for mer informasjon

UTVIDELSE

HepaSphere mikrokuler utvider seg under rekonstitusjon i vannbasert 0,9 % saltløsning og i ikke-ioniske kontrastmidler. Når HepaSphere mikrokuler hydratiseres i 100 % vannbasert 0,9 % saltløsning eller ikke-ionisk kontrastmiddel – eller 50 % ikke-ionisk kontrastmiddel og 50 % vannbasert 0,9 % saltløsning – utvider de seg til omtrent 4 ganger opprinnelige diameter i tørr tilstand på ca. 10 minutter. Eksempelvis vil HepaSphere mikrokuler med en diameter på ca. 50–100 mikron i

tørr tilstand utvide seg til ca. 200–400 mikron i løpet av rekonstitusjonen anbefalt nedenfor. På grunn av den iboende variasjonen i utvidelsesprosessen vil noen av HepaSphere-mikrokulene ligge litt utenfor dette området etter rekonstituering. Legen må derfor være nøye med å velge riktig størrelse på HepaSphere mikrokuler i henhold til størrelsen på målkarene ved ønsket okklusjonsnivå i vaskulaturen og typen vannløsning som brukes.

Merk: For å utvide seg riktig, må HepaSphere mikrokuler eksponeres for minst 10 ml løsning for doxorubicin HCl eller saltløsning og minst 5 ml for irinotecan. Hvor mye de utvider seg når de er fylt med doxorubicin HCl, avhenger av hvor mye medisin som fylles i produktet. HepaSphere mikrokuler blir noe mindre, ca 20 %, når de er fylt med doxorubicin HCl sammenlignet med størrelsen i ren vannbasert 0,9 % saltløsning, og ca. 30 % når de fylles med irinotecan.

KATETERKOMPATIBILITET

HepaSphere mikrokuler kan injiseres med mikrokatetre med følgende spesifikasjoner:

Tørr (µm)	Omtrentlig rekonstituert størrelsesområde (µm)	Kateter-str. 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

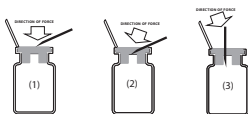
INSTRUKSJONER

HepaSphere mikrokuler må rekonstitueres i 100 % vannbasert 0,9 % saltløsning eller i ikke-ionisk kontrastmiddel, eller i 50 % vannbasert 0,9 % saltløsning og 50 % ikke-ionisk kontrastmiddel hvis de brukes uten doxorubicin HCl eller irinotecan eller fylles med doxorubicin HCl-løsning eller irinotecan før plassering av kateteret.

- Størrelsen på HepaSphere mikrokuler må nøye velges etter størrelsen på de største blodkarene ved ønsket okklusjonsnivå i vaskulaturen og typen vannbasert løsning. Se beskrivelsen under «UTVIDELSE».
- Det kan være HepaSphere mikrokuler på utsiden av hetteglasset. Hetteglasset må derfor håndteres aseptisk og langt borte fra det sterile hovedfeltet.

- Påse at HepaSphere mikrokuler er kompatible med beregnet størrelse på kateteret som skal brukes. Se tabellen over.
- Inspiser pakningen for å bekrefte at den er uskadet. Ta hetteglasset ut av posen. Hetteglassets ytre overflate er steril.
- For å unngå å bore ut gummikorken, skal injeksjonsnålen settes i som følger:

1. Hold nålen slik at skråflaten peker oppover og posisjoner spissen diagonalt på innsettsstedet. Trykk spissen mot midten av innsettsstedet.
2. Trykk lett på nålen i motsatt retning av skråflaten for å føre nålen inn i innsettsstedet til spissens bakside ikke lenger er synlig. Vær forsiktig så du ikke skraper av øverste flaten på gummihetten med baksiden av nålspissen.
3. Fortsett å trykke lett på nålen i motsatt retning av skråflaten og før nålen sakte gjennom gummihetten.



4. Etter preparering må du undersøke løsningen nøye for å bestemme om det finnes gummirester i den. Ikke bruk løsningen hvis den virker kontaminert.

HEPASPHERE MIKROKULER KAN BRUKES MED ELLER UTEN PÅFYLING AV DOKSORUBICIN HCI ELLER IRINOTECAN.

ALTERNATIV 1: FORBEREDELSE TIL EMBOLISERING UTEN LEGEMIDDEL

Omtrentlig tid for rekonstituering uten påfylling av legemiddel, er 10 minutter.

- Fyll en 10 ml sprøyte med 100 % vannbasert 0,9 % saltløsning eller ikke-ionisk kontrastmiddel (eller 50 % vannbasert 0,9 % saltløsning og 50 % kontrastmiddel) Fest sprøyten til en nål med diameter på 20 gauge eller mer.
- For å sikre riktig rekonstituering av HepaSphere mikrokuler skal du ta tak i hetteglasset horisontalt med fingerspissene og vende glasset flere ganger. Dette vil overføre det tørre innholdet i hetteglasset til sideveggen.

Merk: Fold kun vippeheten bakover. Ikke fjern gummiringen eller proppen

fra hetteglasset.

- Før nålen fra sprøyten forsiktig gjennom proppen på hetteglasset. Fortsett å dreie på hetteglasset med fingerspissene og injiser hele mengden (10 ml) av det rekonstituerte middelet i hetteglasset. Plasser deretter hetteglasset vertikalt og fjern sprøyten forsiktig med nålen på.

Merk: Hetteglasset er hermetisk

lukket. Hvis aspirasjon fra sprøyten inn i hetteglasset ikke skjer automatisk, skal man manuelt og forsiktig aspirere luft fra hetteglasset og inn i sprøyten før injisering av rekonstitueringsvæske. Det kan brukes egnede aspirasjons- og/eller ventileringssteknikker i overensstemmelse med sykehusets prosedyrer for å forenkle injeksjonen av det rekonstituerte middelet i hetteglasset. Dersom det aspireres luft fra hetteglasset før rekonstitusjon, må du påse at kulene ikke fjernes fra hetteglasset.

- For å sikre en homogen rekonstitusjon av HepaSphere mikrokuler skal hetteglasset ristes frem og tilbake slik at væsken kommer i kontakt med proppen 5–10 ganger.
- Vent minst 10 minutter slik at HepaSphere mikrokuler rekonstitueres og utvider seg fullstendig.
- Bruk en 30 ml sprøyte og en nål på 20 gauge eller mer for å aspirere innholdet i hetteglasset. Vend hetteglasset til vertikal posisjon med bunnen av hetteglasset vendt oppover. Dra nålen tilbake slik at den går ned i væsken, men ikke er hindret av proppen. Aspirer alt innholdet i hetteglasset inn i sprøyten.

Merk: Dersom luften er blitt aspirert fra hetteglasset på forhånd, vil forsiktig injeksjon av luft med sprøyten før aspirering av hetteglassinnholdet sikre en enklere aspirering av hetteglassinnholdet inn i sprøyten. Dersom ikke alt innholdet blir trukket ut, skal du føre inn ekstra luftvolum og gjenta aspirasjonsprosessen. Det er mulig å tilsette ekstra ikke-ionisk kontrastmiddel eller vannbasert 0,9 % saltløsning i sprøyten for å få en høyere spredning av mikrokuler.

Merk: HepaSphere mikrokuler som rekonstitueres som beskrevet ovenfor, kan brukes samtidig med kjemoterapeutiske midler som cisplatin, epirubicin, doxorubicin HCl, fluorouracil, irinotecan og mitomycin etter hydratisering. Når det imidlertid gjelder levering av legemiddel, er HepaSphere mikrokuler indisert for bruk kun med doxorubicin HCl (se

Alternativ 2 nedenfor) eller irinotecan (se Alternativ 3 nedenfor).

- Hvis mikrokuler ble rekonstituert med 100 % vannbasert 0,9 % saltløsning, må det tilsettes ikke-ionisk kontrastmiddel i sprøyten som inneholder HepaSphere mikrokulene for å gi visualisering under fluoroskopi. Hvis det ble brukt ikke-ionisk kontrastmiddel til å rekonstituere mikrokulene, kan det tilsettes ytterligere ikke-ionisk kontrastmiddel.

ALTERNATIV 2: FORBEREDELSE TIL EMBOLISERING FYLT MED DOXORUBICIN HCl

ADVARSEL: Liposomale formuleringer av doxorubicin HCl er ikke egnet til å fylles i HepaSphere mikrokuler.

Som en generell regel vil det ta en time å fylle lyofilisert doxorubicin HCl oppløst i vannbasert 0,9 % saltløsning i HepaSphere mikrokuler. HepaSphere mikrokuler skal ikke brukes før de er fullstendig hydratisert og utvidet. Fyllingskinetikken til ferdig oppløst doxorubicin HCl kan variere avhengig av løsningens konsentrasjon og pH-verdi.

- Velg riktig dose doxorubicin HCl som skal fylles i HepaSphere mikrokuler

Merk: En maksimumsdose på 75 mg doxorubicin HCl kan fylles i hvert hetteglass med 25 mg HepaSphere mikrokuler. Løs opp ønsket dose lyofilisert doxorubicin HCl i 20 ml 0,9 % saltløsning for injeksjon.

BRUK ALDRI RENT VANN

Merk: Maksimal anbefalt konsentrasjon av doxorubicin HCl er 5 mg/ml. En konsentrasjon av doxorubicin HCl høyere enn 5 mg/ml øker viskositeten til løsningen betydelig og gjør den vanskelig å håndtere sammen med HepaSphere mikrokuler.

- Aspirer 20 ml av doxorubicin HCl-løsningen i to sprøyter på 30 ml hver. Hver sprøyte på 30 ml skal inneholde 10 ml doxorubicin HCl-løsning.
- Koble en av de to 30 ml sprøytene med 10 ml doxorubicin HCl-løsning til en nål med en diameter på 20 gauge eller mer.
- For å sikre riktig rekonstituering av HepaSphere mikrokuler, skal du ta tak i hetteglasset med HepaSphere mikrokuler horisontalt med fingerspissene og vende glasset flere ganger. Dette vil overføre det tørre innholdet i hetteglasset til sideveggen.
- Merk: Fold kun vippehetten bakover. Ikke fjern gummiringen eller proppen

fra hetteglasset.

- Før nålen på en av de to 30 ml sprøytene med 10 ml doxorubicin HCl-løsning forsiktig gjennom proppen på hetteglasset. Fortsett å dreie hetteglasset med fingerspissene og injiser alt av 10 ml doxorubicin HCl-løsningen i hetteglasset.
- Sett hetteglasset med HepaSphere mikrokuler vertikalt. Fjern forsiktig sprøyten med nålen på, og la hetteglasset stå i 10 minutter, slik at kulene blir fullstendig hydratisert.
- Rist HepaSphere mikrokuler flere ganger i løpet av den hydratiseringsperioden på 10 minutter, slik at væsken kommer i kontakt med den grå proppen. Gjenta denne prosessen hver 2 til 3 minutter for å sikre en homogen rekonstituering av HepaSphere mikrokuler.

Merk: Hetteglasset er hermetisk lukket.

Hvis aspirasjon fra sprøyten inn i hetteglasset ikke skjer automatisk, skal man manuelt og forsiktig aspirere luft fra hetteglasset og inn i sprøyten før injisering av rekonstitueringsvæske. Det kan brukes egnede aspirasjons- og/eller ventileringssteknikker i overensstemmelse med sykehusets prosedyrer for å forenkle injeksjonen av rekonstitusjonsmiddelet i hetteglasset. Dersom det aspireres luft fra hetteglasset før rekonstitusjon, må du påse at kulene ikke fjernes fra hetteglasset.

- Etter 10 minutters hydratisering fester du en nål på 20 gauge eller mer til den andre 30 ml sprøyten som inneholder de resterende 10 ml av doxorubicin HCl-løsningen, og injiserer dette i hetteglasset med HepaSphere mikrokuler. Aspirer innholdet i hetteglasset med HepaSphere mikrokuler inn i 30 ml sprøyten med de resterende 10 ml av doxorubicin HCl-løsningen. Vend hetteglasset til vertikal posisjon med bunnen av hetteglasset vendt oppover. Dra nålen tilbake slik at den går ned i væsken, men ikke er hindret av proppen. Aspirer alt innholdet i hetteglasset inn i sprøyten.
- Før nålen fjernes fra hetteglasset med HepaSphere mikrokuler, skal sprøyten holdes vertikalt. Trykk sprøytestempelet forsiktig ned og fjern eventuell løsning som kan være igjen i muffen på sprøyten.
- Bytt ut nålen med en sprøytehette og rist sprøyten frem og tilbake for å fordele innholdet i sprøyten.
- Vent minst 60 minutter til HepaSphere mikrokuler er fullstendig utvidet, og fyll på doxorubicin HCl. I løpet av de

60 minuttene skal sprøyten ristes hvert 10–15 minutter for å optimere fordelingen av medisinen i kulene.

- Etter 60 minutter lar du sprøyten stå slik at mikrokulene legger seg, og tømmer all supernatant og kasser den i henhold godkjent standardprosedyre ved institusjonen.
- Tilsett minst 20 ml ikke-ionisk kontrastmiddel i 30 ml sprøyten som inneholder HepaSphere mikrokuler fylt med doxorubicin HCl, men merk at et større volum av løsningen kan gi bedre kontroll under embolisering. Rist sprøyten 2 til 3 ganger og vent 5 minutter til løsningen er homogen.
- Før injeksjon må det kontrolleres at kulene er i suspensjon. Hvis ikke rister du sprøyten frem og tilbake for å fordele innholdet i sprøyten.

ALTERNATIV 3: FORBEREDELSE TIL EMBOLISERING FYLT MED IRINOTECAN

HepaSphere mikrokuler fylt med irinotecan finnes kun i størrelsene 20–40 µ, 30–60 µ og 50–100 µ.

Generelt vil det ta ca. 30 minutter å fylle irinotecan i HepaSphere mikrokuler. HepaSphere mikrokuler skal ikke brukes før de er fullstendig hydratisert og utvidet.

- Velg en passende dose med irinotecan-løsning for å fylle HepaSphere mikrokuler. En maksimumsdose på 100 mg irinotecan kan fylles i hvert hetteglass med 25 mg HepaSphere mikrokuler. Irinotecan-løsningen er vanligvis tilgjengelig i en konsentrasjon på 20 mg/ml.
- Aspirer irinotecan inn i en sprøyte koblet til en nål på 20 gauge diameter eller mer.
- For å sikre riktig rekonstituering av HepaSphere mikrokuler, skal du ta tak i hetteglasset med HepaSphere mikrokuler horisontalt med fingerspissene og vende glasset flere ganger. Dette vil overføre det tørre innholdet i hetteglasset til sideveggen.

Merk: Fold kun vippeheten bakover. Ikke fjern gummiringen eller proppen fra hetteglasset.

- Sett nålen på sprøyten med irinotecan forsiktig inn gjennom proppen i hetteglasset. Fortsett å rulle hetteglasset mellom fingrene og injiser irinotecan-løsningen i hetteglasset.
- Sett hetteglasset med HepaSphere mikrokuler vertikalt. Fjern sprøyten med nålen forsiktig og la hetteglasset

stå i 30 minutter for at kulene skal hydratiseres fullstendig.

- I løpet av disse 30 minuttene skal du riste hetteglasset med HepaSphere mikrokuler flere ganger frem og tilbake slik at væsken får kontakt med den grå proppen. Gjenta denne prosessen hver 2 til 3 minutter for å sikre en homogen rekonstituering av HepaSphere mikrokuler.

Merk: Hetteglasset er hermetisk lukket. Hvis aspirasjon fra sprøyten inn i hetteglasset ikke skjer automatisk, skal man manuelt og forsiktig aspirere luft fra hetteglasset og inn i sprøyten før injisering av rekonstitueringsvæske. Det kan brukes egnede aspirasjons- og/eller ventileringsteknikker i overensstemmelse med sykehusets prosedyrer for å forenkle injeksjonen av rekonstitusjonsmiddelet i hetteglasset. Dersom det aspireres luft fra hetteglasset før rekonstitusjon, må du påse at kulene ikke fjernes fra hetteglasset.

- Etter 30 minutter med hydratisering og fylling, fester du en 20 gauge eller større nål til en passende stor sprøyte og setter den i hetteglasset med HepaSphere mikrokuler. Aspirer innholdet i hetteglasset med HepaSphere mikrokuler inn i sprøyten. Vend hetteglasset til vertikal posisjon med bunnen av hetteglasset vendt oppover. Dra nålen tilbake slik at den går ned i væsken, men ikke er hindret av proppen. Aspirer alt innholdet i hetteglasset inn i sprøyten.
- Før nålen fjernes fra hetteglasset med HepaSphere mikrokuler, skal sprøyten holdes vertikalt. Trykk sprøytestempelet forsiktig ned og fjern eventuell løsning som kan være igjen i muffen på sprøyten.
- Bytt ut nålen med en sprøytehette og rist sprøyten frem og tilbake for å fordele innholdet i sprøyten.
- Tilsett et likt volum av ikke-ionisk kontrastmiddel til sprøyten som inneholder irinotecan-fylte HepaSphere mikrokuler rett før bruk.
- Større volumer av ikke-ionisk kontrastmiddel kan føre til at irinotecan frigis i supernatanten.
- Rist sprøyten 2 til 3 ganger og vent 5 minutter til løsningen er homogen.
- Før en injisering må du sjekke at mikrokulene er i suspensjon. Hvis ikke, rister du sprøyten frem og tilbake for å fordele innholdet i sprøyten.
- Ikke fjern supernatanten.

INSTRUKSJONER OM INJISERING

- Ta bilder med høy oppløsning for å vurdere det vaskulære nettverket tilknyttet mållesjonen.

Merk: Det er viktig å avgjøre om det finnes arteriovenøse shunter før emboliseringen påbegynnes.

- Bruk standard teknikker og plasser kateteret i målkaret og kateterspissen så nær emboliseringsmålet som mulig.
- Bruk en injeksjonssprøyte på maksimalt 3 ml for administrering av HepaSphere mikrokuler fylt med doxorubicin. Det anbefales å bruke en injeksjonssprøyte på 1 ml.
- Aspirer blandingen med HepaSphere mikrokuler inn i injeksjonssprøyten.
- Det kan brukes to forskjellige metoder for alikvot sekvestering for injeksjon:

Alternativ 1: Koble en treveis stoppekran til sprøyten med HepaSphere mikrokuler fylt med doxorubicin/irinotecan/blanding og til infusjonsmikrokateteret, og bruk en 1 ml sprøyte for injeksjon gjennom den åpne porten på den treveis stoppekranen.

Alternativ 2: Det kan trekkes seriedoser av HepaSphere mikrokuler fylt med doxorubicin/irinotecan/blanding fra sprøyten og inn i injeksjonssprøyten på 1 ml gjennom en treveis stoppekran som ikke er festet til infusjonskateteret. Sprøyten på 1 ml med hver enkelt dose kan festes uavhengig til infusjonsmikrokateteret og injiseres.

- Rist sprøyten frem og tilbake for å opprettholde homogen suspensjon av blandingen med HepaSphere mikrokuler.
- Under kontinuerlig fluoroskopisk kontroll skal dosen av HepaSphere mikrokuler fylt med doxorubicin injiseres sakte og gradvis og uten å bruke kraft, med en tid tilsvarende omtrent 1 minutt per ml mikrokuleløsning. Injeksjonen skal alltid foretas under forhold med fri strømming og overvåking av reflux.

Merk: Refluks av emboliske kuler kan føre til øyeblikkelig iskemi av vev og kar som ikke er målrettet.

- Når det oppstår stase i matepedikkelen under injisering av HepaSphere mikrokuler fylt med doxorubicin HCl, skal du vente minst 5 minutter og deretter ta et selektivt angiogram etter 5 hele minutter for å verifisere opphør av antegrad blodstrøm.
- Dersom opphør av antegrad blodstrøm

ikke har inntruffet, fortsettes infusjon under fluoroskopi til ønsket devaskularisering er oppnådd.

- Etter fullført infusjon av HepaSphere mikrokuler fjernes kateteret under samtidig forsiktig aspirasjon for å unngå at det løsner eventuelle resterende HepaSphere mikrokuler som fremdeles er igjen i kateterlumenet. Kateteret skal kastes etter bruk og må ikke brukes på nytt.
- Kast alle åpne hetteglass eller ubrukte HepaSphere mikrokuler.

FORSIKTIG

Dersom kateteret tilstoppes eller det oppstår betydelig infusjonsmotstand under injeksjon, må du ikke forsøke å skylle gjennom kateteret med for høyt trykk, da det kan oppstå reflux av embolisk materiale som fører til embolisering av uønskede områder. Fjern kateteret under forsiktig aspirasjon og kast det.

BEVARING OG LAGRING

HepaSphere mikrokuler må oppbevares tørt og mørkt i originalt hetteglass og pakning. Brukes innen datoen angitt på etiketten på den ytre esken og posen.

Etter fullført rekonstitusjonsprosedyre skal løsningen med HepaSphere mikrokuler oppbevares ved 2 til 8 °C og brukes innen 24 timer DERSOM den ikke brukes umiddelbart. HepaSphere mikrokuler må ikke oppbevares etter at det er tilsatt kontrastmiddel.

Størrelse på tørre produkter (µm)	Fargekode (etikettkanter)	Antall 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

INFORMASJON PÅ PAKNINGEN

Symbol	Betegnelse
	Produsent: Navn og adresse
	Brukes innen-dato: år-måned-dag
	Batchkode
	Katalognummer
	Må ikke resteriliseres
	Må ikke brukes hvis pakken er skadet
	Holdes unna sollys
	Oppbevares tørt
	Må ikke brukes på nytt
	Forsiktig: Se medfølgende dokumentasjon
	Ikke-pyrogen
	Sterilisert med stråling
	CE-merke - Identifisering av tilsynsorgan 0459
	Størrelse på tørre mikrokuler / Størrelse på hydratiserte mikrokuler

Alle alvorlige eller livstruende bivirkninger eller dødsfall forbundet med bruk av HepaSphere mikrokuler skal rapporteres til produsenten.



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